

Aus dem
CharitéCentrum 14 für Tumormedizin
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach

Habilitationsschrift

Moderne Strahlentherapie unter Anwendung des simultan-integrierten Boosts (SIB) für Patienten mit Zervix- und Kopf-Hals-Tumoren

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radioonkologie und Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Carmen Stromberger
geboren in Friesach

Eingereicht:

November 2015

Dekan:

Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutacher/in

Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt

2. Gutachter/in

PD Dr. med. Silke Tribius

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. EINLEITUNG	4
1.1. Zervix- und Kopf-Hals-Tumore	4
1.2. Strahlentherapeutische Behandlungsoptionen	5
1.3. Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)	7
1.4. Sequentieller Boost (SeqB) – simultan-integrierter Boost (SIB)	8
1.5. Zielsetzung der Arbeit	10
1.6. Methodik	12
2. EIGENE ARBEITEN	13
2.1. Zusammenfassung Publikation 1: Primäre Radiochemotherapie (SIB) mit helikaler Tomotherapie versus konventioneller IMRT für Patientinnen mit Zervixkarzinom: Ein intraindividueller Vergleich	13
2.2. Zusammenfassung Publikation 2: Helikale Tomotherapie mit SIB nach laparoskopischem Staging für Patientinnen mit Zervixkarzinom: Durchführbarkeit und Analyse der Akuttoxizität	22
2.3. Zusammenfassung Publikation 3: Postoperative SIB-IMRT für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im intermediärem oder hohem Risiko: Klinische Ergebnisse, Toxizität und Analyse des Rezidivmusters	31
2.4. Zusammenfassung Publikation 4: Einsatz des SIB mit RapidArc versus helikale Tomotherapie für die unilaterale oder bilaterale Halsbestrahlung	41
2.5. Zusammenfassung Publikation 5: Vergleichende Therapieplanungsstudie zum Einsatz eines SeqB oder SIB für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Unterschiede in der Dosisverteilung und potenzielle Implikationen für die klinische Praxis	50
3. DISKUSSION	60
4. ZUSAMMENFASSUNG	67
5. LITERATURVERZEICHNIS	68
Danksagung	80
Eidesstattliche Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité	81

Abkürzungen

3D-CRT	3-Dimensional conformal radiotherapy
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
ECE	Extracapsular extension
EBRT	External beam radiotherapy
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GI	Gastrointestinal
GU	Urogenital
Gy	Gray
GTV	Gross tumor volume
HDR	High-dose-rate
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
MRT	Magnetresonanztomographie
PTV	Planning target volume
SeqB	Sequentieller Boost
SIB	Simultan-integrierter Boost
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
HT	Helikale Tomotherapie
VMAT	Volumetric modulated arc therapy

1. EINLEITUNG

1.1. Zervix- und Kopf-Hals-Tumore

Bedingt durch die Einführung des Früherkennungsprogramms und bessere Genitalhygiene [1] ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms in den letzten Jahren deutlich gesunken und wird aktuell mit 2,1% auf Platz 12 der Krebserkrankung der Frau in Deutschland gereiht [2]. Ähnlich gering ist die Inzidenz des Mund- und Rachenkarzinoms welche mit 3,7% bei Männern und 1,5% bei Frauen angegeben wird [2]. Besonders die Behandlung des Mund-Rachenkarzinoms gewinnt durch die relativ hohe Anzahl an Sterbefällen (5020 bzw. 7,1% bei Männern und 1,8% bei Frauen) im Jahr 2010 an Bedeutung, aber auch am Zervixkarzinom versterben noch 1524 Patientinnen bzw. 2,5% pro Jahr [2].

Histologisch stellt das Plattenepithelkarzinom die Mehrheit der Zervix- (~80%) und der Kopf-Hals-Tumore dar [3,4]. Infektionen mit high-risk humanen Papillomaviren (z.B. HPV-Typen 16, 18, 45, 31, 33 etc.) sind häufig ursächlich beteiligt an der Entstehung des Zervixkarzinoms, aber nur bei 5-10 % der Frauen persistiert die Infektion und nur rund 3% erkranken am Zervixkarzinom [5].

Eine HPV-Assoziation des Plattenepithelkarzinoms im Oropharynx (Gaumentonsille und Zungengrund) ist ebenfalls bekannt und stellt bei dieser Erkrankung einen wichtigen Prognosefaktor dar [6]. Große geographische Unterschiede scheinen in der Prävalenz des HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms zu bestehen. So kann man, anders als in Nordamerika, wo bis zu 80% an HPV-induzierten Tumoren nachgewiesen werden, in Europa und hier vorrangig in östlichen und nördlichen Ländern ein deutlich geringeres (~40-50%) aber auch zunehmendes Auftreten dieser virus-induzierten Tumorentität beobachten [7,8]. Mitbeteiligt an diesem Unterschied scheint eine immer noch hohe Prävalenz für das Rauchen in Europa zu sein [7].

Zur klinischen Einteilung des Tumorstadiums verwendet man beim Zervixkarzinom die Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) und in der postoperativen Situation die aktuelle TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) bzw. des American Joint Committee on

Cancer (AJCC) [9,10]. Beim Kopf-Hals-Tumor wird zur Einteilung des Tumorstadiums ebenso die aktuelle TNM Klassifikation der UICC bzw. AJCC herangezogen [11]. Für beide Krebserkrankungen erfolgt eine Stadien-adaptierte Therapieempfehlung nach interdisziplinärer Beratung, wobei hier auch individuelle Patientenparameter (Allgemeinzustand, Alter, Ernährungszustand, Ko-Morbiditäten etc.) mit einbezogen werden.

1.2. Strahlentherapeutische Behandlungsoptionen

Sowohl beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom als auch beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region gilt die primäre simultane Radiochemotherapie als kurative Therapie der Wahl [12]. Die Resultate von fünf randomisierten Studien [13-17] etablierten die Platin-basierte Radiochemotherapie als die Erstlinien-Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen [18]. Die Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie führt zu einer 13-prozentigen Reduktion des Sterberisikos für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region unabhängig von der Tumorlokalisation [12].

Auch in der adjuvanten Therapiesituation stellt die simultane Radiochemotherapie bei beiden Erkrankungen abhängig vom Risikoprofil einen integralen Bestandteil der multimodalen Behandlung dar. Für das Zervixkarzinom gilt, seit Publikation der Daten der Gynecologic Oncology Group GOG-109-Studie im Jahr 2000, der internationale Konsens zur simultanen Radiochemotherapie in der Hochrisikosituation. Hohes Risiko wird hier definiert durch die folgenden Parameter: mehrere Lymphknotenmetastasen, ausgedehnte Parametrieninfiltration und/oder positive Resektionsränder [17]. Als postoperatives intermediäres Risiko wird für das lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region generell ein TN-Stadium von $\geq pT3$ bei $pN0$ und jedes pT -Stadium bei $>pN1$. In dieser Situation besteht zur Senkung des Lokalrezidivrisikos die Indikation zur alleinigen Radiotherapie [19]. Als Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie beim Kopf-Hals-Tumor gelten zwei Hochrisikofaktoren als etabliert: extrakapsuläres Tumorzellwachstum (extracapsular spread, ECE) in regionären Halslymphknoten und/oder ein knapper ($<5\text{mm}$) bzw. ein mikroskopisch-involvierter Resektionsrand

(R1-Status) des Primärtumors [20].

Die primäre Radiochemotherapie der beiden unterschiedlichen Tumorentitäten kann mit signifikanter Akuttoxizität und Spätnebenwirkungen assoziiert sein. Vor allem für Patientinnen mit Zervixkarzinom, aber auch für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konnte man in den letzten Jahrzehnten durch den Einsatz der simultanen Radiochemotherapie einen signifikanten Anstieg der Überlebensrate erreichen [12]. Im Zuge dessen kam es bei den Überlebenden auch zum Anstieg therapiebedingter Nebenwirkungen mit Auswirkung auf die Lebensqualität [13-17,21]. Die folgenden Daten stammen aus Zeiten der 3-dimensional konformalen Strahlentherapie (3D-CRT). In den bereits oben genannten Studien zum Zervixkarzinom hatten an die 30% der Patientinnen hämatologische Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades. Die gastrointestinale (GI) Toxizität wurde für Patientinnen mit simultaner Radiochemotherapie im Vergleich zu denen mit alleiniger Radiotherapie mit 8% Grad 3 und 4 als doppelt so hoch beschrieben. Urogenitale (GU) Toxizitäten ≥ 3 . Grades traten bei 1,5% der Patientinnen auf [22]. Ähnlich verhält es sich mit den Nebenwirkungen nach primärer Radio(chemo)therapie im Kopf-Hals-Bereich. Typische radiogene Akutnebenwirkungen sind hier eine orale Mucositis, Dysphagie, Xerostomie, die radiogene Dermatitis und eine überwiegend transiente Dysgeusie. Häufige Spätnebenwirkungen der 2D und 3D-CRT sind eine permanente Xerostomie, aber auch die Osteoradionekrose des Unterkiefers, Trismus und permanente Dysphagie die die Lebensqualität der Patienten beeinflussen [23-26].

Die perkutane Strahlentherapie (external beam radiotherapy, EBRT) mit Photonen stellt das Standardverfahren für die lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren und das Zervixkarzinom dar [27-29]. Beim Zervixkarzinom besteht die primären Behandlung zusätzlich aus einer Kombination von EBRT mit einer intrazervikalen HDR-Brachytherapie [28]. Die primären Radiochemotherapie mit EBRT inkludiert den gesamten Uterus, die Zervix, die Parametrien und die pelvinen und ggf. paraaortale Lymphabflusswege mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zur Gesamtdosis von 45-50,4 Gy. Historisch wurde die kurativ intendierte Radiotherapie des Zervixkarzinoms mittels einer Vier-Felder-Boxtechnik ausgehend von knöchernen Bezugspunkten über große Felder vorgenommen. Bei Kopf-Hals-Tumoren erfolgte früher die kurativ intendierte EBRT ebenfalls anhand knöcherner Bezugspunkte als Kombination aus Photonen- und Elektronenfeldern. Wesentliche technische Fortschritte konnten erst

durch die Weiterentwicklung von der 2-D und 3D-CRT zur intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und der volumetrisch modulierten Arc-Therapie (VMAT), als neueste technische Errungenschaft, ermöglicht werden [30]. Diese moderne und konformale Anwendung der Photonenstrahlentherapie erlaubt es nun, die erforderlich hohen Strahlendosen am Tumor bei gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen mit Reduktion von Spätnebenwirkungen zu applizieren [31,32].

1.3. Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie entwickelte sich in den 90er Jahren [33]. Die Planung der Strahlentherapie erfolgt anders als bei der 3D-CRT als inverse Planung. IMRT ist eine Methode der Bestrahlung, die über mehrere Felder mit uneinheitlicheren Bestrahlungsfluenzen (durch Positionsänderung bzw. Bewegung der Multileaf-Kollimatoren, MLC) Dosis appliziert. Dies bedeutet, dass sich im Vergleich zur 3D-CRT ein Modulationsfaktor hinzuaddiert. Die IMRT überlagert verschiedene kleine Bestrahlungsfelder welche dann eine im Profil unregelmäßige Dosisverteilung ermöglichen und durch hohe Konformität auch an komplexe konkaven Zielvolumina einen steileren Dosisabfall zum umliegenden Gewebe ermöglicht. Diese „konventionelle“ oder „statische“ IMRT, bei der während der Bestrahlung keine Gantry-Bewegung des Linearbeschleunigers erfolgt, wird entweder als „sliding window“ oder als „step and shoot“ Technik eingesetzt. Der Einsatz der IMRT kann theoretisch auch eine Erhöhung der tumorwirksamen Bestrahlungsdosis im Zielgebiet bei gleichzeitig verbesserter Schonung der angrenzenden Risikoorgane ermöglichen [30,33]. Durch diese Vorteile hat sich trotz anfänglicher Vorbehalte die IMRT schnell etabliert und wird für viele Tumorentitäten untersucht und eingesetzt [34,35]. Als technische Weiterentwicklung der IMRT entstand die helikale Tomotherapie. Dabei erfolgt die Bestrahlung als Rotations-IMRT mittels Fächerstrahl ähnlich der Computertomographie. Durch die dadurch erreichte höhere Anzahl von unabhängigen Einstrahlrichtungen ermöglicht die helikale Tomotherapie die Bestrahlung komplexer Zielvolumina und bietet zusätzlich durch einen integrierten Megavolt-Computertomographen die Möglichkeit zu einer einfachen, täglichen Positionierung und Lagerungskontrolle einer sogenannten „image guided radiotherapy“ [36]. Die nächste technische Fortentwicklung der IMRT

war die intensitäts-modulierte Arc-Therapie oder zuletzt die volumetrisch modulierte Arc-Therapie (VMAT) [37]. Hierbei wird der „konventionellen“ IMRT durch gleichzeitige Rotation der Gantry des Linearbeschleunigers (von 0°-360°) während der Bestrahlung ein Modulationsfaktor hinzugefügt. Die Anwendung mehrerer „Arcs“ oder Bögen in einem Bestrahlungsplan ist möglich. Diese Technik nutzt alle Vorteile der IMRT, appliziert die Strahlentherapie jedoch wesentlich schneller, was in einer kürzeren täglichen Behandlungszeit des Patienten resultiert [38].

1.4. Sequentieller Boost (SeqB) - simultan-integrierter Boost (SIB)

Historisch betrachtet und technisch bedingt erfolgte die EBRT bei Tumorerkrankungen sequentiell. Da häufig bzw. den zwei genannten Tumorentitäten immer, zusätzlich zum Primärtumor auch die regionären Lymphknoten betroffen sein können, erfolgt die Bestrahlung großvolumig inklusive der z.B. pelvinen oder zervikalen Lymphabflusswege. Schrittweise wird nach Erreichen einer für den mikroskopischen Tumorzellbefall sterilisierenden Bestrahlungsdosis (z.B. für die Beckenbestrahlung nach 45-50,4 Gy, im Kopf-Hals-Bereich nach 50-54 Gy) durch eine Feldverkleinerung, sogenannte “shrinking field technique”, auf den makroskopischen Tumorbereich fokussiert bestrahlt um dort möglichst kleinvolumig die erforderliche tumorkontrollierende Dosis zu applizieren. Diese Methode wird auch in Zeiten der modernen IMRT oder VMAT weiterhin für viele Tumorentitäten verwendet und als sequentieller Boost (SeqB) bezeichnet.

Die Rationale für den weiteren Einsatz eines SeqBs besteht darin, dass die verschriebene Einzeldosis, häufig einer konventionellen Fraktionierung mit 1,8-2 Gy, in den einzelnen Bestrahlungsvolumina beibehalten werden kann und dadurch eine ggf. bessere Therapieverträglichkeit mit gleichzeitiger Minimierung von Spätnebenwirkungen erreicht werden soll [39]. Bedingt durch das schrittweise Vorgehen im SeqB werden Patienten mit z.B. Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und primäre Radiochemotherapie bei Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zur notwendigen Gesamtdosis von 70 Gy über 7 Wochen therapiert. Jede Feldverkleinerung bzw. Umstellung bedarf eines eigenen Plans.

Mit Entwicklung der IMRT entstand nun die Möglichkeit zur differenzierten

Bestrahlung mittels sogenannter „dose paintings“, basierend auf bildgestützten Informationen zur Ausbreitung (z.B. durch MRT), Funktion (z.B. durch FDG-PET/-CT) oder biologischen Besonderheiten (z.B. hypoxische Areale) des Tumors [31]. Durch Einsatz der IMRT hatte man nun auch die Option, nicht uniforme Dosen also unterschiedliche Dosisverschreibungen in klinischen Zielgebieten (clinical target volume, CTV) unterschiedlichen Risikos gleichzeitig zu verordnen und zu bestrahlen [39,40]. Diese Art der Bestrahlung wird simultan-integrierter Boost (SIB) genannt. Der SIB ermöglicht somit eine risikoadaptierte Planung durch zeitgleichen Einsatz unterschiedlich hoher Bestrahlungsdosen und -intensitäten an Zielvolumina mit abgestuften Risiko (z.B. Tumorregion: hohes Risiko; Lymphabflusswege ohne makroskopischen Befall: intermediär oder niedriges Risiko). Die SIB-IMRT gilt im Vergleich zum SeqB als konformaler [41,42] und kann anhand dieser Eigenschaft potenziell auch für eine Dosisescalation in Volumina oder Subvolumina mit hohem Risiko eingesetzt werden [31]. Durch Erhöhung der täglichen Einzeldosis auf typischerweise >2 Gy bis ~2,25 Gy kann somit eine Dosiserhöhung in (Unter)-Bereichen des Tumors unter der Zielsetzung einer verbesserten Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (Akzelerierung), mit potentiellen strahlenbiologischen Implikationen erreicht werden [41,43].

1.6. Zielsetzung der Arbeit

Aus den in der Einleitung dargestellten Zusammenhängen ergaben sich in den letzten Jahren folgende wissenschaftlichen Fragestellungen und Zielsetzungen:

1. Gibt es für Patientinnen mit Zervixkarzinomen beim Einsatz der neuen Boost-Strategie des parametranen SIBs zwischen der statischen IMRT und helikalen Tomotherapie Unterschiede in der Bestrahlungsplanungs-Qualität hinsichtlich der Zielvolumina und der Schonung von relevanten Risikoorganen (z.B. Dünndarm)?
2. Wie ist die Verträglichkeit einer Bestrahlung unter Anwendung des parametranen SIBs im Rahmen der primären simultanen Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen im Hinblick auf die Akuttoxizität (GI, GU, hämatologisch)?
3. Wie sind die onkologischen Ergebnisse der an unserer Klinik langjährig implementierten postoperativen SIB-IMRT für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren? Wie häufig und mit welchem Schweregrad treten typische akute Nebenwirkungen und Spätfolgen auf? Gibt es Unterschiede in den onkologischen Ergebnissen und im Nebenwirkungsprofil zwischen Intermediär- und Hochrisiko-Patienten?
4. Gibt es Unterschiede zwischen der helikalen Tomotherapie und VMAT bei der Anwendung der SIB-Strategie für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in der Qualität der Bestrahlungsplanung bei unilateraler oder bilateraler Bestrahlung hinsichtlich der Zielvolumina und Schonung von Risikoorganen (z.B. Gl. parotidea, Myelon)?
5. Gibt es beim Einsatz der modernen VMAT-Bestrahlungstechnik in der primären Therapiesituation dosimetrisch-qualitative Unterschiede zwischen der sequentiellen (SeqB) und simultan-integrierten Boost-Strategie (SIB) für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren?

Diese Fragestellungen konnten anhand von unterschiedlichen Patientenkohorten, die an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, mittels modernster strahlentherapeutischer Verfahren (IMRT, helikale Tomotherapie, VMAT) untersucht werden.

Die vorliegende Habilitationsschrift und die darin zusammengefassten Originalarbeiten stellen eine vergleichende Untersuchung zum SIB zur Bestrahlungsplanung und zu klinischen Ergebnissen von Patienten mit Zervixkarzinomen und Kopf-Hals-Tumoren dar.

1.7. Methodik

Die entsprechenden Patientencharakteristika, verwendeten Bestrahlungstechniken, Bestrahlungsdosisverordnungen und untersuchten Planparameter finden sich im jeweiligen Methodenteil der einzelnen Publikationen.

In den einzelnen Arbeiten wurde für Patientinnen mit Zervixkarzinom (Patientenzahl: 20) und für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Patientenzahl: 26) die Strategie des SIBs unter Einsatz der helikalen Tomotherapie, statischen IMRT oder VMAT anhand von Unterschieden in der Planqualität (Abdeckung, Konformität, Homogenität, spezifische Risikoorganschonung) dargestellt. In diesen vergleichenden Planungsstudien wurden die erhobenen Daten jeweils für den einzelnen Patienten und für die gesamte Kohorte bestimmt.

Akuttoxizität und Spätmorbidität sowie das onkologische Ergebnis nach einer strahlentherapeutischen Behandlung mit SIB wurde anhand klinischer Daten von 40 Patientinnen mit Zervixkarzinom bzw. 129 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren analysiert. Die Erhebung der Akut- und Spätnebenwirkungen erfolgte unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAEv3.0).

Die deskriptiven statistischen Analysen und die Einschätzung der lokalen, regionären und fernmetastatischen Kontrolle sowie des Gesamtüberlebens erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode und wurde mit der IBM SPSS Version 15-20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) und Microsoft Excel 2007 durchgeführt.

2. EIGENE ARBEITEN

2.1. Zusammenfassung Publikation 1: Primäre Radiochemotherapie (SIB) mit helikaler Tomotherapie versus konventioneller IMRT für Patientinnen mit Zervixkarzinom: Ein intraindividueller Vergleich

Marnitz, S., Lukarski, D., Kohler, C., Wlodarczyk, W., Ebert, A., Budach, V., Schneider, A., **Stromberger, C.**

Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2011, 424-430, 81

Um die Technik des simultan-integrierten Boosts (SIB) an der helikalen Tomotherapie mit der konventionellen IMRT für Patientinnen mit Zervixkarzinom zu vergleichen, erfolgte diese Planungsstudie.

Untersucht wurde eine Kohorte von 20 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die eine primäre Radiochemotherapie erhalten haben. Zehn Patientinnen erhielten eine alleinige Beckenbestrahlung und zehn weitere eine sogenannte „extended field“ Bestrahlung welche sowohl die pelvinen als auch die paraaortalen Lymphabflusswege beinhaltete. Für die Bestrahlungsplanung wurde das SIB Konzept angewendet. Der Zervixtumor, der Uterus, sowie die pelvinen Lymphabflusswege, mit oder ohne paraaortale Lymphabflusswege wurden als Planungszielvolumen A (PTV-A) definiert. Hier entsprach die verschriebene Einzeldosis 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (PTV-A). Die SIB-Region beinhaltete die Parametrien (PTV-B) mit einer Einzeldosis von 2,12 bis zur Gesamtdosis von 59,36 Gy. Als Planungsziel wurde folgendes für das PTV definiert: eine untere Grenze für die PTV-Abdeckung von 95% der verschriebenen Dosis auf 95% der korrespondierenden PTVs und ein Dosismaximum in den PTVs von maximal 107%. Zusätzlich erfolgte als Zielvorgabe an die erfahrenen Planungsphysiker unserer Klinik das bestrahlte Dünndarmvolumen so gering wie möglich zu halten. Für jeden helikale Tomotherapie-Plan wurde ein konventioneller IMRT-Plan berechnet und die

Planqualität der zwei Techniken anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen, sowie durch Berechnung des Homogenitätsindex und Evaluierung unterschiedlicher Konformitätsmerkmalen (-indizes) verglichen.

Beide Techniken erreichten eine ausgezeichnete PTV-Abdeckung und eine ausreichend gute Schonung des Dünndarms. Signifikant bessere Ergebnisse konnten durch Einsatz der helikalen Tomotherapie in der Konformität für das PTV-A und PTV-B, die Homogenität im PTV-B und der Schonung des Dünndarms im Volumen das 45 Gy, im Volumen das 50 Gy erhält und mit geringerem Dosismaximum im Dünndarm erreicht werden. Die Dünndarmschonung im Niedrigbestrahlungsdosisbereich, dem Volumen des Dünndarms der 10 Gy erhält, war im Gegenzug signifikant besser mit der herkömmlichen „statischen-Gantry“-IMRT.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass sowohl die helikale Tomotherapie als auch die konventionellen IMRT mit parametranem SIB eine optimale Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom auf Planungsebene darstellen. Durch beide Verfahren konnte sowohl die PTV-Abdeckung als auch die Dünndarmschonung innerhalb der vorgegeben Parameter erreicht werden. Die helikale Tomotherapie-Technik scheint eine bessere Homogenität, Konformität und Dünndarmschonung zu erzielen. Auch kamen wir zum Schluss, dass weitere Studien von Nöten sind um das onkologische Ergebnis, die Nebenwirkungen und die klinische Relevanz dieser Planungsunterschiede mit SIB beurteilen zu können.

Marnitz, S., Lukarski, D., Kohler, C., Włodarczyk, W., Ebert, A., Budach, V., Schneider, A., Stromberger, C. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Oktober/2011, 424-430, 81(2). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.005>

2.2. Zusammenfassung Publikation 2: Helikale Tomotherapie mit SIB nach laparoskopischem Staging für Patientinnen mit Zervixkarzinom: Durchführbarkeit und Analyse der Akuttoxizität

Marnitz, S., Kohler, C., Burova, E., Wlodarczyk, W., Jahn, U., Grun, A., Budach, V., Stromberger, C.

Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2012, e137-143, 82 (2)

Zweck der darauffolgenden Arbeit war es, die Machbarkeit und Sicherheit des SIBs zur Dosisescalation an der helikalen Tomotherapie an Patientinnen mit Zervixkarzinom zu demonstrieren.

Vierzig Patientinnen im FIGO Stadium IB1 und pN1-IVA wurden mit einer primären Radiochemotherapie in SIB-Technik via helikaler Tomotherapie behandelt. Dieser Therapie vorausgehend erhielten 29 der 40 Patientinnen ein Staging mittels pelviner und paraaortaler laparoskopischer Lymphadenektomie. In 21%, 31% oder 3% der Patientinnen bestätigte sich eine pelvine, pelvine und paraaortale oder paraaortale (sogenannte „skip“) Lymphknotenmetastasierung. Alle Patientinnen erhielten die vorbeschriebene SIB-Radiotherapie in 28 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy im PTV-A, und mit einer Einzeldosis von 2,12 bis zur Gesamtdosis von 59,36 Gy im PTV-B (Parametrien). Die Definition der Boost-Region erfolgte unter Verwendung von Titan-Clips, die während des laparoskopischen Stagings implantiert wurden. Für alle Patientinnen ohne operatives Staging erfolgte die Konturierung des PTV-B nach standardisierten Grenzen. Eine HDR-Brachytherapie erfolgte in 39/40 Patientinnen.

Die mittlere biologische wirksame Dosis am makroskopischen Tumor reichte von 87,5 bis 97,5 Gy. Die simultane Chemotherapie bestand aus wöchentlichen Cisplatin-Gaben (40 mg/m^2 Körperoberfläche). Die Dosis-Volumen-Histogramme und die akuten GI-, GU- und hämatologischen Toxizitäten wurden ausgewertet.

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 45 Tage, und die mittlere Dosis

(± Standardabweichung) am Dünndarm, Mastdarm und der Blase $28,5 \pm 6,1$ Gy, $47,9 \pm 3,8$ Gy und 48 ± 3 Gy. Hämatologische Nebenwirkungen 3. Grades traten bei 20% der Patientinnen auf. Diarrhoen 2. Grades wurden in 5% und 3. Grades in 2,5% der Patientinnen beobachtet. Es gab keine GU-Toxizität 3. Grades. Alle Patientinnen erhielten 3 Monate nach der SIB-Radiochemotherapie eine Kürettage, die eine pathologische komplette Remission in 38 von 40 Patientinnen bestätigte.

Im Rahmen dieser Studie konnte durch Einsatz der helikalen Tomotherapie für Patientinnen mit Zervixkarzinom gezeigt werden, dass unser Konzept des SIBs zur selektiven Dosissteigerung an den Parametrien mit niedrigen Raten an akuten GI- und GU-Nebenwirkungen durchführbar ist.

Ob die hier eingesetzte Dosisescalation zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse führen wird, kann jedoch erst nach einem längeren Follow-up abschließend bewertet werden.

Marnitz, S., Kohler, C., Burova, E., Wlodarczyk, W., Jahn, U., Grun, A., Budach, V., Stromberger, C. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Februar/2012, e137-143, 82 (2). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.066>

2.3. Zusammenfassung Publikation 3: Postoperative SIB-IMRT für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im intermediärem oder hohem Risiko: Klinische Ergebnisse, Toxizität und Analyse des Rezidivmusters

Stromberger, C., Jann, D., Becker, ET., Raguse, JD., Tinhofer, I., Marnitz, S., Budach, V.

Postoperative IMRT with simultaneous integrated boost for patients with intermediate- or high-risk head and neck cancer: Clinical Results, toxicities and patterns of failure. Oral Oncology, 2014, 1114-1121, 50 (11)

Anschließend an die Studien zum parametranen SIB bei Patientinnen mit Zervixkarzinom war das Ziel dieser Arbeit, die Auswertung der onkologischen Resultate und der Akut- und Spätnebenwirkungen sowie des Rezidivmusters nach einer adjuvanten SIB-IMRT von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anhand etablierter Risikofaktoren.

Hierfür wurden 129 Kopf-Hals-Tumor-Patienten, welche zwischen Januar 2001 und Juni 2010 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit adjuvanter SIB-IMRT mit oder ohne simultaner Chemotherapie behandelt wurden, eingeschlossen. Patienten mit postoperativ hohem Risiko, definiert als solche mit extrakapsulärer (Lymphknoten-) Tumorzellausdehnung und/oder Patienten mit knappen oder mikroskopisch positiven Resektionsrändern (R1-Status), erhielten eine simultane Chemotherapie-SIB-IMRT bis zur Gesamtdosis von 54 bzw. 63,9 Gy. Patienten mit intermediärem Risiko erhielten eine alleinige SIB-IMRT bis zur Gesamtdosis von elektiv 50 bzw. im Tumorbett 56 Gy. Die primären Endpunkte waren lokale und regionäre Kontrolle. Sekundäre Endpunkte waren die Fernmetastasen-freie Kontrolle, das Gesamtüberleben, die Akuttoxizität und Spätnebenwirkungen sowie die Analyse des Rezidivmusters.

79 von 129 Patienten hatten postoperativ ein Hochrisiko-Profil und 50 von 129 Patienten ein intermediäres Risiko. Die 5-Jahres-Resulte für lokale Kontrolle betragen 87% und 89%, für die regionäre Kontrolle 97% und 86%, für die Fernmetastasen-freie Kontrolle 95% und 77% und für das Gesamtüberleben 73%

und 67% für Intermediär- bzw. Hochrisiko-Patienten. Insgesamt waren 43 Todesfälle eingetreten. Akuttoxizität \geq Grad 3 wurde bei 55% bzw. 56% und von Spätnebenwirkungen \geq Grad 3 bei 10% bzw. bei 15% der Patienten in der mit Intermediär- oder Hochrisiko-Gruppe beobachtet. Fünfzehn Patienten entwickelten ein loko-regionäres Rezidiv.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass trotz Einsatz der simultaner Chemotherapie-SIB-IMRT signifikant mehr Hochrisiko-Patienten Fernmetastasen entwickelten, es aber keine Unterschied zwischen den beiden Risikogruppen in der lokalen und regionären Kontrolle und im Gesamtüberleben gab. Die Mehrzahl der hier analysierten Rezidive lagen im Hochdosisvolumen („in-field“), welches wir im Rahmen dieser Arbeit als Sicherheit der postoperativen SIB-Strategien für Kopf-Hals-Patienten interpretiert haben. Da die beobachteten Akut- und Spätnebenwirkungen insgesamt moderat waren, fand sich eine gute Verträglichkeit der zwei einheitlich von uns verwendeten adjuvanten SIB-Dosisverschreibungen.

Stromberger, C., Jann, D., Becker, ET., Raguse, JD., Tinhofer, I., Marnitz, S., Budach, V. Postoperative IMRT with simultaneous integrated boost for patients with intermediate- or high-risk head and neck cancer: Clinical Results, toxicities and patterns of failure, Oral Oncology, November/2014, 1114-1121, 50 (11). <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.006>

2.4 Zusammenfassung Publikation 4: Einsatz des SIB mit RapidArc versus helikale Tomotherapie für die unilaterale oder bilaterale Halsbestrahlung

Stromberger, C., Wlodarczyk, W., Marnitz, S., Jamil, B., Budach, V., Raguse, JD., Boettcher, A., Badakhshi, H.

Simultaneous integrated boost (SIB): RapidArc and Tomotherapy plan comparison for unilateral and bilateral neck irradiation. Anticancer Research, 2015, 2991-2997, 35 (5)

Zweck dieser Arbeit war die Anwendung der SIB-Strategie für die bilaterale und einseitige Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren durch Vergleich der zwei modernsten Photonenbestrahlungstechniken: der volumetrisch modulierten Arc-Therapie (VMAT, hier als RapidArc® bezeichnet) und der helikalen Tomotherapie (HT).

Für sechzehn KHT-Patienten mit insgesamt 17 Computertomographie-Scans wurde jeweils ein Vergleichsplan für eine primäre SIB-Radiochemotherapie in 32 Fraktionen mit VMAT und mit helikaler Tomotherapie erstellt (34 Pläne). Das PTV1 (Primärtumor, makroskopische Lymphknoten) entspricht der zu bestrahlenden Region mit höchster Dosisverschreibung, mit einer Einzeldosis 2,2 Gy und einer Gesamtdosis von 70,4 Gy. Das PTV2 (direkt an den makroskopischen Tumor angrenzende Region) der Region mit intermediärer Dosisverschreibung, mit einer Einzeldosis von 1,9 Gy bis zur Gesamtdosis von 60,8 Gy. Das PTV3, die Region mit der elektiven Lymphabflusswegbestrahlung erhält mit einer Einzeldosis von 1,7 Gy und in Summe einer Gesamtdosis von 54,4 Gy die niedrigste Dosisverordnung. Wir definierten drei Untersuchungsgruppen: 1. Die Gruppe mit allen Patienten; 2. die einseitige Halsbestrahlungsgruppe; 3. die bilateral bestrahlte Behandlungsgruppe.

Die SIB-Planqualität beider Bestrahlungstechniken wurde anhand von Dosisverteilungen, Dosisinhomogenität und Konformität für die PTV1-3, sowie in der Schonung von Risikoorganen und vom umgebenden Normalgewebe verglichen. Des Weiteren entwickelten wir einen Index, der die therapeutische Breite (TWI) der zwei Bestrahlungstechniken auf Basis von PTV-Abdeckung und Schonung der Gll. parotidae widerspiegeln soll.

Als Ergebnis zeigte sich, dass die PTV-Abdeckung durch VMAT und HT in allen drei Untersuchungsgruppen äquivalent war. Die Pläne der Gruppe mit einseitiger Bestrahlung führten unabhängig von der Bestrahlungstechnik zu vergleichbar hohen mittleren Bestrahlungsdosen am direkt umgebenden Normalgewebe. Die helikale Tomotherapie erreicht eine bessere Schonung des Rückenmarks, des Larynx und der kontralateralen Gl. parotidea. Pläne der helikalen Tomotherapie erzielten eine bessere Dosishomogenität, aber VMAT-Pläne eine bessere Konformität an den PTVs. Als Fazit dieser Studie ergab sich, dass beide modernen Photonenbestrahlungstechniken klinisch akzeptable Ergebnisse in der einseitigen und bilateralen Halsbestrahlung erreichen können. VMAT mit vergleichbar besserer Konformität auf Kosten der Schonung von Risikoorganen und der Homogenität der Dosis im PTV.

Simultaneous Integrated Boost (SIB): RapidArc and Tomotherapy Plan Comparison for Unilateral and Bilateral Neck Irradiation

CARMEN STROMBERGER¹, WALDEMAR WŁODARCZYK¹, SIMONE MARNITZ¹, BASIL JAMIL²,
VOLKER BUDACH¹, JAN-DIRK RAGUSE³, ARNE BOETTCHER⁴ and HARUN BADAOKHSI¹

Departments of ¹Radiation Oncology and Radiotherapy, ³Oral and Maxillofacial Surgery and
⁴Otorhinolaryngology, Charité Universitaetsmedizin Berlin, Berlin, Germany;
²Praxis für Strahlentherapie, Klinikum Frankfurt Oder, Frankfurt, Germany

Abstract. Aim: The aim of the present study was to compare simultaneous integrated boost (SIB) plans using volumetric modulated arc therapy (RapidArc[®]; RA) or tomotherapy (TT) for bilateral (BL) and unilateral (UL) treatment in head-and-neck cancer (HNC) patients. Material and Methods: Seventeen computed tomography scans (CTs) of 16 patients with SIB were replanned using TT and RA. We defined three groups: All, UL and BL, compared the dose distributions, homogeneity, conformity to planning target volume (PTV), organs at risk (OAR) and healthy tissue (HT) sparing. We evaluated a therapeutic-width index (TWI) based on PTV coverage and parotid gland (PG) sparing. Results: PTV coverage for RA and TT was equivalent for all groups. UL irradiation resulted in similar doses to the HT for both techniques but TT achieved better sparing of spinal cord, larynx and contralateral PGs. TT provided better homogeneity. RA gave better conformity. Conclusion: Both methods achieved clinically acceptable results for UL and BL treatment, RA with better dose conformity to elective PTV, TT with better OAR sparing and homogeneity.

Advances in radiotherapy technology (RT), such as intensity modulated radiotherapy (IMRT), or further developments, such as volumetric modulated arc therapy (VMAT), now allow treating multiple planning target volumes (PTVs) in a single plan (simultaneous integrated boost; SIB) (1) whilst enabling

Correspondence to: Carmen Stromberger, MD, Department of Radiation Oncology and Radiotherapy, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitaetsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49 3450527152, Fax: +49 304507527152, e-mail: carmen.stromberger@charite.de

Key Words: Head and neck cancer, unilateral neck, volumetric arc techniques, helical IMRT, dosimetric comparison.

organ sparing even for complex shaped target volumes with head-and-neck cancer (HNC) patients (2). Sparing of the parotid glands to a mean dose (D_{mean}) of <26 Gy significantly reduced xerostomia when compared to conformal 3D RT without compromising tumor control in the phase III PARSPORT trail (3). IMRT for HNC patients using a SIB technique allows for more conformal dose distributions with better normal tissue sparing compared to IMRT with a sequential boost (4, 5). The effectiveness and safety of definitive SIB IMRT with or without concurrent chemotherapy and helical IMRT for HNC have been demonstrated in several studies (6-10). Early clinical outcome data for VMAT and SIB VMAT treatment for HNC is sparse (11, 12) but the potential benefits of VMAT have been illustrated (13). In the present work, we compared plan quality and organ at risk (OAR) sparing for the two rotational modalities VMAT RapidArc[®] (RA) and helical IMRT TomoTherapy[®] (TT) in the case of double SIB plans for the definitive treatment of advanced HNC patients in both the unilateral (UL) and bilateral (BL) situations.

Material and Methods

Sixteen patients with locally advanced HNC were randomly selected from a list of patients previously treated with definitive double SIB RT at our Department with either a RapidArc[®] (RA; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) or a TomoTherapy[®] (TT; Tomotherapy Inc., Madison, WI, USA) plan. One patient with CUP (cancer of unknown primary) had a replanning computed tomography (CT) due to an excellent partial response (cN3 to cN2a) so that, in the end, 17 pairs of plans (11 BL, 6 UL) were compared. Patient and tumor characteristics are shown in Table I. All patients had three PTVs with corresponding dose levels. The high-risk volume consisted of the gross tumor volume (GTV) of the primary and the macroscopically involved lymph nodes (GTV1). This was set equal to the primary clinical target volume (CTV), CTV1 (14). The CTV2 consisted of the soft tissue within a 10-mm margin of the CTV1. The CTV3 consisted of elective nodal regions at risk

Table I. Patients and tumor characteristics.

Characteristics	Total, n=17 (%)
Mean age, years	60.1 (range=47-81)
Sex	
Female	6 (35)
Male	11 (65)
Tumorsite	
ORO	11 (65)
OC	1 (6)
Parotid	2 (12)
CUP	3 (17)
T	
x	3 (17)
1	1 (6)
2	5 (30)
3	3 (17)
4	5 (30)
N	
0	3 (17)
1	1 (6)
2a	1 (6)
2b	6 (35)
2c	4 (24)
3	2 (12)
M	
0	17(100)
Neck irradiation	
BL	11 (65)
UL	6 (35)

ORO, Oropharynx carcinoma; OC, oral cavity carcinoma; CUP, cancer of unknown primary; T, tumor; N, lymph node; M, metastasis; BL, bilateral; UL, unilateral.

(15). The expansion of the CTVs by an isotropic margin of 5 mm gave the corresponding PTV1-3, allowing for setup errors. The target volumes and OAR were contoured on axial slices in the Eclipse treatment planning system (TPS), version 11.0.42 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) before transferring to the respective TPS. The same dose objectives were used for the PTVs, parotid glands (PG), spinal cord (SC), larynx, oral cavity (OC) and submandibular glands (SMG) in the RA and TT planning (Table II). The dose prescription was identical for all datasets consisting of 32 daily single fractions of 2.2, 1.9 and 1.7 Gy to PTV1, PTV2 and PTV3, respectively, resulting in total doses (TD) of 70.4, 60.8 and 54.4 Gy. The plan normalization was performed as median dose to 100% of PTV1, respecting the prescription guidelines of the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 83 (<http://jicru.oxfordjournals.org/content/10/1.toc>). The goal was respecting the prescription to the PTVs while keeping the irradiated volumes of the SC, PGs, OC, SMGs, larynx and healthy tissue (HT) as low as reasonable achievable (ALARA). Extra structures consisting of ring margins 3-cm wide outside of the PTV3 and the OAR were used to enforce rapid dose falloffs in the optimization for both RA and TT plans.

RA planning. A total of seventeen plans were optimized with the TPS Eclipse v11.0.42. A detailed prescription of the single arc RapidArc® technique has been published earlier (16). Treatment

Table II. Summary of dose volume constraints used in the plan optimization process.

Target/ Organ at risk	Median dose	Planning goals
PTV1	70.4 Gy	V95% , D _{max} 107%
PTV2	60.8 Gy	V95% , D _{max} 107%
PTV3	54.4 Gy	V95% , D _{max} 107%
Spinal cord		D _{max} ≤50Gy
Healthy tissue		ALARA
Parotid gland, CL		D _{mean} ≤26Gy
Parotid gland, IL		ALARA
Submandibular gland		D _{mean} ≤39 Gy; or ALARA
Oral cavity		V ₅₀ <50%
Larynx		D _{mean} ≤40-45Gy, V ₆₀ ALARA

PTV, Planning target volume; CL, contralateral; IL, ipsilateral; V95%, volume getting 95% of dose; D_{max}, maximum dose; ALARA, as low as reasonably achievable; D_{mean}, mean dose; V₅₀, 50 Gy volume in %; V₆₀, 60 Gy volume in %.

was with Varian Clinac DHX accelerators equipped with Millennium 120-leaves multileaf collimator (MLC), with a maximum dose rate of 600 MU/min. BL treatment plans used two 358° arcs running clockwise and counterclockwise between the gantry angles 181° and 179°. The corresponding collimator angles lay between 10°-30° and 350°-330°, depending on PTV length. When this technique resulted in inadequate OAR sparing, especially for the SC, we added a third arc with a collimator angle of 90°, i.e. with the leaves in a longitudinal position. For the UL treatment we generally used two half arcs where the gantry angles depended on the treatment side. Collimator angles between 30° and 330° were generally used. The “normal tissue objective” feature of the RA technology was used to suppress hot spots outside of the PTVs. After optimization, the final dose distribution was calculated using the AAA algorithm with a grid size of 2.5 mm.

TomoHD planning. All CT datasets with structures and contours were transferred to the TT planning workstation. Treatment was with the Tomotherapy Hi-Art 5.0.2 (TomoTherapy Inc.) system and used the TT convolution/superposition C/S algorithm for the computations. We used a field width set at 2.5 cm, a pitch of 0.25 and a modulation factor of 3-4 with the dose calculation grid set to fine mode.

Plan evaluation. All plans were evaluated with the Eclipse TPS. The comparisons were performed both quantitatively with a dose-volume histogram (DVH) analysis and qualitatively by visually inspecting the isodose curves on axial CT slices. The mean volume of PTV1-3 and PGs, the D_{mean} (mean dose to the respective volumes), D₅ (dose to at most 5% of the PTV, representing the near maximal dose), D₁₀₀ (minimum dose), D₉₈ (dose to at most 98% of the PTV) and D₉₅ (dose to at most 95% of the PTV) for the PTV1-3 were evaluated. For the OARs, we assessed the D_{mean} for the larynx, for the HT and for the IL and CL PG and SMG, the D_{max} of the SC, the V₆₀ (in %) for the larynx and the V₅₀ (%) for the OC (17). Additionally, we evaluated the SALT-coverage factor (CVF; CVF=TVRI/TV; TVRI: irradiated target volume encompassed by reference isodose, TV: target volume) for PTV coverage, the healthy tissue conformity index (Lomax, HTCI; HTCI=TVRI / VRI; VRI: irradiated volume encompassed by reference isodose), the conformity number (van't

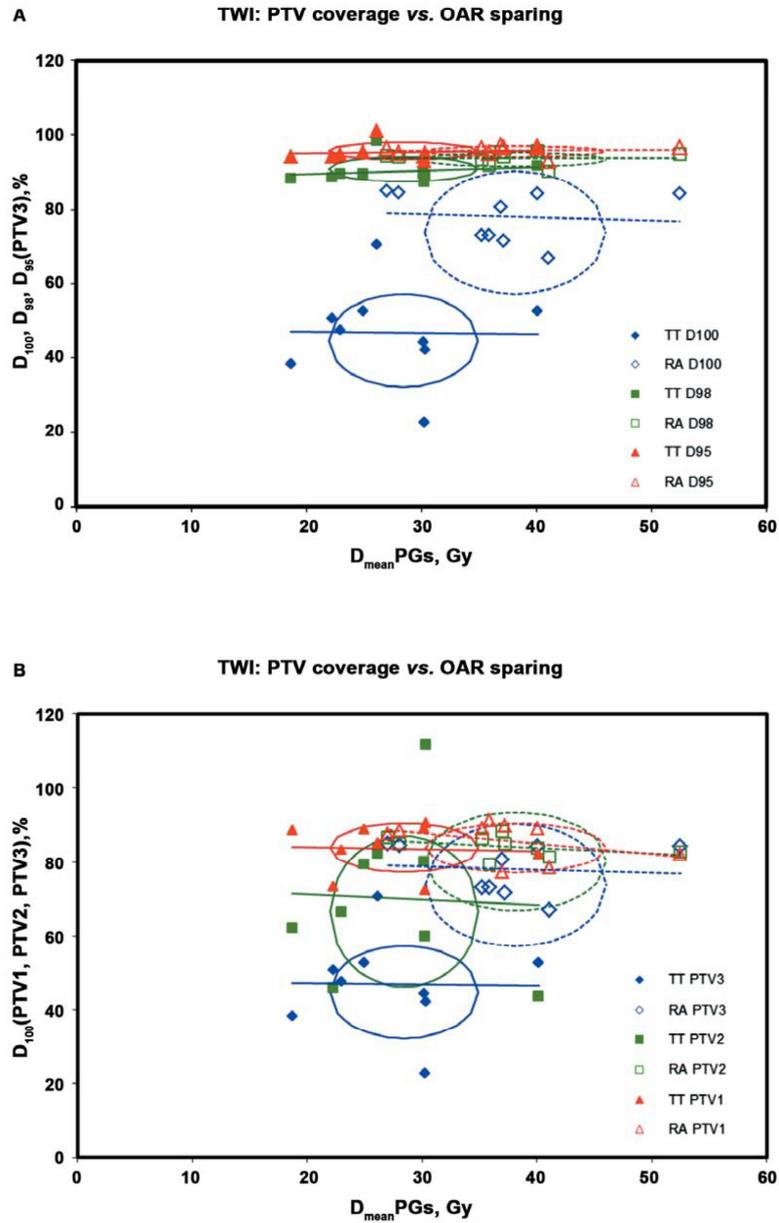


Figure 1. Therapeutic width index (TWI) for both parotid glands (PGs) in the bilateral (BL) group. TT, TomoTherapy®; RA, RapidArc®; PTV, planning target volume; OAR, organs at risk; D_{mean} , mean dose; D_{100} , minimum dose; D_{98} , dose covering 98% of PTV; D_{95} , dose covering 95% of PTV.

Table III. Dose-volume histogram (DVH)-parameters and treatment efficiency for all seventeen patients and different treatment modalities (SD, standard deviation).

Volume	Parameter		TT		RA		p-Value
All n=17							
			Mean±SD	%	Mean±SD	%	
PTV1	D _{mean}	Gy	69.9±0.3	99.3	70.4±0.1	100	0.00
	D ₁₀₀	Gy	60.2±4.0	85.5	58.2±5.5	82.7	n.s.
	D ₉₈	Gy	66.0±0.4	93.8	65.0±2.3	92.4	n.s.
	D ₉₅	Gy	66.8±0.5	94.8	66.3±1.1	94.2	n.s.
	D ₅	Gy	72.2±0.9	102.6	73.0±0.8	103.7	0.04
	SALT CVF		0.93±0.05		0.92±0.04		n.s.
	HTCI		0.91±0.05		0.93±0.05		n.s.
	CN		0.85±0.06		0.86±0.07		n.s.
	HI		1.08±0.02		1.12±0.05		0.01
	PTV2	D _{mean}	Gy	62.3±0.8	102.5	61.9±0.6	101.8
D ₁₀₀		Gy	41.8±11.1	68.7	48.2±7.1	79.4	0.05
D ₉₈		Gy	55.6±2.1	91.4	56.2±2.6	92.5	n.s.
D ₉₅		Gy	58.2±1.0	95.8	57.7±1.6	94.8	n.s.
D ₅		Gy	66.5±0.8	109.4	66.4±1.0	109.2	n.s.
SALT CVF			0.98±0.01		0.97±0.03		n.s.
HTCI			0.77±0.11		0.84±0.07		0.04
CN			0.76±0.11		0.81±0.07		n.s.
HI			1.14±0.02		1.18±0.07		0.03
PTV3		D _{mean}	Gy	55.2±1.1	101.5	55.2±0.6	101.5
	D ₁₀₀	Gy	27.4±8.8	50.4	40.2±7.9	73.9	0.00
	D ₉₈	Gy	49.7±1.9	91.3	50.4±1.6	92.7	n.s.
	D ₉₅	Gy	52.1±1.3	95.8	51.9±0.8	95.4	n.s.
	D ₅	Gy	58.6±2.2	107.7	58.9±2.2	108.4	n.s.
	SALT CVF		0.96±0.04		0.97±0.02		n.s.
	HTCI		0.74±0.07		0.81±0.05		0.001
	CN		0.71±0.08		0.79±0.06		0.001
	HI		1.13±0.04		1.14±0.05		n.s.
	OAR						
PG	D _{mean} CL	Gy	17.5±10.6		23.1±13.5		0.01
	D _{mean} IL	Gy	30.9±11.3		40.3± 13.7		0.001
	COINPTV3		0.73±0.12		0.65±0.17		0.02
	TWI		3.25±3.6		2.04±1.09		n.s.
SMG	D _{mean} CL	Gy	36.3±19.8		43.1±18.1		0.01
	D _{mean} IL	Gy	61.7±4.8		61.7±5.4		n.s.
SC	D _{max}	Gy	37.2±6.4		45.8±4.9		0.00
Larynx	V ₆₀	%	7.7±9.6		3.7±7.9		n.s.
	D _{mean}	Gy	25.7±10.7		43.1±8.7		0.00
OC	V ₅₀	%	34.8±25.5		40.6±33.3		n.s.
HT	D _{mean}	Gy	31.6±4.4		33.7±5.9		n.s.

TT, TomoTherapy®; RA, RapidArc®; PTV, planning target volume; PG, parotid gland; SMG, submandibular gland; SC, spinal cord; CL, contralateral; IL, ipsilateral; OC, oral cavity; HT, healthy tissue; OAR, organs at risk; n.s., non-significant; D_{mean}, mean dose; D₁₀₀, minimum dose; D₉₈, dose covering 98% of PTV; D₉₅, dose covering 95% of PTV; D₅, dose to at most 5% of the PTV, representing the near maximal dose; V₆₀, 60 Gy volume; V₅₀, 50 Gy volume; SALT CVF, SALT-coverage factor; HTCI, healthy tissue conformity index; CN, conformity number; HI, homogeneity index; COINPTV3, conformity index planning target volume 3; TWI, therapeutic width index.

2994

Riet, CN: CN=CVF×HTCI) and the conformity Index (Baltas, COIN; COIN=CN³(1-VRI(OAR))/(OAR)) for the measurement of conformity of dose distribution in the PTVs. A higher CN indicates a higher dose conformity in the PTVs. We also calculated the homogeneity index (HI; HI=D₅/D₉₅) for the PTVs, with a higher HI corresponding to worse dose homogeneity. In addition, we introduced and evaluated a “therapeutic width index” (TWI, TWI=ratio of PTV coverage dose and D_{mean} of PGs) for the PGs. A higher TWI should correlate with a better BI. PG sparing.

Statistical analysis. The Microsoft Excel 2007 and IBM SPSS Version 20 were used to calculate the data and to obtain descriptive statistics of the patients. Student’s two-sided paired *t*-tests used a significance level of 0.05.

Results

The mean volume of PTV1 was 119±90 cm³ (standard deviation, SD) (range=20-371), 145±82 cm³ for PTV2 (range=38-326) and 447±200 cm³ to PTV3 (range=119-826). The mean PG volume was 24.5±12.9 cm³ (range=9-54). A detailed summary of the results for the PTVs and selected OARs for all three groups is shown in Tables III, IV and V.

PTV dose conformity and homogeneity. As seen in Table IV, no significant differences were found for PTV1-3 for the UL plans in terms of D_{mean}, D₁₀₀, D₉₈, D₉₅, D₅, coverage (CVF) and HI. RA significantly improved conformity to PTV3 as measured by HTCI and CN. For the BL plans (Table V), no significant differences were found in D₉₅ and D₅ for all three PTVs. TT plans achieved a better homogeneity (*p*=0.03) but a significantly lower D_{mean} (*p*=0.00) in PTV1, as well as a lower D₁₀₀ (*p*=0.00) and D₉₈ (*p*=0.05) for PTV3. RA had a significantly better conformity for PTV2 and PTV3 as measured by the HTCI and CN. For the group of all patients (Table III), the RA plans gave a significantly better dose conformity and higher D₁₀₀ for PTV2 and PTV3 (D₁₀₀ mean 12.8 Gy higher for PTV3 and 6.4 Gy higher for PTV2) and an enhanced D_{mean} for PTV1 (in %±SD: RA 100±0.2 vs. TT 99.3±0.4). TT achieved a better dose homogeneity in PTV1 and PTV2, and a lower D₅ (TT: 102.6 % vs. RA 103.7%). The D_{mean} lay at 101.5%, 102.5% and 99.3% for TT and 101.5%, 101.8% and 100% for RA for PTV3, PTV2 and PTV1, respectively.

OAR sparing and healthy tissue. For a detailed summary of the results see Tables III-V. The constraints for the maximal dose to the SC and V₆₀ for the larynx were achieved with both techniques irrespective of group, although TT resulted in a significantly lower dose to the SC. In the BL group and the group of all patients, TT achieved a significantly lower D_{mean} for the CL SMG, IL PG and the larynx. In the group of all patients, TT also gave a lower D_{mean} to the CL PG (*p*=0.01) and a higher PTV3 COIN index for the PGs (*p*=0.02). For the BL group, TT resulted in a significantly

better TWI for the PGs ($p=0.002$) (Figure 1A and B), better HT sparing ($p=0.04$) and a lower dose to the OC ($p=0.02$). In the UL group, no significant differences were found regarding the PGs, SMGs, OC and HT.

Discussion

So far, two studies comparing SIB plans with TT, RA, VMAT (Elekta) and static beam IMRT (sbIMRT) for HNC have been reported in the literature (18-20). Some studies investigated TT, VMAT, sbIMRT (21-24), while others looked at sbIMRT and VMAT plans (25, 26). These studies used a SIB with two (18-20, 22, 25) or, as we did, three (21, 23) or a mixture of 2 and 3 (26) dose levels with a TD of 52.8-58.1 Gy in the lowest dose PTV3. None of the publications reported on the UL treatment situation. Based on a study (19) reporting that the differences in the calculation algorithms lead to smaller PTV and OAR volumes with TT as compared with RA, we decided to evaluate all plans in Eclipse to avoid this issue. Of special interest to us were the results concerning the dose to the CL OARs in the UL situation. We found here that both methods gave a D_{mean} of 5-10 Gy to the CL PG and 14.5-20 Gy to the CL SMG, respectively. Both methods gave consistently low doses to the OC and larynx, and even the IL PG could almost be sufficiently spared. Our analysis showed that TT plans generally result in better sparing of the SC and larynx for all three groups with a higher degree of dose homogeneity in the PTV1 for the group of all patients. Significantly lower dose values to various OARs with TT vs. RA have also been found by others (18-20). Van Gestel *et al.* (19) examined the supraglottic (SGL) and glottic (GL) larynx separately. They found no difference between TT and RA for the SGL, while VMAT was significantly worse than both other techniques. The GL was better spared with TT than with RA or VMAT. Lu and colleagues (23) reported on a significantly lower D_{mean} to the larynx with VMAT (37.8 Gy) vs. TT and IMRT in nasopharyngeal cancer patients. Others did not look at the larynx (20) or found better sparing with TT (18). We defined two planning parameters for the larynx: a $D_{mean} \leq 40-45$ Gy and an ALARA restriction on the V_{60} according to the quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC) recommendations (17). We found that both constraints were met irrespective of the method used. However, TT gave a significantly lower D_{mean} than RA for all three groups. Better sparing of the CL PG with TT vs. RA has been described in the literature (18-20). We found the same for our group of all patients but not for the separate UL and BL groups. For the BL patients, the TWI for both PGs was significantly better with TT suggesting that better BL PG sparing can be achieved with TT (Figure 1A and 1B). TT spared the CL SMG better in our group of all patients, as well as in the BL group. The

Table IV. DVH Parameters and treatment efficiency for unilateral neck treatment and different treatment modalities (SD, standard deviation).

Volume	Parameter		TT	RA	p-Value
UL n=6					
			Mean±SD	Mean±SD	
PTV1	D_{mean}	Gy	69.9±0.3	70.3±0.2	n.s.
		Gy	62.2±1.1	56.8±6.9	n.s.
	D_{98}	Gy	65.7±0.5	63.9±3.2	n.s.
		Gy	66.4±0.6	65.9±1.4	n.s.
	D_5	Gy	72.3±1.1	73.3±1.0	n.s.
		SALT CVF		0.91±0.05	0.91±0.05
	HTCI		0.91±0.07	0.93±0.05	n.s.
	CN		0.84±0.09	0.84±0.07	n.s.
	HI		1.09±0.02	1.15±0.07	n.s.
	PTV2	D_{mean}	Gy	62.5±0.8	61.9±0.8
Gy			44.2±8.5	47.4±5.6	n.s.
D_{98}		Gy	56.0±1.7	55.2±2.8	n.s.
		Gy	58.3±1.1	57.0±2.0	n.s.
D_5		Gy	66.7±1.0	66.6±0.9	n.s.
		SALT CVF		0.98±0.01	0.96±0.03
HTCI			0.78±0.17	0.85±0.07	n.s.
CN			0.77±0.16	0.81±0.06	n.s.
HI			1.14±0.02	1.21±0.07	n.s.
PTV3		D_{mean}	Gy	55.2±1.0	54.8±0.5
	Gy		33.1±9.8	40.2±6.0	n.s.
	D_{98}	Gy	50.1±2.2	49.6±2.2	n.s.
		Gy	52.2±1.5	51.7±0.9	n.s.
	D_5	Gy	57.7±1.4	57.9±1.6	n.s.
		SALT CVF		0.97±0.02	0.97±0.02
	HTCI		0.77±0.06	0.86±0.04	0.01
	CN		0.75±0.05	0.83±0.03	0.01
	HI		1.11±0.04	1.12±0.05	n.s.
	OAR				
PG	D_{mean} CL	Gy	5.4±1.9	10.0±7.4	n.s.
		Gy	26.7±15.2	27.9±14.7	n.s.
	COINPTV3		0.81±0.10	0.69±0.19	n.s.
		TWI		5.7±5.5	3.2±1.1
SMG	D_{mean} CL	Gy	14.5±4.4	20.0±2.9	n.s.
		Gy	59.8±6.1	59.1±7.1	n.s.
SC	D_{max}	Gy	36.6±7.5	42.3±5.7	0.03
Larynx	V_{60}	%	0.0	0.0	n.s.
		Gy	15.8±9.6	32.5±3.6	0.02
OC	V_{50}	%	6.5±10.2	3.8±7.5	n.s.
HT	D_{mean}	Gy	30.5±3.9	29.9±4.1	n.s.

TT, Tomotherapy®; RA, RapidArc®; UL, unilateral; PTV, planning target volume; PG, parotid gland; SMG, submandibular gland; SC, spinal cord; CL, contralateral; IL, ipsilateral; OC, oral cavity; HT, healthy tissue; OAR, organs at risk; n.s., non-significant; D_{mean} , mean dose; D_{100} -minimum dose; D_{98} , dose covering 98% of PTV; D_{95} , dose covering 95% of PTV; D_5 , dose to at most 5% of the PTV, representing the near maximal dose; V_{60} , 60 Gy volume; V_{50} , 50 Gy volume; SALT CVF, SALT-coverage factor; HTCI, healthy tissue conformity index ; CN, conformity number; HI, homogeneity index; COINPTV3, conformity index planning target volume 3; TWI, therapeutic width index.

Table V. DVH Parameters and treatment efficiency for bilateral neck treatment and different treatment modalities (SD, standard deviation).

Volume	Parameter		TT		RA	p-Value
			BL n=11	mean±SD		
PTV1	D _{mean}	Gy	69.9±0.3	70.4±0.1	0.00	
	D ₁₀₀	Gy	59.1±4.6	59.0±4.7	n.s.	
	D ₉₈	Gy	66.2±0.3	65.6±1.5	n.s.	
	D ₉₅	Gy	66.9±0.3	66.5±0.8	n.s.	
	D ₅	Gy	72.2±0.9	72.9±0.7	n.s.	
	SALT CVF		0.95±0.05	0.93±0.03	n.s.	
	HTCI		0.91±0.04	0.93±0.06	n.s.	
	CN		0.86±0.05	0.87±0.07	n.s.	
	HI		1.08±0.02	1.11±0.03	0.03	
PTV2	D _{mean}	Gy	62.2±0.8	61.9±0.6	n.s.	
	D ₁₀₀	Gy	40.5±12.5	48.8±8.1	n.s.	
	D ₉₈	Gy	55.3±2.4	56.8±2.4	n.s.	
	D ₉₅	Gy	58.2±1.0	58.1±1.3	n.s.	
	D ₅	Gy	66.4±0.7	66.3±1.1	n.s.	
	SALT CVF		0.98±0.01	0.98±0.03	n.s.	
	HTCI		0.77±0.08	0.83±0.08	0.05	
	CN		0.75±0.07	0.81±0.08	0.04	
	HI		1.14±0.02	1.17±0.07	n.s.	
PTV3	D _{mean}	Gy	55.3±1.2	55.4±0.5	n.s.	
	D ₁₀₀	Gy	24.4±6.8	40.2±9.0	0.00	
	D ₉₈	Gy	49.5±1.8	50.9±1.0	0.05	
	D ₉₅	Gy	52.1±1.2	52.0±0.8	n.s.	
	D ₅	Gy	59.1±2.4	59.4±2.4	n.s.	
	SALT CVF		0.95±0.04	0.97±0.03	n.s.	
	HTCI		0.73±0.07	0.79±0.05	0.003	
	CN		0.69±0.09	0.77±0.06	0.03	
	HI		1.14±0.03	1.14±0.05	n.s.	
OAR						
PG	D _{mean} CL	Gy	24.1±6.5	30.3±10.3	n.s.	
	D _{mean} IL	Gy	32.9±9.3	45.9±9.1	0.00	
	COINPTV3		0.69±0.11	0.63±0.17	n.s.	
	TWI		1.9±0.4	1.4±0.3	0.002	
SMG	D _{mean} CL	Gy	48.4±13.0	55.9±3.8	0.05	
	D _{mean} IL	Gy	62.8±3.9	63.1±3.9	n.s.	
SC	D _{max}	Gy	37.5±6.1	47.7±3.3	0.00	
Larynx	V ₆₀	%	10.5±9.9	5.1±9.0	n.s.	
	D _{mean}	Gy	29.3±8.9	47.0±6.5	0.00	
OC	V ₅₀	%	46.2±20.2	55.3±27.3	0.02	
HT	D _{mean}	Gy	32.2±4.7	35.8±5.9	0.04	

TT, TomoTherapy®; RA, RapidArc®; BL, bilateral; PTV, planning target volume; PG, parotid gland; SMG, submandibular gland; SC, spinal cord; CL, contralateral; IL, ipsilateral; OC, oral cavity; HT, healthy tissue; OAR, organs at risk; n.s., non-significant; D_{mean}, mean dose; D₁₀₀, minimum dose; D₉₈, dose covering 98% of PTV; D₉₅, dose covering 95% of PTV; D₅, dose to at most 5% of the PTV, representing the near maximal dose; V₆₀, 60 Gy volume; V₅₀, 50 Gy volume; SALT CVF, SALT-coverage factor; HTCI, healthy tissue conformity index; CN, conformity number; HI, homogeneity index; COINPTV3, conformity index planning target volume 3; TWI, therapeutic width index.

QUANTEC recommendation (2) for this organ, a D_{mean} of <35 Gy, was slightly surpassed by our D_{mean} of 36-37.5 Gy, which we assume to be probably clinically negligible. In terms of PTV coverage, no significant differences emerged between TT and RA in any group, as demonstrated by an average SALT CVF of ≥0.91. TT results in a significantly improved dose homogeneity to the PTV1 compared to RA. These findings are consistent with other published data (18-20). Interestingly, in our study, the dose conformity to the low-dose PTV3 in the UL neck was significantly better with RA. In accordance to our data, Van Gestel *et al.* (19) described a better CI for the RA technique vs. TT, while Wieszorek *et al.* (20) demonstrated a better CI for the TT plans. Broggi and colleagues did not consider target volume conformity (18). With one exception (n=38) (26), all published studies, including our own, suffer from the limited number of 5-10 (19-22, 24, 25), 18 (18) and 20 patients (23). Therefore, all these data need to be interpreted with caution.

RT has come a long way from a simple 2D approach to a sophisticated IMRT treatment where an OAR sparing with preservation of function has become possible. Treatment time and “time under the mask” has become an issue as 2D and 3D RT could be accomplished in just a few minutes, whereas a typical 7-9 field HNC IMRT requires dramatically increased treatment times (21-23, 25). However, arc volumetric techniques (VMAT, RA) can result in short treatment times of around 2-6 min (18, 19, 21, 22, 24). Furthermore, the SIB approach reduces the overall treatment duration. For both UL and BL HNC patients, TT resulted in significantly better OAR sparing and dose homogeneity but RA achieved better dose conformity to the elective target volume. Both rotational methods investigated in this study were able to achieve clinically acceptable results. Future research should investigate on how differences in dose distribution correlate, if at all, with those in clinical outcome.

Conflicts of Interest

The Authors declare to have no conflicts of interest.

References

- 1 Teh BS, Woo SY and Butler EB: Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 4: 433-442, 1999.
- 2 Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J and Eisbruch A: Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S58-63, 2010.
- 3 Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E and group Ptm: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12: 127-136, 2011.

- 4 Mohan R, Wu Q, Manning M and Schmidt-Ullrich R: Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 619-630, 2000.
- 5 Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB and Sethi A: Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 1480-1491, 2003.
- 6 Dandekar V, Morgan T, Turian J, Fidler MJ, Showel J, Nielsen T, Coleman J, Diaz A and Sher DJ: Patterns-of-failure after helical tomotherapy-based chemoradiotherapy for head and neck cancer: implications for CTV margin, elective nodal dose and bilateral parotid sparing. *Oral Oncol* 50: 520-526, 2014.
- 7 Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, Wu Q, Mohan R, Abayomi O, Buck D, Holdford D, Dawson K, Dinardo L and Reiter E: Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II—clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 374-387, 2004.
- 8 Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CK, Straube W, Harari PM, Sanguineti G, Jones CU, Bosch WR and Ang KK: Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 1333-1338, 2010.
- 9 Leclere M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, Serre A and Gregoire V: A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol* 106: 333-340, 2013.
- 10 Chen AM, Daly ME, Cui J, Wooten HO, Farwell DG and Purdy JA: Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost dose painting for the treatment of synchronous primary cancers involving the head and neck. *Br J Radiol* 87: 20130697, 2014.
- 11 Scorsetti M, Fogliata A, Castiglioni S, Bressi C, Bignardi M, Navarra P, Mancosu P, Cozzi L, Pentimalli S, Alongi F and Santoro A: Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol* 5: 93, 2010.
- 12 Alongi F, Bignardi M, Garassino I, Pentimalli S, Cavina R, Mancosu P, Reggiori G, Poletti A, Ferrari D, Foa P, Bigoni A, Dragonetti A, Salvatori P, Spahiu O, Fogliata A, Cozzi L, Santoro A and Scorsetti M: Prospective phase II trial of cetuximab plus VMAT-SIB in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Feasibility and tolerability in elderly and chemotherapy-ineligible patients. *Strahlenther Onkol* 188: 49-55, 2012.
- 13 Gomez-Millan Barrachina J, Jerez Sainz I, Perez Rozos A, Ramirez Ros JC, Toledo Serrano MD, Lupianez Perez Y and Medina Carmona JA: Potential advantages of volumetric arc therapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2014.
- 14 Caudell JJ, Meredith RF, Spencer SA, Keene KS, Dobelbower MC and Bonner JA: Margin on gross tumor volume and risk of local recurrence in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 164-168, 2010.
- 15 Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K and Reychler H: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 69: 227-236, 2003.
- 16 Otto K: Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 35: 310-317, 2008.
- 17 Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B and Eisbruch A: Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S64-69, 2010.
- 18 Broggi S, Perna L, Bonsignore F, Rinaldin G, Fiorino C, Chiara A, Frigerio C, Butti I, Sangalli G, Dell'Oca I, Di Muzio N, Cattaneo GM and Declich F: Static and rotational intensity modulated techniques for head-neck cancer radiotherapy: A planning comparison. *Phys Med* 30: 973-979, 2014.
- 19 Van Gestel D, van Vliet-Vroegindewij C, Van den Heuvel F, Crijns W, Coelmont A, De Ost B, Holt A, Lamers E, Geussens Y, Nuyts S, Van den Weyngaert D, Van den Wyngaert T, Vermorcken JB and Gregoire V: RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. *Radiat Oncol* 8: 37, 2013.
- 20 Wiezorek T, Brachwitz T, Georg D, Blank E, Fotina I, Habl G, Kretschmer M, Lutters G, Salz H, Schubert K, Wagner D and Wendt TG: Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. *Radiat Oncol* 6: 20, 2011.
- 21 Clemente S, Wu B, Sanguineti G, Fusco V, Ricchetti F, Wong J and McNutt T: SmartArc-based volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer: a dosimetric comparison with both intensity-modulated radiation therapy and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80: 1248-1255, 2011.
- 22 Stieler F, Wolff D, Schmid H, Welzel G, Wenz F and Lohr F: A comparison of several modulated radiotherapy techniques for head and neck cancer and dosimetric validation of VMAT. *Radiother Oncol* 101: 388-393, 2011.
- 23 Lu SH, Cheng JC, Kuo SH, Lee JJ, Chen LH, Wu JK, Chen YH, Chen WY, Wen SY, Chong FC, Wu CJ and Wang CW: Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-shoot IMRT. *Radiother Oncol* 104: 324-330, 2012.
- 24 Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, Shepard D and Cao D: Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 37: 1350-1359, 2010.
- 25 Holt A, Van Gestel D, Arends MP, Korevaar EW, Schuring D, Kunze-Busch MC, Louwe RJ and van Vliet-Vroegindewij C: Multi-institutional comparison of volumetric modulated arc therapy vs. intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: a planning study. *Radiat Oncol* 8: 26, 2013.
- 26 Peters S, Schiefer H and Plasswilm L: A treatment planning study comparing Elekta VMAT and fixed field IMRT using the varian treatment planning system eclipse. *Radiat Oncol* 9: 153, 2014.

Received February 3, 2015
 Revised February 14, 2015
 Accepted February 17, 2015

2.5. Zusammenfassung Publikation 5: Vergleichende Therapieplanungsstudie zum Einsatz eines SeqB oder SIB für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Unterschiede in der Dosisverteilung und potenzielle Implikationen für die klinische Praxis

Stromberger, C., Ghadjar, P., Marnitz, S., Thieme, AH., Jahn, U., Raguse, JD., Karaj-Rossbacher, E., Böttcher, A., Jamil, B., Budach, V.

Comparative treatment planning study on the use of a sequential versus simultaneous integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. - Differences in dose distributions and potential implications for clinical practice. Strahlentherapie und Onkologie 2015; Oct 13

In dieser Studie verglichen wir an Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region Bestrahlungspläne die sowohl mit sequentiellen (SeqB) als auch mit simultan-integrierten Boost (SIB) anhand der aktuell verfügbaren modernsten Photonentechnik der volumetrisch-modulierten Arc-Therapie (VMAT) geplant wurden. Anhand der Planungs-Computertomographien von zehn Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Indikation zur definitiven Radiochemotherapie erfolgte eine VMAT-Planung als SeqB (4 Pläne; bis zur Gesamtdosis von 72 Gy im PTV1) und als SIB mit drei Dosisstufen (bis zur Gesamtdosis von 70,4 Gy im PTV1) für die PTV 1-3. Die Dosisverteilung, Abdeckung, Konformität und Homogenität in den unterschiedlichen PTVs, sowie die erzielten Risikoorganschonungen wurden für diese zwei deutlich unterschiedlichen Boost-Strategien verglichen.

Im Mittel betrug das definierte Zielvolumen \pm Standardabweichung für das PTV1 $137,7 \pm 44,8 \text{ cm}^3$, für das PTV2 $351,3 \pm 83,9 \text{ cm}^3$ und für das PTV3 $895,6 \pm 120,5 \text{ cm}^3$. Die relativen (%) mittleren bestrahlten Volumina, welche von der korrespondierenden 95%-Isodose durch SeqB umschlossen wurden, betragen: 281 (entsprechend einer Zunahme des bestrahlten Volumens von +110% zum definierten PTV1) $\pm 73,4$, 712,2 (+115% zum definierten PTV2) $\pm 146,4$ und 1381,1 (+54% zum konturierten PTV3) $\pm 217,3 \text{ cm}^3$; für SIB-Pläne ergab sich für das bestrahlte Volumen: 138,2 (+7%) $\pm 40,1 \text{ cm}^3$, 380,4 (+11%) $\pm 91,9 \text{ cm}^3$ und 1057,3 (+21%) $\pm 161,4 \text{ cm}^3$ für die verschriebenen Dosisstufen am PTV1-3. Beide Boost-Strategien erzielten eine

exzellente PTV-Abdeckung. Mit SeqB erreichten wir eine signifikant bessere PTV-Abdeckung in PTV1 und PTV3, aber eine schlechtere Dosiskonformität für alle drei PTVs und mit 111-115% der verschriebenen Dosis eine höhere mittlere Dosis im PTV2 und PTV3, ($p \leq 0.007$). Die Risikoorganschonung war jedoch für beide Boost-Strategien vergleichbar gut.

Als Schlussfolgerung konnte diese vergleichende Bestrahlungsplanungsstudie wichtige dosimetrische Unterschiede in Bezug auf PTV-Abdeckung, Konformität und applizierter Dosis aufzeigen, welche klinisch relevant sein könnten. Der SIB könnte vorteilhaft bezüglich der Toxizität sein. Eine klinische Phase-III/IV-Studie mit Unterstützung der interdisziplinären Arbeitsgruppe für Kopf-Hals-Tumoren der Deutschen Krebsgesellschaft wird derzeit von uns vorbereitet. Im Hinblick auf Akuttoxizität und Spätmorbidität sowie in Hinsicht auf die loko-regionäre Kontrolle soll diese Studie zur Klärung der Wertigkeit beider Boost-Strategien beitragen.

Stromberger, C., Ghadjar, P., Marnitz, S., Thieme, AH., Jahn, U., Raguse, JD., Karaj-Rossbacher, E., Böttcher, A., Jamil, B., Budach, V. Comparative treatment planning study on sequential vs. simultaneous integrated boost in head and neck cancer patients: Differences in dose distributions and potential implications for clinical practice, *Strahlentherapie und Onkologie*, 2015, Oktober 13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-015-0913-4>

3. DISKUSSION

Die primäre und adjuvante Radiochemotherapie wird risikoadaptiert als Standardtherapie in der kurativen Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region angesehen [12,18]. Grundsätzlich ermöglicht die IMRT bzw. deren Weiterentwicklung die helikale Tomotherapie und VMAT die Reduktion von Bestrahlungsdosis an den dem Tumor benachbarten Normalstrukturen und Risikoorganen. Zunehmend häufiger erfolgt in vielen Ländern der Welt und bei unterschiedlichen Tumorentitäten der Einsatz moderner Strahlentherapietechniken wie IMRT, VMAT oder helikaler Tomotherapie und trotzdem wird auch weiterhin zwar teilweise die Empfehlung zum Einsatz dieser neuen Technik gegeben, aber nicht als generell neuer Standard in der Bestrahlungstechnik betrachtet [44-48].

Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen, die eine Radiochemotherapie durchlaufen, besteht häufig das Symptom der akuten strahleninduzierten Darmschädigung. Ursächlich scheint hierfür ein komplexes Zusammenspiel individueller Faktoren (Patient, Genetik, Therapie, etc.) zu sein, die dessen Häufigkeit des Auftretens und Schweregrades entscheidend beeinflusst [49]. So bleibt es weiterhin unklar, warum 5–50% der behandelten Frauen ständige oder über Jahre persistierende GI-Symptome aufweisen [50,51]. Eine Korrelation zwischen dem bestrahlten Darmvolumen und der zu erwartenden akuten GI-Toxizität konnte beobachtet werden [52]. Anhand von vergleichenden Bestrahlungsplanungsstudien unter Einsatz der IMRT konnten für Patienten mit Beckentumoren eine signifikante Schonung des Rektums, der Blase und des Dünndarms erreicht werden [53,54]. In Folge konnten diese theoretisch-dosimetrischen gewonnen Erkenntnisse auch durch klinische Ergebnisse mit verminderter Akuttoxizität anhand einer randomisierten und einer retrospektiven Studie beobachtet werden [55,56]. Eine Reduktion des Darmvolumens das 45 Gy erhält, reduziert das GI-Toxizitätsrisiko >2. Grades um circa 50% pro 100 cm³ (Dünn-)Darmvolumen [57]. Da die meisten Publikationen sowohl Blasentoxizität als auch vaginale Toxizität zusammenfassen und diese häufig auch als sehr oder auch zu

gering eingeschätzt wird [55,57,58], ist eine Beurteilung des Stellenwerts der IMRT bezüglich der Reduktion von GU-Toxizität in der Therapie von gynäkologischen bzw. von Tumoren in der Beckenregion auch weiterhin schwierig. Für diese Patientengruppe konnten hämatologische Toxizitäten ≥ 2 . Grades durch eine auf Knochenmarksschonung optimierte IMRT-Planung von 75% auf 40% und bei isolierter Betrachtung die Anzahl der Leukopenie ≥ 2 . Grades von 55% auf 25% reduziert werden [59].

In der Behandlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten lag der Fokus der IMRT-Forschung lange Zeit auf der Reduktion radiogen-bedingter permanenter Xerostomie und zielte durch Schonung der kontralateralen Gl. parotidea als erster Schritt auch stellvertretend auf Folgeschäden der Mundtrockenheit wie Schluckbeschwerden, Zahnverlust, oraler Schmerz und Schlafstörungen ab [60]. Bereits 1999 konnten Eisbruch und Kollegen zeigen, dass durch Einsatz der IMRT für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom eine Reduktion der Bestrahlungsdosis an einer Gl. parotidea (kontralateral zur Tumorseitenlage) unter Einhaltung der Dosisvorgaben am PTV möglich ist [60]. In einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie, die Parotisparende IMRT von mindestens einer Ohrspeicheldrüse auf eine mittlere Dosis von < 26 Gy mit 3D-CRT verglich, konnte die Sicherheit und der Vorteil der modernen IMRT durch gleichwertige Tumorkontrolle bei signifikant weniger Xerostomie gezeigt werden [61]. Die Empfehlung zur Schonung beider Gl. parotidaeae konnte bereits mit retrospektiven klinischen Daten belegt werden, da dies wiederum sicher scheint und eine Prävention vor Langzeit-Dysphagie bewirken kann [62]. Die Mehrzahl der Studien zu onkologischen Ergebnissen bei geringen Nebenwirkungsprofil der IMRT im Kopf-Hals-Bereich sind retrospektiver Natur [63-65]. Letzte Empfehlung für Dosis-Volumen-Beschränkungen zur Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. Xerostomie, Dysphagie) für die unterschiedlichen Risikoorgane (Speicheldrüsen, Larynx, Pharynx, etc.) erfolgte organ-/ bzw. funktionsspezifisch im Rahmen der QUANTEC- (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) Arbeitsgruppen [66,67]. Die allgemeinen Dosis-Volumen-Empfehlung zur Parotisschonung werden darin mit einer mittleren Dosis von < 20 Gy auf der kontralateral zum Tumor gelegenen Seite und, nur wenn onkologisch machbar, mit einer mittleren Dosis < 25 Gy auf der ipsilaterale Seite bzw. beidseits angegeben. Eine mögliche Schonung der Submandibulardrüsen wird hier ebenfalls beschrieben

und eine allgemeine Richtlinie zur mittleren Dosis <35 Gy postuliert, falls die Schonung onkologisch vertretbar erscheint [66]. Ähnliche Dosis–Volumen-Empfehlungen gibt es für den Larynx und für den Pharynx [67].

Der Einsatz von IMRT mit simultan-integrierten Boost (SIB) ist für viele Tumorentitäten und deren Anwender aus der modernen Strahlentherapie nicht mehr wegzudenken. Hinsichtlich der Planung und des Behandlungsablaufs ist der SIB effektiver als ein SeqB [42], bezüglich radiobiologischer Überlegungen gibt es Unterschiede [41]. Eine Anwendung des SIB mit konventioneller statischer IMRT (step-and-shoot, sliding window, etc.), helikaler Tomotherapie, dynamischer IMRT (VMAT) mit Photonen ist durchführbar und wird zum Teil bereits großflächig eingesetzt und selbst mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) kann der SIB zur Anwendung gelangen [68].

In der primären Radiochemotherapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom erfolgt die Boost-Bestrahlung mittels HDR-Ir-192-Brachytherapie intrazervikale und von teilweise auch in Kombination mit einer interstitiellen parametranen HDR-Brachytherapie bis zu einer biologisch effektiven Dosis (BED) von 80-85 Gy. Die HDR-Brachytherapie soll durch MRT-gestützte Planung erfolgen [69]. Dosiseskalierte EBRT Bestrahlungsverfahren in der Beckenregion sind grundsätzlich durch die eingeschränkte Strahlentoleranz der umliegenden Beckenorgane limitiert. Der Einsatz des SIB an der Zervixregion als Ersatz für die Standard-HDR-Brachytherapie für Patientinnen bei denen diese aus verschiedenen Gründen wie z.B. Ko-Morbidität nicht durchführbar ist, scheint unter radiobiologischen und dosimetrischen Aspekten zumindest möglich [70]. Eine leichte Dosisescalation durch einen SIB an der Zervixregion des Uterus mit 55,8 Gy und auf einzelnen befallene Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 62 Gy in Kombination mit FDG-PET-CT-Bildgebung ist erst kürzlich beschreiben worden [71]. Der Einsatz des SIB auf die Parametrien zur Reduktion des Lokalrezidivrisikos wurde von unserer Arbeitsgruppe erstmals hinsichtlich der Machbarkeit beschrieben, anhand unterschiedlicher Bestrahlungstechniken untersucht und auch hinsichtlich des frühen Toxizitätsspektrums konnten wir erste vielversprechende Daten publizieren [72-74].

Für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist die Wirksamkeit und Sicherheit der SIB-IMRT vorrangig in der adjuvanten Behandlungssituation beschrieben worden [75-82] und für VMAT und VMAT-SIB gibt es erste klinisch onkologische Ergebnisse mit

kurzfristigen Verlauf [83,84]. Auf dem Niveau der Bestrahlungsplanung lassen sich Unterschiede der helikalen Tomotherapie zur statischen IMRT bzw. VMAT beschreiben die wir sowohl für die primären SIB Bestrahlungssituation des Beckens, mit oder ohne „extended field“-Bestrahlung, in zwei Dosisstufen für Patientinnen mit Zervixkarzinom [73], als auch für die primäre SIB-Therapie in drei Dosisstufen für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nachweisen konnten [85]. Hier zeigte sich, dass die helikale Tomotherapie, die konventionelle IMRT und die VMAT alle eine ausreichend gute PTV-Abdeckungen erreichen können mit gleichzeitig klinisch ausreichender Schonung der entsprechend jeweils relevanten untersuchten Risikoorgane. Signifikant bessere Ergebnisse in der Schonung von Risikoorganen (Dünndarm, Myelon, Gl. parotidea, Larynx) und homogenere Dosis konnten jedoch beim Einsatz der helikalen Tomotherapie erreicht werden. Diese Daten waren in Einklang mit bisher publizierten Ergebnissen [86,87]. Bezüglich der Dosiskonformität der PTVs gab es Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsregionen, wobei die helikale Tomotherapie im Vergleich zur statischen IMRT beim Zervixkarzinom überlegen [73], jedoch beim Einsatz im Kopf-Hals-Bereich den VMAT-SIB unterlegen war [85]. Die könnte möglicherweise an den unterschiedlichen anatomischen Verhältnissen mit hoher Komplexität des Zielvolumens und der engeren Lagebeziehung der umliegenden Risikoorgane im Kopf-Hals-Bereich, sowie an den dreifach SIB-Dosiskonzept für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren liegen. In Folge konnte wir im Rahmen einer klinischen Studie zum parametranen SIB zeigen, dass bei einer prognostisch-relevanten kurzen mittlere Behandlungsdauer von 45 Tagen und einer mittlere Dosis (\pm Standardabweichung) am Dünndarm von rund 28 Gy (\pm 6,1 Gy) lediglich 5% GI-Frühnebenwirkungen 2. Grades und 2,5% 3. Grades bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom nach Behandlung via helikale Tomotherapie auftraten [74].

Wie bereits oben erwähnt, ist der Einsatz einer SIB-IMRT in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bisher überwiegend in der adjuvanten Behandlungssituation beschrieben worden [75-82]. Unsere eigenen Daten zum Einsatz der SIB-IMRT zeigten für die adjuvante Situation im Kopf-Hals-Bereich 5-Jahresraten mit lokaler Kontrolle von 87% und 89% und für das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 73% und 67% für die Intermediär- bzw. Hochrisiko-Patienten bei einer Rate von 10% bzw. 15% an Spätnebenwirkungen \geq 3. Grades abhängig von

der Risikogruppe [88]. Die onkologischen Ergebnisse und die Toxizitätsraten sind unter Berücksichtigung der Limitationen einer retrospektiven Arbeit vergleichbar mit den in der Literatur ebenso retrospektiv publizierten Daten zur IMRT [65,89,90]. SIB-IMRT Ergebnisse, die wie in unserer Arbeit unterschiedliche Risikogruppen für die postoperative Kopf-Hals-Tumor-Situation untersucht, gibt es nicht. Die rein onkologischen Ergebnisse unserer Patienten mit Hochrisikosituation und SIB-Radiochemotherapie sind vergleichbar mit den Patientendaten der adjuvanten Radiochemotherapie aus Zeiten der 2D-Radiotherapie und 3D-CRT zweier großer randomisierter, prospektiver Studien [20,91,92]. Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit der IMRT sind in der postoperativen Situation rar [65,93]. Besonders für den Einsatz von VMAT und VMAT-SIB im Kopf-Hals-Bereich gibt es bisher nur wenige und wenn dann frühe klinisch-onkologische Ergebnisse [83,84].

Da lokale und regionäre Scheitern die häufigste Ursache von Rezidiven in Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren darstellen, haben wir den Einsatz des SIBs im Vergleich zum SeqB in der primäre Behandlungssituation anhand eines drei-stufigen Dosiskonzeptes mittels VMAT im Sinne von Zielvolumenabdeckung und Risikoorganschonung näher untersucht [94]. Für einzelne Risikostrukturen und Risikoorgane wie die Gll. parotidae, Mundhöhle und umliegendes Normalgewebe konnten wir keine signifikanten und auch für die klassischen Risikoorgane (Myelon, Hirnstamm und Larynx) keine klinisch sicher relevanten Unterschiede feststellen. Im Unterschied zu den von uns erhobenen SIB-VMAT Daten, konnten Dogan et al. sowohl eine bessere Schonung der Gl. parotidea als auch eine vergleichbare Abdeckung der PTVs durch eine zwei-stufige SIB-IMRT gegenüber der SeqB-IMRT und aller anderen in dieser Studie verwendeten IMRT-Techniken feststellen [42]. Eine schlechtere Zielvolumenkonformität durch den SeqB konnten sowohl wir, als auch andere beobachten [41,42]. In unserer Studie war zwar die Abdeckung der Zielvolumina durch die SeqB-Strategie besser, aber gleichzeitig war diese auch mit einer bis zu zweifachen Zunahme des bestrahlten Volumens (PTV und Normalgewebe), das eine therapeutische Bestrahlungsdosis erhielt, sowie einer Dosiserhöhung von bis zu 8,9 Gy in den einzelnen PTVs verbunden. Diese Untersuchung unterstreicht die Wichtigkeit einer allgemein anerkannten Richtlinie zur Zielvolumendefinition, die Notwendigkeit von klinischen Untersuchungen und von anatomischen Kenntnissen, sowie einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit

und von der Entwicklung mehrerer bild- und funktionsbasierter Methoden zur Verbesserung der CTV-Definition zur Vermeidung lokaler und regionärer Rezidive bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [31]. Dies gilt nicht nur, aber im Besonderen, für den Einsatz des SIBs. Auch wenn das FDG-PET/CT Vorteile hinsichtlich der Sensitivität mit 89% versus 71,6% für die Diagnose des Kopf-Hals-Tumors und 84% versus 63% für die Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen und eine Spezifität mit 89,5% versus 78% für den Tumor bei gleicher Spezifität von ~96% für Halslymphknoten gegenüber konventioneller Bildgebung bietet [95,96], hat es Limitationen, die man beim Einsatz in der Therapieplanung kennen muss [97]. Diese beinhalten eine unzureichende Aussage über die Infiltrationstiefe des Tumors, bedingt durch entzündliche Umgebungsreaktionen, sowie die Relation des Tumors zu benachbarten Strukturen [97]. Bei der von uns beobachteten Dosiserhöhung von durchschnittlich 8,9 Gy durch den SeqB im elektiven Zielvolumen kann man theoretisch ein erhöhtes Risiko für Akut- und Spätnebenwirkungen erwarten, aber auch durch den SIB mit einer moderaten Hypofraktionierung im Hochrisiko-PTV kann ein potenzielles Risiko für eine dadurch bedingte Zunahme von Spätfolgen nicht ausgeschlossen werden [41]. Gerade in der primären Behandlungssituation bleiben weitere Fragen bestehen, wie z.B. die Notwendigkeit und der richtige Zeitpunkt für den Einsatz der adaptiven Planung in der Situation des guten Tumoransprechens oder bei einem übermäßigen Gewichtsverlust des Patienten unter Therapie. Für einige der genannten Fragen gibt es bereits wirksame Strategien wie z.B. die prätherapeutische Anlage einer perkutan endoskopischen Gastrostomie-Sonde (PEG) und regelmäßige, ggf. wöchentliche Diätberatung vor und unter der Radiochemotherapie um den übermäßigen Gewichtsverlust vorzubeugen [98]. Die adaptive Planung wird derzeit aufgrund des zunehmenden Arbeits- und Kostenaufwandes nicht routinemäßig eingesetzt und erfolgt, wenn überhaupt, auf Basis der Einschätzung durch den behandelnden Strahlentherapeuten. Gregoire und Kollegen schlagen für die Bearbeitung dieser Fragestellungen die Entwicklung bzw. Weiterentwicklung von einfach anwendbaren und reproduzierbaren Software-Programmen für „image guidance“ mit verformbarer bzw. elastischer Bildregistrierungsmöglichkeit, Autokonturierung, Dosisverifikation und automatischer Planadaptation vor [31].

Die vorliegenden eigenen Arbeiten dokumentieren im ersten Schritt dosimetrische Unterschiede der einzelnen modernen Photonenbestrahlungstechniken bei Anwendung des SIBs [72-74,85] und im nächsten Schritt anhand von eigenen klinische Daten den Einsatz des SIBs in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen und Tumoren der Kopf-Hals-Region [74,88]. Besonders hervorzuheben ist, dass wir klar den Unterschied zwischen den SeqB und dem SIB in der Fragestellung der optimalen Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region aufzeigen konnten [94], welches explizit noch einer gut-designten prospektiven und randomisierten, klinischen Studie bedarf. Diese multizentrische Studie wird aktuell von uns vorbereitet und wurde auch bereits im Rahmen der letzten Sitzung der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumoren (IAG-KHT) vorgestellt um Zentren zur Teilnahme zu aktivieren.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Das Konzept des SIB, durch moderne Strahlentherapie möglich gemacht, erscheint sowohl für das Zervixkarzinom in Form einer moderaten Dosisescalation an den Parametrien (Einzeldosis von 2,12 Gy bis zur Gesamtdosis ~60 Gy), als auch für den adjuvanten Einsatz beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Einzeldosis von 2,13-2,24 Gy) unter Beibehaltung der Einzeldosis von 1,8 bzw. 2 Gy, im Sinne der Normofraktionierung im elektiven Zielvolumen, onkologisch sicher und mit tolerierbarer Toxizität gut durchführbar. Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse unterstreichen dies. Besonders bei Patientinnen mit Zervixkarzinom soll durch diese gut verträgliche und moderate Dosiserhöhung an den Parametrien, eine Reduktion von schwertherapierbaren Lokalrezidiven erreicht werden.

Ohne Zweifel ist das SIB Konzept auch für die primären Radiochemotherapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hinsichtlich der Bestrahlungsplanung und der rein technischen Behandlung effektiver als der SeqB. Anders jedoch als in der adjuvanten Behandlungssituation, in welcher man weder die Einzeldosis im elektiven PTV absenkt, noch die Gesamtdosis im Hochrisiko-Bereich bis zu einer Gesamtdosis von ~70 Gy mit erhöhter Einzeldosis (~2,2 Gy) applizieren muss, bestehen für den Einsatz des SIB in der primären Behandlungssituation im Kopf-Hals-Bereich weiterhin offene Fragen bezüglich der onkologischen Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils im Vergleich zur jahrzehntelang eingesetzten SeqB-Strategie. Dies wird bedingt durch die signifikant bessere Konformität des SIBs mit konsekutiv steilerem Dosisabfall am sogenannten „Feldrand“, neben möglicher Probleme bei der initialen Zielvolumendefinition, sowie Tumor- und Patienten-bedingter Veränderungen (Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung, etc.) unter der Therapie.

Für diese im Kopf-Hals-Bereich offenen Fragestellungen werden prospektive, randomisierte klinische Studien benötigt. Es gilt ein etwaig höheres Risiko für loko-regionäre Rezidive und/oder für Spätnebenwirkungen durch eine der zwei beschriebenen Boost-Strategien auszuschließen und die Vergleichbarkeit beider Methoden bzw. den Einsatz der eventuell besseren Boost-Anwendung in der täglichen Routine mit klinischen Daten zu belegen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Seifert U, Klug, S.J. (2014) Early detection of cervical cancer in Germany : Evidence and implementation. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57:294-301.
2. RKI. Krebs in Deutschland 2009/10. Available from http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A803F.2_cid372?__blob, vol. 2013, 2013.
3. Horn LC, Hentschel B, Bilek K et al (2006) Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. Ann Diagn Pathol 10:140-143.
4. Chinn SB, Myers JN (2015) Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. J Clin Oncol 33:3269-3276.
5. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S et al (2011) Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 103:368-383.
6. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 363:24-35.
7. Tinhofer I, Johrens K, Keilholz U et al (2015) Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. Eur J Cancer 51:514-521.
8. Young D, Xiao CC, Murphy B et al (2015) Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). Oral Oncol 51:727-730.
9. Horn LC, Beckmann MW, Beller A et al (2010) [Changes in the TNM classification of gynecological tumors]. Pathologe 31:367-373.

10. Horn LC, Schierle K, Schmidt D et al (2011) [Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed mullerian tumors. Facts and background]. *Pathologie* 32:239-243.
11. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A et al (2010) [Changes in the TNM classification of head and neck tumors]. *Pathologie* 31:339-343.
12. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al (2011) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100:33-40.
13. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137-1143.
14. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al (2003) Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 89:343-353.
15. Rose PG, Ali S, Watkins E et al (2007) Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:2804-2810.
16. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339-1348.
17. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as

- adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18:1606-1613.
18. NCI Clinical Announcement. Concurrent chemoradiation for cervical cancer (Report). U.S. Department of public health F.
 19. Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP et al (2010) Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 46:577-585.
 20. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al (2012) Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1198-1205.
 21. Manikantan K, Khode S, Sayed SI et al (2009) Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 35:724-732.
 22. Kirwan JM, Symonds P, Green JA et al (2003) A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 68:217-226.
 23. Nabil S Samman N (2012) Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113:54-69.
 24. Ringash J (2015) Survivorship and Quality of Life in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 33:3322-3327.
 25. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM et al (2008) Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 26:3770-3776.

26. Singer S, Langendijk J Yarom N (2013) Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book.
27. Horn LC, Beckmann MW, Follmann M et al (2015) [S3 guidelines on diagnostics and treatment of cervical cancer : Demands on pathology]. Pathologe.
28. AWMF (2014) S3-Leitlinie Zervixkarzinom. AWMF-Register-Nummer (032/033OL).
29. AWMF (2012) S3-Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie. AWMF-Register-Numer AWMF (007-100OL).
30. Webb S (2003) The physical basis of IMRT and inverse planning. Br J Radiol 76:678-689.
31. Gregoire V, Langendijk JA Nuyts S (2015) Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 33:3277-3284.
32. Hymel R, Jones GC Simone CB, 2nd (2015) Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for gynecological malignancies: A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol 94:371-379.
33. Ling CC, Burman C, Chui CS et al (1996) Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35:721-730.
34. Guerrero Urbano MT Nutting CM (2004) Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part II. Br J Radiol 77:177-182.
35. Guerrero Urbano MT Nutting CM (2004) Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part I. Br J Radiol 77:88-96.

36. Mackie TR (2006) History of tomotherapy. *Phys Med Biol* 51:R427-453.
37. Yu CX, Tang G (2011) Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation. *Phys Med Biol* 56:R31-54.
38. Doornaert P, Verbakel WF, Bieker M et al (2011) RapidArc planning and delivery in patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:429-435.
39. Ling CC, Humm J, Larson S et al (2000) Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:551-560.
40. Teh BS, Woo SY, Butler EB (1999) Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 4:433-442.
41. Mohan R, Wu Q, Manning M et al (2000) Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:619-630.
42. Dogan N, King S, Emami B et al (2003) Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1480-1491.
43. Bentzen SM, Gregoire V (2011) Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol* 21:101-110.
44. Teshima T, Numasaki H, Shibuya H et al (2008) Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:144-152.

45. Sher DJ, Neville BA, Chen AB et al (2011) Predictors of IMRT and conformal radiotherapy use in head and neck squamous cell carcinoma: a SEER-Medicare analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e197-206.
46. Bauman G, Rumble RB, Chen J et al (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:461-473.
47. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P et al (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:474-487.
48. D'Souza DP, Rumble RB, Fyles A et al (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of gynaecological cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:499-507.
49. Bentzen SM (2006) Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 6:702-713.
50. Andreyev HJ (2007) Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:790-799.
51. Kuku S, Fragkos C, McCormack M et al (2013) Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *Br J Cancer* 109:1504-1512.
52. Tho LM, Glegg M, Paterson J et al (2006) Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:505-513.
53. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW et al (2001) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:261-266.

54. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE et al (2001) Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 82:456-463.
55. Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD et al (2011) Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1436-1445.
56. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK et al (2013) Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:542-548.
57. Simpson DR, Song WY, Moiseenko V et al (2012) Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e81-86.
58. Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P et al (2014) Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 35:393-399.
59. Klopp AH, Moughan J, Portelance L et al (2013) Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:83-90.
60. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM et al (1999) Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:577-587.
61. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer

- (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:127-136.
62. Tribius S, Sommer J, Prosch C et al (2013) Xerostomia after radiotherapy. What matters--mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlenther Onkol* 189:216-222.
 63. Setton J, Caria N, Romanyshyn J et al (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:291-298.
 64. Studer G, Luetolf UM, Glanzmann C (2007) Locoregional failure analysis in head-and-neck cancer patients treated with IMRT. *Strahlenther Onkol* 183:417-423; discussion 424-415.
 65. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY et al (2013) Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head Neck*.
 66. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L et al (2010) Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S58-63.
 67. Rancati T, Schwarz M, Allen AM et al (2010) Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S64-69.
 68. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW et al (2005) Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:494-500.
 69. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al (2006) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-

- 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78:67-77.
70. Guerrero M, Li XA, Ma L et al (2005) Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:933-939.
 71. Cihoric N, Tapia C, Kruger K et al (2014) IMRT with (1)(8)FDG-PET\CT based simultaneous integrated boost for treatment of nodal positive cervical cancer. *Radiat Oncol* 9:83.
 72. Marnitz S, Stromberger C, Kawgan-Kagan M et al (2010) Helical tomotherapy in cervical cancer patients: simultaneous integrated boost concept: technique and acute toxicity. *Strahlenther Onkol* 186:572-579.
 73. Marnitz S, Lukarski D, Kohler C et al (2011) Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:424-430.
 74. Marnitz S, Kohler C, Burova E et al (2012) Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e137-143.
 75. Dandekar V, Morgan T, Turian J et al (2014) Patterns-of-failure after helical tomotherapy-based chemoradiotherapy for head and neck cancer: implications for CTV margin, elective nodal dose and bilateral parotid sparing. *Oral Oncol* 50:520-526.
 76. Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R et al (2004) Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck

- squamous cell carcinomas: II--clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:374-387.
77. Eisbruch A, Harris J, Garden AS et al (2010) Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:1333-1338.
 78. Leclerc M, Maingon P, Hamoir M et al (2013) A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol* 106:333-340.
 79. Chen AM, Daly ME, Cui J et al (2014) Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost dose painting for the treatment of synchronous primary cancers involving the head and neck. *Br J Radiol* 87:20130697.
 80. Thomson DJ, Ho KF, Ashcroft L et al (2015) Dose intensified hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with synchronous cetuximab for intermediate stage head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 54:88-98.
 81. Spiotto MT Weichselbaum RR (2014) Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. *PLoS One* 9:e94456.
 82. Montejo ME, Shrieve DC, Bentz BG et al (2011) IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e845-852.
 83. Scorsetti M, Fogliata A, Castiglioni S et al (2010) Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol* 5:93.

84. Alongi F, Bignardi M, Garassino I et al (2012) Prospective phase II trial of cetuximab plus VMAT-SIB in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Feasibility and tolerability in elderly and chemotherapy-ineligible patients. *Strahlenther Onkol* 188:49-55.
85. Stromberger C, Wlodarczyk W, Marnitz S et al (2015) Simultaneous Integrated Boost (SIB): RapidArc and Tomotherapy Plan Comparison for Unilateral and Bilateral Neck Irradiation. *Anticancer Res* 35:2991-2997.
86. Broggi S, Perna L, Bonsignore F et al (2014) Static and rotational intensity modulated techniques for head-neck cancer radiotherapy: a planning comparison. *Phys Med* 30:973-979.
87. Van Gestel D, van Vliet-Vroegindeweij C, Van den Heuvel F et al (2013) RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. *Radiat Oncol* 8:37.
88. Stromberger C, Jann D, Becker ET et al (2014) Adjuvant simultaneous integrated boost IMRT for patients with intermediate- and high-risk head and neck cancer: outcome, toxicities and patterns of failure. *Oral Oncol* 50:1114-1121.
89. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J et al (2006) Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:363-373.
90. Geretschlager A, Bojaxhiu B, Crowe S et al (2012) Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 7:175.
91. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952.

92. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937-1944.
93. Shakam A, Scrimger R, Liu D et al (2011) Dose-volume analysis of locoregional recurrences in head and neck IMRT, as determined by deformable registration: a prospective multi-institutional trial. *Radiother Oncol* 99:101-107.
94. Stromberger C, Ghadjar P, Marnitz S et al (2015) Comparative treatment planning study on sequential vs. simultaneous integrated boost in head and neck cancer patients : Differences in dose distributions and potential implications for clinical practice. *Strahlenther Onkol*.
95. Rohde M, Dyrvig AK, Johansen J et al (2014) 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 50:2271-2279.
96. Sun R, Tang X, Yang Y et al (2015) (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol* 51:314-320.
97. Perez Romasanta LA, Garcia Velloso MJ Lopez Medina A (2013) Functional imaging in radiation therapy planning for head and neck cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 18:376-382.
98. Hermans BC, Persoon LC, Podesta M et al (2015) Weekly kilovoltage cone-beam computed tomography for detection of dose discrepancies during (chemo)radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol* 54:1483-1489.

Danksagung

Zuerst gilt mein ganz besonderer Dank meinen Liebsten, meiner Tochter Louisa und meinem Mann Rachid Bouchentouf und meinen Eltern, für ihren zuverlässigen und andauernden Rückhalt und ihrer grenzenlose Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gilt allen freundlichen und lieben Menschen, die ich auf meinen bisherigen Lebensweg kennen lernen durfte und die mich unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach, Frau Prof. Dr. med. Simone Marnitz und PD Dr. rer. nat. Ingeborg Tinhofer-Keilholz danke ich für die Möglichkeit zur Habilitation und für ihre fortwährende und verständnisvolle Förderung.

Mein Interesse an wissenschaftlicher Arbeit begründete Frau Prof. Dr. med. univ. Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, die mich im Rahmen meiner österreichischen Doktorarbeit betreut hat, sowie Bill Craigen M.D. Ph.D. und Brett Graham M.D. Ph.D. die mich alle inspiriert und ausnahmslos und uneingeschränkt gefördert haben. Thank you!

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie für unsere gute Zusammenarbeit und ihre Unterstützung danken und ebenso allen jenen Kolleginnen und Kollegen aus den unterschiedlichen Kliniken der Charité die mit mir nicht nur wissenschaftlich sondern auch freundschaftlich verbunden sind.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern /Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift