

Aus der Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wilfried Budach

**Der Einfluss von dosimetrischen und  
klinischen Faktoren auf die Notwendigkeit  
künstlicher Ernährung während Radiotherapie  
von Patienten mit Kopf- und Halstumoren**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Caroline Geigis

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Graf

Korreferent: Prof. Wagenmann

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Matuschek C, Bölke E, Geigis C, Kammers K, Ganswindt U, Scheckenbach K, Gripp S, Simiantonakis J, Hoffmann TK, Greve J, Gerber PA, Orth K, Roeder H, Hautmann MG, Budach W. Influence of dosimetric and clinical criteria on the requirement of artificial nutrition during radiotherapy of head and neck cancer patients.

Radiother Oncol. 2016 Jul;120(1):28-35. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.017. Epub 2016 Jun 10. PubMed PMID: 27296411

## I Zusammenfassung

Die Therapie von Tumoren im Kopf- und Halsbereich gestaltet sich schwierig und verursacht häufig Nebenwirkungen wie Muskel- und Schleimhautschäden. Dies kann zur Entwicklung von Schluckstörungen führen. In einigen Fällen sind die Schluckstörungen so stark ausgeprägt, dass der Patient künstlich ernährt werden muss. Das Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu detektieren, welche die Wahrscheinlichkeit für eine künstliche Ernährung, bei Dysphagie als Nebenwirkung einer Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich, erhöhen. Wir untersuchten einerseits den Einfluss von klinischen Faktoren (Geschlecht, Alter, ECOG *Score*, BMI, Begleiterkrankungen, Nikotinabusus, Alkoholabusus, TNM Klassifikation, AJCC Tumorstadium, Tumorlokalisation, histologische Art des Tumors, histologische Differenzierung des Tumors, operative Tumorentfernung ja vs. nein, Tracheostoma ja vs. nein, Chemotherapie ja vs. nein, Fraktionierung der Radiotherapie) und andererseits den Einfluss dosimetrischer Faktoren. Wir prüften welchen Einfluss die Bestrahlungsdosis des Musculus constrictor pharyngis superior, der Pharynxhinterwand, der Glandula parotis, der Glandula submandibularis, der Gingivaschleimhaut, der Mundhöhle und des Larynx auf die Entwicklung von Dysphagie hatten. Wir entwickelten vier künstliche Risikovolumina, bestehend aus einem Teil des Pharynx mit einem ein Zentimeter breiten Randsaum, die den M. constrictor pharyngis superior und die Pharynxschleimhaut enthalten. Auch für diese vier Volumina untersuchten wir ob eine höhere Bestrahlungsdosis mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Dysphagie einherging. Als Endpunkt der Studie wurde eine künstliche Ernährung über mehr als vier Tage festgelegt. Die künstliche Ernährung erfolgte in unserem Patientenkollektiv entweder über eine PEG oder parenteral. In der univariaten Analyse der dosimetrischen Faktoren war die Durchschnittsbestrahlungsdosis aller Faktoren, bis auf die Gingivaschleimhaut, signifikant. In der univariaten Analyse der klinischen Faktoren zeigte eine begleitende Chemotherapie, ein ECOG- *Score* über eins, eine operative Tumorentfernung, die Tumorlokalisation im Oropharynx und ein chronischer Nikotinabusus einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Dysphagie. In die multivariate Analyse gingen die Durchschnittsbestrahlungsdosen aller dosimetrischen Faktoren, mit Ausnahme der Gingivaschleimhaut, und die signifikanten klinischen Faktoren ein. Als signifikante Faktoren blieben nach der multivariaten Analyse ein ECOG- *Score* über eins, eine begleitende Chemotherapie und die Durchschnittsdosis eines der von uns entwickelten künstlichen Risikovolumina, der „Oropharyngeale Hohlraum“, übrig. Auf dem Boden dieser Erkenntnisse entwickelten wir einen *Score*, mit dem, anhand dieser drei Faktoren, die Wahrscheinlichkeit für eine künstliche Ernährung während der Radiochemotherapie vorhergesagt werden kann. Der *Score* soll dabei helfen Hochrisikopatienten zu erkennen, die von einer prophylaktischen PEG Anlage profitieren würden. Es sollte berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft des PEG *Scores* eingeschränkt ist, da das untersuchte Patientenkollektiv mit 101 Patienten relativ klein war. Auch war unser Patientenkollektiv sehr heterogen, und die Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Es sollte eine weitere Studie durchgeführt werden, um den *Score* unabhängig zu validieren.

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>2D</b>	zweidimensional
<b>3D</b>	dreidimensional
<b>ACCRA- HN</b>	<i>Adjuvant Cetuximab and Chemoradiation in Head and Neck Cancer</i>
<b>AJCC Tumorklassifikation</b>	American Joint Committee on Cancer Klassifikation
<b>Bds.</b>	Beidseits
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>Cm</b>	Centimeter
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>Gl.</b>	Glandula
<b>Gy</b>	Gray
<b>HART</b>	Hyperfraktionierte akzelerierte RadioTherapie
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz Virus
<b>IMRT</b>	Intensity-modulated Radiation Therapie
<b>li</b>	links
<b>n</b>	<i>number</i> (Anzahl)
<b>M.</b>	Musculus
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PEG</b>	perkutane endoskopische Gastrostomie
<b>R1</b>	Mikroskopischer Residualtumor
<b>re</b>	rechts
<b>TNM- Klassifikation</b>	Tumor, Nodes, Metastasen Klassifikation
<b>V</b>	Volumen
<b>Vs.</b>	versus
<b>ZVK</b>	Zentral venöser Katheter
<b>5-FU</b>	5-Fluoruracil

### III Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.2	Fragestellung und Ziel der Arbeit .....	3
1.3	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysphagie während einer Radiotherapie oder Radiochemotherapie .....	3
1.4	Radiotherapiefractionierung.....	6
1.5	Chemotherapie.....	6
2	Material und Methoden .....	8
2.1	Patientenkollektiv und Patientencharakteristika .....	8
2.2	Konturierung der Risikostrukturen .....	12
2.3	Bestrahlungsdosisverteilung der Risikostrukturen .....	23
2.4	Statistische Methoden.....	37
3	Ergebnisse .....	39
3.1	Ergebnisse der statistischen Auswertung .....	39
3.1.1	Ergebnisse der univariaten Analyse .....	39
3.1.2	Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	44
3.2	PEG- <i>Score</i> .....	47
4	Diskussion .....	48
4.1	Einleitung .....	48
4.2	Diskussion der einzelnen Risikofaktoren und Vergleich mit anderen Studien: .....	50
4.2.1	Vergleichbarkeit mit anderen Studien.....	50
4.2.2	Diskussion der signifikanten Faktoren der multivariaten Analyse .....	50
4.2.3	Diskussion der signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse .....	53
4.2.4	Diskussion der nicht signifikanten Faktoren .....	54
4.2.5	Ko- Korrelationen der dosimetrischen Risikofaktoren .....	56
4.3	Diskussion des PEG <i>Scores</i> : .....	56
5	Schlussfolgerung .....	57
6	Literaturverzeichnis .....	58
7	Danksagung.....	62
8	Anhang .....	62
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	62
8.2	Tabellenverzeichnis .....	63

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Hals- und Kopftumoren sind die fünfthäufigsten Tumoren beim Menschen, mit einer weltweiten Inzidenz von 780.000 pro Jahr [1].

Trotz intensiver Forschung und Therapieweiterentwicklungen sind die Prognosen dieser Tumoren immer noch schlecht [2, 3].

Seitdem die Intensität der Behandlungsregime in den letzten Jahren deutlich erhöht wurde, haben sich die klinischen Behandlungsergebnisse generell verbessert. Jedoch erhöht intensivere Therapie auch das Auftreten von behandlungsassoziierten Nebenwirkungen [4-6]. Dazu gehören die Entwicklung einer reaktiven Mukositis des Mund- und Rachenraum, sowie die Schädigung von Strukturen, die in den Schluckvorgang involviert sind.

Bei alleiniger Radiotherapie entwickeln bis zu 59 Prozent der Patienten moderate Schluckbeschwerden und bis zu 25 Prozent schwerwiegende Schluckbeschwerden [7]. Bei kombinierter Radiochemotherapie steigt die Rate auf 69 Prozent [8].

Die Mukositis führt dazu, dass die Patienten beim Schlucken Schmerzen haben und weniger Nahrung und Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wenn außerdem noch Strukturen geschädigt werden, die beim Schlucken eine Rolle spielen, wie zum Beispiel der Musculus constrictor pharyngis superior, medius und inferior, kann der Schluckakt nicht mehr ordnungsgemäß durchgeführt werden [9]. Unter Umständen kann der Patient dadurch auf oralem Wege gar keine Nahrung und Flüssigkeit mehr zu sich nehmen. Es resultieren Malnutrition und Exsikkose. Verschiedene Studien zeigen, dass während der Therapie eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich über zehn Prozent des Körpergewichts entsteht [5, 10-12].

Gewichtsverlust und Malnutrition sind assoziiert mit geschwächter Immunkompetenz, eingeschränkter Lebensqualität, vermindertem Ansprechen auf Chemotherapie, Wundheilungsstörungen und verminderter Verträglichkeit der Therapie, was zur Therapieunterbrechung führen kann [13-18]. Die Therapieverzögerung verursacht schlechtere Behandlungsergebnisse [19-21]. Deshalb ist es sehr wichtig einen adäquater Ernährungsstatus während der gesamten Behandlungszeit aufrecht zu erhalten.

Der Gebrauch von prophylaktischer enteraler oder parenteraler Ernährung kann einen Gewichtsverlust minimieren und Behandlungsunterbrechungen verringern [22-26]. Aktuell werden drei verschiedene Methoden künstlicher Ernährung verwendet. Die dauerhafte künstliche Ernährung kann über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), über einen intravenösen Zugang (Portkatheter oder ZVK) oder über eine naso-gastrale Sonde erfolgen.

Einige Autoren propagieren, dass es weniger gefährlich ist, eine PEG prophylaktisch vor Beginn der Behandlung anzulegen, als zu einem Zeitpunkt während der Therapie, wenn die Nebenwirkungen eine orale Ernährung schon unmöglich gemacht haben. Die Komplikationsraten einer PEG- Anlage vor Behandlungsbeginn sind deutlich niedriger als bei einer Anlage nach Beginn der Therapie [27]. Außerdem verlieren die Patienten wesentlich

weniger Gewicht wenn die PEG- Anlage prophylaktisch durchgeführt wurde [23, 24, 28].

Trotzdem muss eine PEG immer operativ eingebracht werden, was in einigen Fällen zu Komplikationen führen kann. Es kann zu Infektionen, Blutungen Verletzungen des Magen-Darmtraktes und Verletzung umliegender Organe kommen [29, 30]. Bei dauerhaftem Einsatz einer PEG besteht das Risiko, dass sich die Einstichstelle entzündet oder eine lokale Drucknekrose entsteht. Des Weiteren wurden bei langer Verweildauer der PEG Peritonitiden, Fistelbildung und Verletzungen der Magenschleimhaut durch Tubenmigration beobachtet [22, 28, 29, 31-33]. Außerdem kann es in sehr seltenen Fällen zur Entwicklung eines Pneumoperitoneums kommen [34]. Die Ernährung über die PEG Sonde kann ebenfalls Nebenwirkungen, wie Diarrhö, Reflux, Erbrechen, Aspiration und Obstipation haben. Aus diesen Gründen sollte eine PEG- Anlage nicht ohne evidenzbasierte Überlegung bei jedem Patienten mit Kopf- oder Halstumor erfolgen, sondern die Indikation für eine PEG-Anlage gewissenhaft überprüft werden.

Genauso sorgfältig muss überlegt werden, ob ein Patient über einen parenteralen Weg ernährt werden soll. Die parenterale Ernährung wird meist über einen Portkatheter oder über einen ZVK appliziert. Obwohl die Anlage eines Portkatheters und eines ZVK's Routineeingriffe sind, kann es auch hier zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Dazu zählen Infektionen, Blutungen, Luftembolien, Thrombosen des venösen Zugangs sowie Herzverletzungen [35, 36]. Bei Anlage eines ZVK's besteht zudem das Risiko einen Pneumothorax zu verursachen [37]. Der intravenöse Zugang stellt während seiner gesamten Verweildauer eine mögliche Eintrittspforte für Bakterien dar.

Der wesentliche Unterschied von einer parenteralen Ernährung über ZVK oder Portkatheter zu einer enteralen Ernährung über PEG, ist die Umgehung des natürlichen Verdauungsweges. Die Nährstoffe gelangen direkt ins Blut und werden nicht mehr aktiv im Magendarmtrakt verdaut. In Tierversuchen wurde eine signifikante Atrophie der Mukosazellen des Darmes festgestellt, die schon nach wenigen Tagen totaler parenteraler Ernährung auftrat. Beim Menschen hingegen scheint totale parenterale Ernährung erst nach einer Dauer von mindestens sieben Wochen zu einer signifikanten Mukosaatrophie sowie einer Abnahme der Mikrovillianzahl zu führen [38, 39]. Da parenteral ernährte Patienten häufiger eine Sepsis entwickeln als enteral ernährte Patienten, wird zurzeit diskutiert ob die atrophie Darmschleimhaut eine Eingangsstelle für Bakterien darstellt [40]. Intravenös verabreichte Nahrungsbestandteile können eine Reihe weiterer Komplikationen nach sich ziehen, wie zum Beispiel allergische Reaktionen, Elektrolytentgleisung oder metabolische Entgleisungen (Hypo-/ Hyperglykämie, Hyperosmolalität, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Azotämie). Außerdem ist die parenterale Ernährung deutlich teurer als die enterale. Patienten mit einer enteralen Ernährung können die Handhabung ihrer PEG erlernen und nach Hause entlassen werden. Parenterale ernährte Patienten bleiben meist stationär im Krankenhaus.

Da eine prophylaktische PEG-Anlage, wie oben bereits erwähnt, weniger Risiken birgt als eine reaktive PEG-Anlage während der Radiotherapie, ist es wichtig heraus zu finden welche Risikofaktoren eine unzureichende Nahrungsaufnahme und somit eine konsekutive PEG Anlage wahrscheinlicher machen, so dass die PEG Anlage bei Hochrisikopatienten bereits prophylaktisch erfolgen kann. Auf diese Weise wäre es möglich, Hochrisikopatienten vor Therapiebeginn zu identifizieren und vor Therapiebeginn eine PEG zu legen. Es gibt einige Studien, in denen Scores entwickelt wurden, die die Wahrscheinlichkeit einer PEG Anlage vor Therapiebeginn voraussagen sollen [7, 28, 41, 42].

## 1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

- 1) Wie viele Patienten, die in der Strahlenklinik der Uniklinik Düsseldorf wegen eines Kopf- oder Halstumors, während des Zeitraumes von Januar 2007 bis Juli 2010 behandelt wurden, benötigten eine PEG oder eine intravenöse Ernährung für mindestens vier Tage während des Zeitraumes ihrer Radiochemotherapie, also in der Phase der Akuttoxizität?
- 2) Welche der unten aufgezählten Faktoren erhöhen das Risiko eine Dysphagie zu entwickeln und somit eine PEG oder eine intravenöse Ernährung während der Radiochemotherapie über mindestens vier Tage zu benötigen?
- 3) Welche Patienten würden von einer prophylaktischen PEG-Anlage profitieren?
- 4) Die Entwicklung eines Scores, der voraussagt wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist eine künstliche Ernährung zu benötigen während Radiochemotherapie im Kopf- und Halsbereich.

abhängig von:

- 1) Geschlecht
- 2) Patientenalter
- 3) ECOG Score [43]
- 4) Body Mass Index
- 5) Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Hepatitis C, HIV, weiteres Tumorleiden)
- 6) Nikotinabusus
- 7) Alkoholabusus
- 8) TNM Klassifikation
- 9) AJCC Tumorstadium
- 10) Tumorlokalisation
- 11) Histologische Art des Tumors
- 12) Histologische Differenzierung des Tumors
- 13) Operative Tumorentfernung ja vs. nein
- 14) Tracheostoma
- 15) Chemotherapie
- 16) Fraktionierung der Radiotherapie
- 17) Bestrahlungsdosis von Strukturen, die in den Schluckvorgang involviert sind: Musculus constrictor pharyngis, Nasopharynx, Glandula parotis, Glandula submandibularis, Gingivaschleimhaut, Mundhöhle, Larynx sowie vier Volumina, die in dieser Studie generiert wurden, und aus dem Naso-, Oro-, und Nasopharynxlumens mit einem ein Zentimeter breiten Randsaum bestehen (siehe Kapitel „Konturierung der Risikostrukturen“)

## 1.3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysphagie während einer Radiotherapie oder Radiochemotherapie

Geschlecht:

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Geschlecht einen signifikanten Einfluss darauf hat, ob die Patienten während der Bestrahlungstherapie von einer künstlichen Ernährung abhängig werden [44-48]. Da die Studienergebnisse jedoch nicht einheitlich sind, soll in dieser Arbeit die Relevanz des Geschlechtes noch einmal untersucht werden.

Alter:

Die Wirkung von Radiochemotherapie auf den menschlichen Organismus hängt vom Alter ab, da sich Stoffwechselprozesse und Zellteilungsraten verändern. In verschiedenen Altersklassen sind die Nebenwirkungen der Therapie folglich unterschiedlich stark ausgeprägt [28, 44, 46, 47, 49-52]. In dieser Studie soll herausgefunden werden, ob sich diese Erkenntnis bestätigt, und wie stark der Einfluss des Alters auf die Schluckfähigkeit ist.

ECOG Score [43]:

Der in Tabelle eins aufgeführte ECOG Score vergleicht den aktuellen Allgemeinzustand des Patienten mit dem Allgemeinzustand des Patienten vor Beginn der Krankheit.

Grad	ECOG
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Anstrengung bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

**Tabelle 1: ECOG Score**

Der Allgemeinzustand des Patienten vor Therapiebeginn hat sich in Studien als prädiktiver Faktor für die Notwendigkeit künstlicher Ernährung erwiesen [7, 23, 53].

Body Mass Index:

Ein Patient mit einem niedrigen BMI hat im Gegensatz zu einem Patienten mit einem hohen BMI weniger Energiereserven gespeichert. Es ist deshalb naheliegend, dass schlanke Patienten stärker und schneller auf eine künstliche Ernährung angewiesen sind als adipöse. In Studien von Mangar et al. und Clavel et al. war ein niedriger BMI einer signifikanter Risikofaktor für eine künstliche Ernährung während der Radiotherapie [28, 46].

Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Hepatitis C, HIV oder ein weiteres Tumorleiden):

Patienten mit Diabetes mellitus haben generell eine schlechtere Wundheilung als gesunde Patienten. Dies kann die Rehabilitation nach einer Operation verzögern und gegebenenfalls die Dauer von Schluckstörungen verlängern. Des Weiteren sind vor allem ältere Diabetespatienten eher an einen festen Essensplan gebunden. Falls die Nahrungszufuhr nicht gewährleistet werden kann, kommt es zu gefährlichen Hypoglykämiezuständen. Diabetiker werden also schon nach sehr kurzer Zeit der Nahrungskarenz von einer künstlichen Ernährung abhängig. Bei Patienten mit Hepatitis C, HIV und einem weiteren Tumorleiden ist das Immunsystem geschwächt und das Ansprechen auf Chemotherapie verändert.

Nikotinabusus:

Studien haben gezeigt, dass bei Rauchern postoperativ häufiger Wundheilungsstörungen entstehen als bei Nichtrauchern [54]. Treten Wundheilungsstörungen im Bereich des Schluckweges auf, kann der Patient über einen längeren Zeitraum oral keine Nahrung zu sich nehmen und muss künstlich ernährt werden.

Alkoholabusus:

Patienten, die alkoholabhängig sind, sind meist schon vor Beginn der Radiotherapie mangelernährt, da sie den Großteil ihrer täglichen Kalorienzufuhr über den Alkohol zu sich

nehmen, und folglich zu wenig Vitamin- und Nährstoff haltige Nahrungsmittel essen. Das macht sie anfälliger für Infektionen und verschlechtert die Wundheilung.

TNM-Stadium und AJCC Stadium:

Je höher das TNM-, oder AJCC Stadium desto größer ist der Tumor. Die Wahrscheinlichkeit ist größer, dass Nerven, Schleimhaut und Muskeln, die für den Schluckvorgang wichtig sind, durch verdrängendes oder infiltratives Wachstum zerstört werden. Bei großen Tumoren besteht außerdem die Gefahr, dass sie in die Schluckstraße einwachsen und diese versperren. Des Weiteren geht ein hohes TNM Stadium oder AJCC Stadium meist mit einer aggressiveren Therapie, und somit verstärkten Nebenwirkungen einher. Dies lässt vermuten, dass Patienten mit einem höheren Stadium häufiger künstliche Ernährung benötigen als Patienten mit einem niedrigeren Stadium, was in mehreren Studien bestätigt wurde [5, 7, 28, 44, 46, 49].

Tumorlokalisation:

Die Tumorlokalisation hat einen starken Einfluss auf die Schluckfähigkeit. Liegt ein Tumor unmittelbar im Schluckweg, stellt er eine Barriere dar und hindert den Patienten daran, den Schluckvorgang ordnungsgemäß auszuführen. Infiltriert der Tumor Muskeln, die beim Schlucken aktiviert werden, insbesondere die Zungenbasis, wird das Schlucken erschwert [44, 55]. Die Tumorlokalisation bestimmt welche Strukturen bestrahlt werden und welche Strukturen operativ entfernt werden, was wiederum die Schluckfähigkeit beeinflussen kann.

Histologische Art des Tumors:

Tumoren unterschiedlicher Histologie zeigen ein differentes Wachstumsmuster und benötigen unterschiedliche Therapieregime. Wachstumsmuster und Therapie können ebenfalls Einfluss auf die Fähigkeit des Schluckens haben.

Histologische Differenzierung des Tumors:

Je schlechter die Differenzierung des Tumors desto aggressiver muss therapiert werden, wodurch die Nebenwirkungsrate steigt.

Operative Tumorentfernung ja vs. nein:

Unter Umständen werden bei einer operativen Tumorentfernung Strukturen verletzt, die für den Schluckvorgang von Bedeutung sind. Es können Verwachsungen entstehen, die das Schlucken beeinträchtigen. Schweinfurth et al. sowie Gardine et al. kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass eine Operation eine künstliche Ernährung wahrscheinlicher macht [44].

Tracheostoma:

In Studien wurde der negative Effekt von einer Tracheotomie auf die Schluckfähigkeit beschrieben [56]. Es soll nun untersucht werden, ob eine Tracheotomie mit dem Bedarf künstlicher Ernährung assoziiert ist.

Chemotherapie:

Chemotherapie kann die Nebenwirkungen der Radiotherapie auf die Schleimhaut verstärken. In der Literatur waren die Angaben zu Raten von PEG-Anlagen bei Patienten die mit einer Chemotherapie behandelt wurden sehr unterschiedlich. Die Wahrscheinlichkeiten reichen von 15 bis 85% [5, 45, 57]. Die Rate an schwerwiegender Dysphagie war bei Patienten, die zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, höher als bei Patienten die mit Radiotherapie alleine behandelt wurden [58]. Dies spricht dafür, dass eine Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie das Dysphagierisiko erhöht. Des Weiteren kommt es unter Chemotherapie häufig zu Nebenwirkung wie Übelkeit und Erbrechen, was eine verminderte

Nahrungsaufnahme bedingt, die gegebenenfalls durch künstliche Ernährung ausgeglichen werden muss. Auch die Langzeitabhängigkeit von einer PEG scheint häufiger vorzukommen bei Patienten, die zusätzlich eine Chemotherapie zu ihrer Radiotherapie erhielten [59]. In dieser Studie soll untersucht werden ob eine begleitende Chemotherapie einen Einfluss auf die Schluckfähigkeit hat.

Fraktionierung der Radiotherapie:

Generell gehen akzelerierte Fraktionierungsschemata mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einher [60]. In einer Studie von Bhide et al. war eine Akzelerierung der Radiotherapie signifikant assoziiert mit Dysphagie Grad drei [61]. Bei akzelerierter Bestrahlung wird das gesunde Gewebe stärker beschädigt, da die Tagesdosen höher sind oder die Pausen zwischen den einzelnen Bestrahlungen kürzer sind. Dies lässt vermuten, dass bei Akzelerierung die Mund-, und Pharynxmukosa, sowie die Schluckmuskeln stärker beschädigt werden.

Bestrahlungsdosis von Strukturen, die in den Schluckvorgang involviert sind:

Je höher die Bestrahlungsdosis umso stärker wird das gesunde Gewebe im Bestrahlungsfeld geschädigt [22, 25, 53, 59, 62, 63]. Levendag et al. konnten einen Zusammenhang zwischen höherer Dosis und Mukositiswahrscheinlichkeit herstellen. Die Wahrscheinlichkeit stieg um 19 Prozent je zehn Gy zusätzliche Bestrahlungsdosis [9]. In verschiedenen Studien wurde der große Einfluss von Radiotherapie auf Schluckstörungen bestätigt [64-67]. Liegen Strukturen, die für den Schluckvorgang von Bedeutung sind im Bestrahlungsfeld, kann es zu Schluckstörungen kommen. Das Ausmaß der Schluckstörungen hängt einerseits von der Höhe der Bestrahlungsdosis, und andererseits von der Größe des Bestrahlungsfeldes ab. In dieser Arbeit soll geprüft werden welchen Einfluss die Bestrahlungsdosis einzelner Risikoorgane auf die Schluckfähigkeit haben.

## **1.4 Radiotherapiefraktionierung**

Unser Patientenkollektiv erhielt unterschiedliche Fraktionierungsschemata der Strahlentherapie. Es wurde unterschieden zwischen normofraktionierter und akzelerierter Strahlentherapie. Die Unterschiede lagen dabei in der Bestrahlungsfrequenz, der Bestrahlungsdosis und in der Therapiedauer.

Die normofraktioniert bestrahlten Patienten erhielten täglich eine Bestrahlungsdosis von 1,8 bis zwei Gy an fünf Tagen der Woche. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Bestrahlungsfractionen betrug also mindestens 24 Stunden. Die Therapiedauer belief sich auf sechs bis acht Wochen.

Bei akzelerierter Bestrahlung wurde eine Wochengesamtdosis von zehn Gy überschritten. Dies konnte einerseits erreicht werden, indem die Einzeldosen erhöht wurden, oder andererseits mehrmals pro Tag, also hyperfraktioniert bestrahlt wurde. Die Therapiedauer war mit fünf bis sechs Wochen etwas kürzer als bei den normofraktionierten Behandlungen. Der Nachteil der Akzelerierung ist die Erhöhung der akuten Toxizität. Die Spätnebenwirkungen scheinen nicht stärker zu sein als bei konventioneller Fraktionierung [68].

## **1.5 Chemotherapie**

Die Patienten wurden nach verschiedenen Chemotherapiekonzepten behandelt.

Behandlungsschema analog des Fietkau-Abstracts [69]:

Dieses Schema wurde für Hochrisikopatienten verwendet. Hochrisikopatienten waren Patienten mit einer „R1 Situation“, Patienten mit einer *Close margin* Situation (Tumor wurde mit weniger als 0,5 cm Sicherheitsabstand reseziert) und Patienten bei denen der Tumor die Lymphknotenkapsel durchbrochen hatte. Zunächst wurde der Tumor operativ entfernt. Postoperativ wurden die Patienten normofraktioniert bestrahlt. An fünf Tagen der Woche wurde jeweils eine Dosis von zwei Gy verabreicht. Insgesamt wurde an 32 Tagen bestrahlt, was einer Therapiedauer von circa siebeneinhalb Wochen entsprach. In nicht befallenen Regionen wurde so eine Gesamtdosis von 50 Gy erreicht. In befallenen Regionen ohne extrakapsuläre Extension betrug die Gesamtdosis 56 Gy. Die Dosis in befallenen Regionen mit extrakapsulärer Extension wurde auf 64 Gy eingestellt. Gleichzeitig zur Radiotherapie wurde den Patienten in der ersten und fünften Bestrahlungswoche 20 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> pro Tag und 600mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil pro Tag verabreicht.

Behandlungsschema analog der HART- Studie (Hyperfraktionierte akzelerierte RadioTherapie) [70]:

Dieses Schema wurde eingesetzt bei lokal fortgeschrittenen Kopf- Hals-Tumoren. Der Tumor wurde nicht operativ entfernt. Es wurde eine Kombination aus hyperfraktionierter, akzelerierter Bestrahlung und Chemotherapie eingesetzt. Die Bestrahlung fand an fünf Tagen der Woche statt und dauerte insgesamt sechs Wochen. In den ersten drei Wochen wurde einmal pro Tag mit einer Dosis von zwei Gy bestrahlt. In den darauf folgenden Wochen wurde zwei Mal pro Tag jeweils mit einer Dosis von 1,4 Gy bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug 72 Gy. An den ersten fünf Bestrahlungstagen wurden zusätzlich 600mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil verabreicht. In dem „Arm A“ der Studie wurden in der ersten und letzten Therapiewoche zehn mg/m<sup>2</sup> Mitomycin C gegeben. Bei dem „Arm B“ der Studie hingegen wurden einmal pro Woche 30 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin verabreicht.

Behandlungsschema analog der ACCRA-HN Studie (*Adjuvant Cetuximab and Chemoradiation in Head and Neck Cancer*) [71]:

In dieser Studie wurde der Tumor zunächst operativ entfernt. Es folgte eine Radiochemotherapie in Kombination mit einer Antikörpertherapie. Sieben Wochen nach der Tumoroperation, bzw. sieben Tage vor Beginn der Radiochemotherapie wurde eine *loading dose* von 400 mg/m<sup>2</sup> des Antikörpers Cetuximab verabreicht. Cetuximab ist ein Antikörper der sich gegen einen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor richtet. Dieser Rezeptor befindet sich auf der Zellmembran menschlicher Zellen und regt den Zellstoffwechsel an. Bei einigen Tumorarten ist dieser Rezeptor überexprimiert. Cetuximab geht eine Bindung mit diesem Rezeptor ein und blockiert ihn, wodurch die Wachstumsstimulation der Tumorzellen unterbunden wird. Außerdem wird vermutet, dass es die Ausbildung neuer Blutgefäße in Tumoren verringert, was dem Tumorwachstum entgegen wirkt. Während der Bestrahlungsperiode (insgesamt sechs Wochen) wurde jede Woche eine Dosis von 250 mg/m<sup>2</sup> Cetuximab verabreicht. Danach erhielt der Patient bis zur 33. Woche nach Bestrahlungsbeginn alle zwei Wochen eine Dosis von 500mg/m<sup>2</sup> Cetuximab. Außerdem wurde Chemotherapie verabreicht. An den Tagen eins bis fünf und 29 bis 33 der Therapie wurden Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Die Bestrahlung fand an fünf Tagen der Woche statt. Es wurde an insgesamt 28 Tagen bestrahlt. Die nicht befallenen Regionen wurden mit Tagesdosen von 1,8 Gy bestrahlt, woraus sich eine Gesamtdosis von 50,4 Gy ergibt. Die befallenen Regionen ohne extrakapsuläre Extension erhielten eine Tagesdosis von zwei Gy mit einer resultierenden Gesamtdosis von 56 Gy. Die höchsten Dosen wurden auf die befallenen Regionen mit extrakapsuläre Extension verabreicht: Tagesdosen von 2,2 Gy mit einer Gesamtdosis von 61,6 Gy.

Behandlungsschema analog der *Forastière*- Studie [72]:

In der *Forastière*- Studie wurden Patienten mit Larynxkarzinom mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt. Die Bestrahlung erfolgte an fünf Tagen der Woche mit einer Tagesdosis von zwei Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy. Zusätzlich wurde an den Tagen eins, 22 und 43 jeweils 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin verabreicht. Die gesamte Behandlungszeit betrug 47 Tage.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Patientencharakteristika

In diese retrospektiven Untersuchung gingen Patienten ein, die zwischen Januar 2007 und Juli 2010 in der Strahlenklinik der Uniklinik Düsseldorf wegen eines Kopf-oder Halstumors bestrahlt wurden. Insgesamt wurden die Daten von 101 Patienten retrospektiv nach Aktenlage pseudonomisiert ausgewertet.

Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, die vorbestrahlt waren, die bereits vor Beginn ihrer Radiotherapie über eine PEG oder einen intravenösen Zugang ernährt worden waren und die eine palliative Bestrahlung erhielten. Patienten, die ihre Therapie aus anderen Gründen als Schluckbeschwerden abbrechen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Da wir die akuten Nebenwirkungen erheben wollten, untersuchten wir ausschließlich, ob die Patienten für den Zeitraum während der Strahlentherapie eine künstliche Ernährung benötigten. Patienten, die erst nach Beendigung ihrer Strahlentherapie eine PEG erhielten, wurden der Gruppe „Nicht PEG- Träger“ zugeordnet.

Die Informationen über die Patienten erhielten wir aus den Ambulanzakten, den stationären Akten der Strahlentherapieklunik der Universitätsklinik Düsseldorf und dem Klinikinformationssystem Medico®.

Insgesamt wurden 101 Patienten ausgewertet. Von den Patienten waren 28 Prozent weiblich und 72 Prozent männlich. Die Altersspanne reichte von 18 Jahren bis 88 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 59,46 Jahren.

Der Allgemeinzustand der Patienten war zu Beginn der Therapie sehr unterschiedlich. Nur zwei Patienten waren bei Therapiebeginn so belastbar wie vorher, hatten also einen ECOG Status von Null. 49 Prozent der Patienten konnten noch leichte Hausarbeit oder Büroarbeiten verrichten, welches einem ECOG Status eins entspricht. Die Krankheit hatte 40 Prozent der Patienten so stark geschwächt, dass sie arbeitsunfähig waren, sich aber noch selbst ambulant versorgen konnten, gleich zu setzten mit einem ECOG Status zwei. Sieben Patienten waren nicht mehr in der Lage sich selbstständig zu versorgen und mussten über 50 Prozent der Zeit, in der sie wach waren, im Bett oder Rollstuhl verbringen. Dies entspricht einem ECOG Status von drei. Ein ECOG Performance Status von vier wurde bei drei Patienten festgestellt. Diese waren bettlägerig und auf fremde Hilfe angewiesen.

Der Median des BMI der Patienten lag bei 25,3. Die Spanne reichte von 13,8 bis 44,5.

Die Tumorlokalisationen wurden in fünf Bereiche eingeteilt: Nasopharynx, Oropharynx, Mundhöhle, Larynx und Sonstige (Tumoren im Bereich von Parotis, Hypopharynx, CUP-Syndrom, Schilddrüse). Die Mehrzahl der Tumoren befanden sich im Oropharynx (n=27).

Zwanzig Prozent der Tumoren waren im Nasopharynx, 22 Prozent in der Mundhöhle und elf Prozent im Larynx lokalisiert. Sonstige Tumoren, die keiner dieser Lokalisationen genau zugeordnet werden konnte, sich aber dennoch in unmittelbarer Nähe der Schluckstraße befanden, wurden 21 Mal gezählt.

Die Stadieneinteilung der Tumoren wurde einerseits nach der TNM Klassifikation vorgenommen und andererseits nach der AJCC Klassifikation.

Nur bei 14 Prozent der Patienten wurde ein T1 Stadium festgestellt. Bei 80% dieser Patienten war der Tumor zuvor operativ behandelt worden. Das Stadium T2 und T3 war mit 29 und 30 Prozent fast gleich häufig vertreten. Die Patienten mit einem T2 Tumor waren zu 79 % operiert worden, wohingegen nur 36 % der Patienten mit einem T3 Tumor operativ behandelt worden waren. 22 Prozent der Patienten präsentierten ein T4 Stadium, von denen 68% voroperiert waren. 6 Patienten hatten ein Tx- Stadium.

Das AJCC Tumorstadium der Patienten wurde erhoben. Ein Patient hatte ein Tumorstadium Null (cTis mit Mikroinvasion cNx, cM0). Fünf Patienten zeigten einen Tumor im AJCC Stadium eins. Acht Patienten wurden dem Stadium zwei zugeteilt. Das Stadium drei kam 20 Mal vor. Die große Mehrheit der Patienten hatte einen Tumor im Stadium vier (67 Patienten).

Die Tumoren wurden außerdem noch histologisch unterteilt. Es handelte sich bei 85 Tumoren um Plattenepithelkarzinome. Des Weiteren gab es sieben Adenokarzinome, fünf Schmincke Tumoren, ein onkozytäres Karzinom, ein anaplastisches Schilddrüsen Karzinom, ein Anesthesioneuroblastom und ein mukopeidermoides Karzinom.

Die Tumordifferenzierung wird in drei Grade unterteilt. Die G1 oder "low-grade" Differenzierung beschreibt ein gut differenziertes bösartiges Gewebe, welches eine hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe aufweist. Bei G2 besteht der Tumor aus mäßig differenziertem, bösartigen Gewebe. Ein Tumor mit schlecht differenziertem, bösartigen Gewebe wird mit G3 bezeichnet. Mit G4 wird völlig undifferenziertes Tumorgewebe beschrieben. Die untersuchten Tumoren gliedern sich wie folgt auf: vier G1 Tumoren, 73 G 2 Tumoren, 22 G3 Tumoren und zwei G4 Tumoren.

Die Radiotherapiefraktionierung teilte sich auf in 78 normofraktioniert bestrahlte Patienten und 23 akzeleriert bestrahlte Patienten. Insgesamt 27 der 101 Patienten wurden mittels IMRT Bestrahlungstechnik bestrahlt.

Insgesamt 77 der Patienten erhielten Chemotherapie, wovon 54 Cisplatin basiert waren, während 24 keine Chemotherapie erhielten. Eine Cisplatin Monotherapie erhielten elf Patienten, während 36 Patienten Cisplatin und 5-FU erhielten. Eine Kombination aus Cisplatin, 5-FU und Cetuximab wurde in sechs Fällen verabreicht. In zwölf Fällen wurde Mitomycin C und 5-FU angewendet. Elf Patienten wurden mit anderen Therapieschemata therapiert (Docetaxel, Carboplatin, Cetuximab, 5-FU). Eine operative Tumorentfernung erfolgte bei 69 der 101 Patienten. Eine primäre Radiotherapie/Radiotherapie-Chemotherapie wurde bei 32 Patienten durchgeführt. Ein Tracheostoma musste bei 29 Patienten angelegt werden. 18 Patienten hatten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hepatitis C, HIV oder ein weiteres Tumorleiden. 36 Patienten gaben an, überdurchschnittlich viel Alkohol zu trinken. In den Akten wurde nicht dokumentiert ob die Patienten ihren Alkoholkonsum während der Therapie einschränkten. 51 Prozent der Patienten waren Raucher. Anhand der Akten war nicht ersichtlich, ob die Patienten während der Therapie das Rauchen aufgaben oder weiterrauchten. Insgesamt 27 der behandelten Patienten erhielten eine PEG, von denen

zwölf prophylaktisch angelegt wurden, aber erst während der Radiotherapie zum ersten Mal benutzt wurden. Während des Zeitraumes der Therapie erhielten 15 Patienten eine PEG. Nicht jede gelegte PEG wurde benutzt. Drei der insgesamt 27 Patienten mit PEG konnten sich während der Therapie weiterhin adäquat oral ernähren, was den Einsatz der PEG unnötig machte. Insgesamt wurde die PEG bei 24 Patienten über mindestens vier Tage benutzt. Bei fünf Patienten entwickelte sich eine Infektion der PEG-Einstichstelle oder der Umgebung. In drei Fällen wurden die Patienten sowohl über PEG als auch intravenös über mehr als vier Tage ernährt. Ausschließlich parenterale Ernährung über mehr als vier Tage erhielten 22 Patienten. Insgesamt wurden 46 Patienten über mehr als vier Tage künstlich ernährt, entweder mittels PEG oder parenteral.

In der folgenden Tabelle sind die Patientencharakteristika zusammengefasst.

Risikofaktoren	Ausprägung der Risikofaktoren	Patientenanzahl
Geschlecht (n)	Männlich	72
	Weiblich	29
Durchschnittsalter (Jahre)		59 Jahre (Range: 18 bis 88 Jahre)
ECOG Score (n)	0	2
	1	49
	2	40
	3	7
	4	3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Median	25,3 (Range: 13,8 bis 44,5)
Tumorlokalisation (n)	Nasopharynx	20
	Oropharynx	27
	Mundhöhle	22
	Larynx	11
	Sonstige (Tumoren im Bereich von Parotis, Hypopharynx, CUP-Syndrom, Schilddrüse)	21
	„T- Stadium“ der TNM Klassifikation (n)	
	1	14
	2	29
	3	30
	4	22
	X	6
„N- Stadium“ der TNM Klassifikation (n)	0 (cTis mit Mikroinvasion cNx, cM0)	28
	1	20
	2	47
	3	6

Risikofaktoren	Ausprägung der Risikofaktoren	Patientenanzahl
AJCC Tumorstadium (n)		
	0 (cTis mit Mikroinvasion cNx, cM0)	1
	1	5
	2	8
	3	20
	4	67
Tumorhistologie (n)		
	Plattenepithelkarzinom	85
	Sonstige	16
Differenzierung (n)		
	G1	4
	G2	73
	G3 und G4	24
Bestrahlungsfractionierung (n)		
	Normofraktioniert	78
	Akzeleriert	23
Bestrahlungsart (n)		
	IMRT Technik	27
	Nicht IMRT Technik	74
Chemotherapie (n)		
	Cisplatin basierte Chemotherapie	54
	Cisplatin mono	11
	Cisplatin/ 5-FU	36
	Cisplatin/ 5-FU/ Cetuximab	6
	Mitomycin C/ 5-FU	12
	Andere Regime (Docetaxel, Carboplatin, Cetuximab, 5-FU)	11
	Keine	24
Operative Tumorentfernung		
	Ja	69
	Nein	32
Tracheostoma (n)		
	Ja	29
	Nein	72
Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Hepatitis C, HIV, weiteres Tumorleiden) (n)		
	Ja	18
	Nein	83
Alkoholabusus (n)		
	Ja	36
	Nein	65
Nikotinabusus (n)		
	Ja	51
	Nein	50
PEG(n)		

Risikofaktoren	Ausprägung der Risikofaktoren	Patientenanzahl
	Ja	27
	Nein	74
Zeitpunkt der PEG Anlage (n)		
	Prophylaktisch	12
	Während Radiotherapie	15
Zeitpunkt der PEG Benutzung (n)		
	Vor Bestrahlungsbeginn	0
	Nach Bestrahlungsbeginn	24
	Keine PEG Benutzung	3
PEG Infektion (n)		
	Ja	5
	Nein	96
Parenterale Ernährung (n)		
	Ja	25
	Nein	76
Zeitpunkt der i.v. Ernährung (n)		
	Keine i.v. Ernährung	76
	i.v. Ernährung vor Bestrahlungsbeginn	0
	i.v. Ernährung postoperativ	25
Patienten die sowohl über eine PEG als auch intravenös künstlich ernährt wurden (n)		3
Endpunkt künstliche Ernährung (über eine PEG oder einen parenteralen Zugang) über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen (n)		
	Ja	46
	Nein	55

**Tabelle 2: Patientencharakteristika**

## 2.2 Konturierung der Risikostrukturen

Die Therapieplanungs-CTs aller passenden Patienten wurden aus der Langzeitspeicherung des Radiotherapiecomputerplanungsprogramms Oncentra Masterplan Nucletron™ TPS (4.1 SP2 Nucletron BV, Veenendaal, Niederlande)® zusammen getragen. Masterplan® ist eine Software, die eine Bestrahlungsplanung auf der Basis von CT- und MRT- Bildern ermöglicht. Nach einer Trainingsphase wurden die im Folgenden beschriebenen Risikostrukturen auf dem CT-Schnittbild von einem Untersucher konturiert. Mithilfe von Masterplan® konnte errechnet werden wie viel Bestrahlungsdosis die Strukturen erhalten hatten. Um die Dosis besonders hoch auflösend berechnen zu können, wurde das Berechnungsgitter auf drei Millimeter eingestellt und die Dosisberechnung im Modus „*Collapsed Cone*“ erhoben. Zur Berechnung

benutzten wir den „*Pencil Beam Algorithmus*“.

In vielen Studien wurde herausgefunden, dass die strahlenbedingte Schädigung des Musculus constrictor pharyngis eine Schluckstörung hervorruft [9, 59, 67, 73, 74]. Insbesondere scheint die Schädigung des M. constrictor pharyngis superior und M. constrictor pharyngis medius eine entscheidende Rolle für die Entwicklung von Dysphagie zu spielen [7, 9, 75, 76]. Deshalb legten wir in dieser Studie besonderes Augenmerk auf die Bestrahlungsdosis dieser beiden Muskeln. Außerdem war das Ziel der Studie die Akuttoxizität der Radiochemotherapie während des Zeitraumes der Radiotherapie zu untersuchen. In anderen Studien wurde die Langzeittoxizität, also die Entwicklung von Dysphagie frühestens sechs Monate nach Therapieende untersucht [59, 74, 75]. Da die Akuttoxizität vor allem durch die Mukositis im Pharynxbereich bedingt ist, sollte auch die Bestrahlungsdosis der Pharynxschleimhaut untersucht werden.

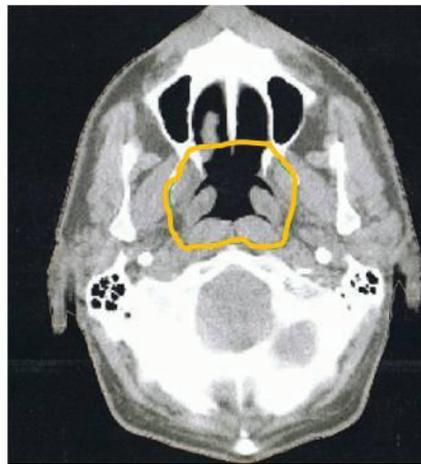
Wir entwickelten vier verschiedene Volumina, die den M. constrictor pharyngis superior und medius sowie die Pharynxschleimhaut enthalten. Wir nannten die Volumina „Pharyngealer Hohlraum“, „Pharynxwand“, „Oropharyngealer Hohlraum“ und „Oropharynxwand“. Die Entwicklung dieser Risikovolumina wurde an eine niederländische Studie von Langendijke et al. angelehnt [42]. Es wurde zunächst das Pharynxlumen konturiert. Um das Lumen wurde ein zehn Millimeter breiter Saum gelegt. Mit einer Breite von zehn Millimetern ist der M. constrictor pharyngis superior und medius in der Transversalebene mit hoher Wahrscheinlichkeit erfasst. Nun wurde die Ober- und Untergrenze der Volumina gewählt. Die Obergrenze des M. constrictor pharyngis war in verschiedenen Studien unterschiedlich festgelegt worden. Bhide et al. wählten die Schädelbasis als Obergrenze des M. constrictor pharyngis superior [77], während Levendag et al. die kraniokaudale Mitte des zweiten Halswirbelkörpers als Obergrenze wählten [9]. In mehreren Studien wurde der Processus pterygoideus als Obergrenze gewählt [73, 74, 78]. Da in der Literatur die Obergrenzen des M. constrictor pharyngis voneinander abweichen, entschieden wir uns dazu, vier Volumina mit zwei unterschiedlichen Obergrenzen zu entwickeln. Für die „Pharynxwand“ und den „Pharyngealen Hohlraum“ wurde die Schädelbasis als Obergrenze festgelegt. Als Obergrenze für den „Oropharyngealen Hohlraum“ und die „Oropharynxwand“ legten wir die Obergrenze des Dens axis fest, welche ungefähr auf gleicher Höhe mit dem Processus pterygoideus liegt. Als kaudale Grenze des M. constrictor pharyngis medius wurde in vielen Studien, wie auch in unserer Studie, die Untergrenze des Os hyoideum festgelegt [9, 73, 74, 77, 78]. Somit wählten wir als Untergrenze der vier Volumina ebenfalls die Unterkante des Os hyoideum aus. Bei dem „Pharyngealen Hohlraum“ und dem „Oropharyngealen Hohlraum“ ist das Pharynxlumen eingeschlossen, während es bei der „Pharynxwand“ und der „Oropharynxwand“ ausgeschlossen ist. Ein Vorteil dieser Einzeichnungsmethode, im Gegensatz zur genauen Konturierung des M. constrictor pharyngis ist, dass sie weniger untersucherabhängig ist. Die Konturierung des Pharynxlumens kann anhand der verschiedenen Hounsfield Einheiten von Luft und Gewebe, automatisch durch das Computerprogramm durchgeführt werden. Auch der ein Zentimeter breite Ringsaum kann automatisch um das Lumen gelegt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass durch die automatische Einzeichnung mit Hilfe des Computerprogrammes Masterplan® zeitsparender ist, als die manuelle Einzeichnung. Des Weiteren ist es häufig schwierig den M. constrictor von anderen Strukturen abzugrenzen, vor allem wenn sich auf dem Bild Artefakte, z.B. durch metallhaltige Zahnkronen, befinden [79]. Das Pharynxlumen hingegen ist meist gut abgrenzbar. Benutzt man die von uns entwickelte Einzeichnungsmethode, wird es möglich, trotz Artefakten und schlechter Bildqualität das Volumen genau einzuzeichnen.

Die Grenzen der vier Volumina sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

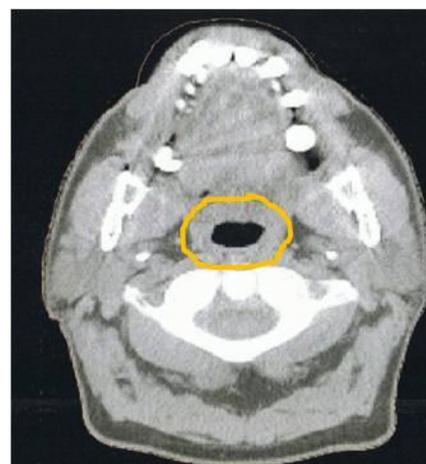
	Pharyngealer Hohlraum	Pharynxwand	Oropharyngealer Hohlraum	Oropharynxwand
Obergrenze	Schädelbasis	Schädelbasis	Dens axis	Dens axis
Untergrenze	Unterkante Os hyoideum	Unterkante Os hyoideum	Unterkante Os hyoideum	Unterkante Os hyoideum
Pharynxlumen	Eingeschlossen	Ausgeschlossen	Eingeschlossen	Ausgeschlossen
Vordergrenze	Pharynxlumen + 1 cm Ringsaum			
Hintergrenze	Pharynxlumen + 1 cm Ringsaum			
Laterale Grenzen	Pharynxlumen + 1 cm Ringsaum			

**Tabelle 3: Begrenzungen der vier artifiziellen, am Schluckvorgang beteiligten Risikovolumina**

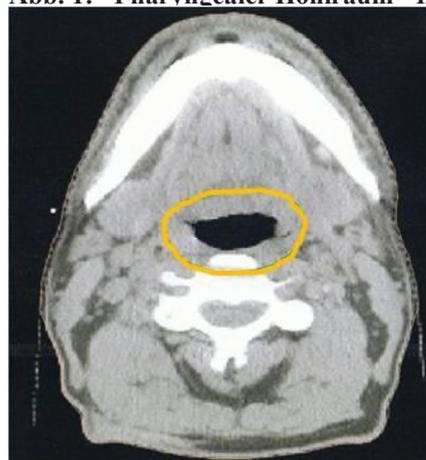
Die Abbildungen 1 bis 15 zeigen die Konturierung dieser vier Volumina im CT- Bild.



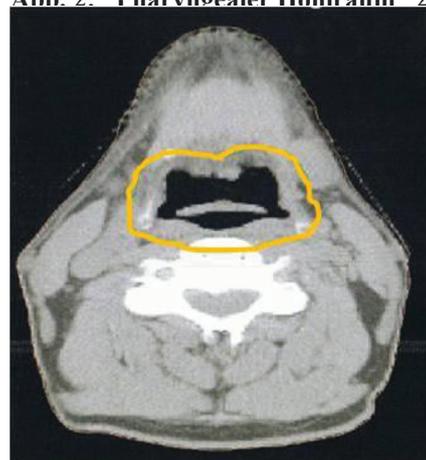
**Abb. 1: "Pharyngealer Hohlraum" 1**



**Abb. 2: "Pharyngealer Hohlraum" 2**



**Abb. 3: "Pharyngealer Hohlraum" und "Oropharyngealer Hohlraum" 1**



**Abb. 4: "Pharyngealer Hohlraum" und "Oropharyngealer Hohlraum" 2**



Abb. 5: „Pharynxwand“

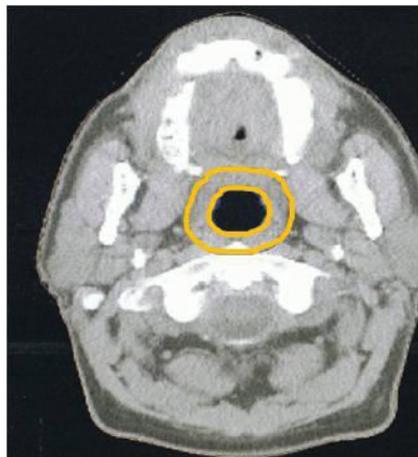


Abb. 6: „Pharynxwand“ und „Oropharynxwand“ 1



Abb. 7: „Pharynxwand“ und „Oropharynxwand“ 2

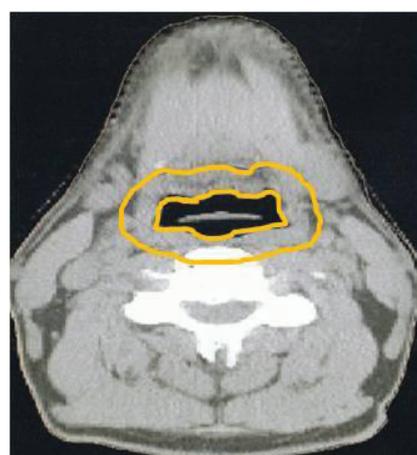


Abb. 8: „Pharynxwand“ und „Oropharynxwand“ 3



Abb. 9: “Pharyngealer Hohlraum” in 3D

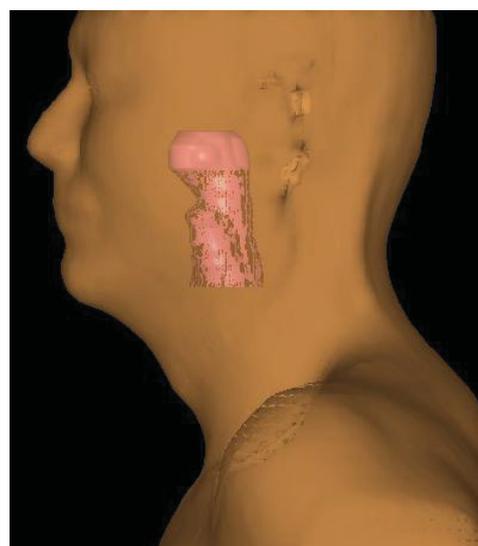


Abb. 10: “Pharynxwand” in 3D

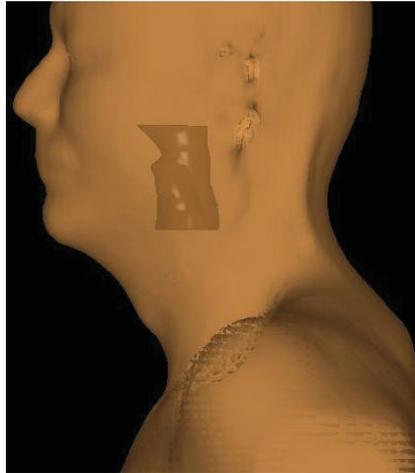


Abb. 11: „Oropharynxwand“ in 3D

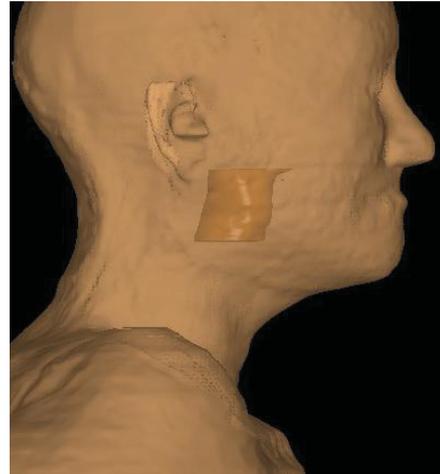


Abb. 12: „Oropharyngealer Hohlraum“ in 3D

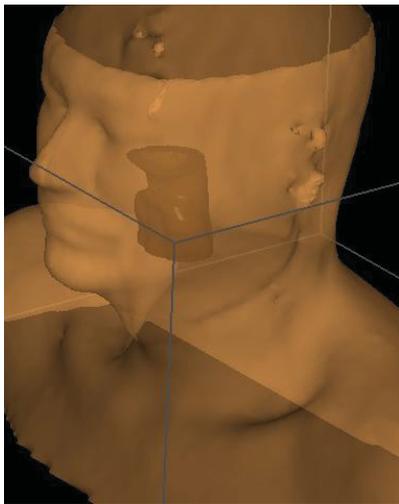
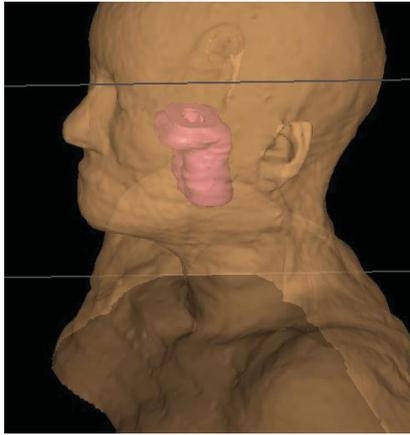


Abb. 13: „Oropharynxwand“ in 3D schräg



Abb. 14: „Pharyngealer Hohlraum“ und „Oropharyngealer Hohlraum“ sagittal



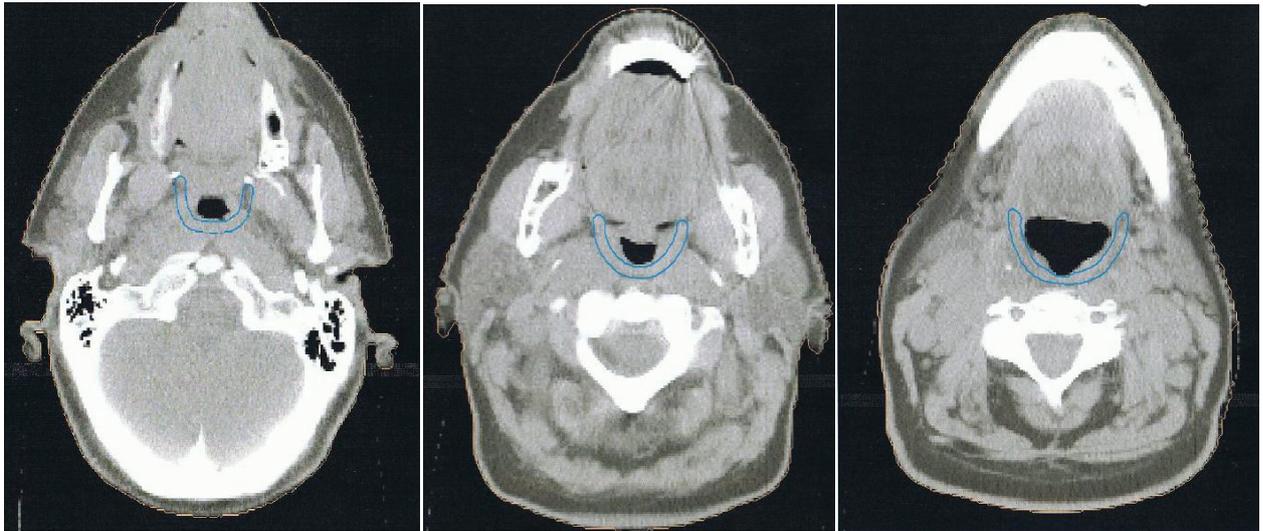
**Abb. 15: „Pharynxwand“ in 3D schräg**

Da die Schädigung des M. constrictor pharyngis superior eine besonders große Rolle bei der Entwicklung einer Dysphagie hat, entschlossen wir uns dazu, den M. constrictor pharyngis superior noch einmal gesondert zu untersuchen [9]. Ziel war es herauszufinden welchen Einfluss die Schädigung des M. constrictor pharyngis superior auf die Entwicklung einer Dysphagie mit Notwendigkeit einer künstliche Ernährung hat. Die Konturierung des Muskels erfolgte anhand seines Abbildes auf dem CT Bild. Wie bereits beschrieben, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben zu den Begrenzungen des M. constrictor pharyngis superior. Anhand einer Abbildung in einem anatomischen Lehrbuchband „Thieme Lernetatlas der Anatomie: Hals und Innere Organe“, legten wir die Ober-, Unter-, Vorder- und Hintergrenze des M. constrictor pharyngis superior fest [80]. Wir wählten als Obergrenze die Spitze des Dens axis, der ungefähr auf einer Höhe mit dem Processus pterygoideus liegt, welche in mehreren Studien als Obergrenze gewählt wurde [73, 74, 78]. Als Untergrenze wählten wir die Unterkante des zweiten Halswirbelkörpers, ähnlich einer Studie von Levendag et al., in der die Oberkante des dritten Halswirbelkörpers als Untergrenze gewählt wurde [9]. In einer Veröffentlichung von Bhide et al. wurde, wie in unserer Studie, das Pharynxlumen als Vordergrenze und die prävertebrale Muskulatur als Hintergrenze festgelegt [77]. Die folgende Tabelle zeigt die Grenzen des M. constrictor pharyngis superior.

Obere Grenze	Dens axis
Untere Grenze	Unterkante des 2. Halswirbelkörpers
Vordere Grenze	Pharynxlumen
Hintere Grenze	Prävertebrale Muskulatur

**Tabelle 4: Begrenzung M. constrictor pharyngis superior**

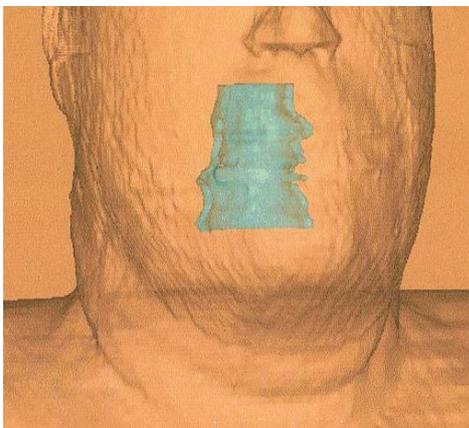
Die Abbildungen 16 bis 20 zeigen den blau eingezeichneten M. constrictor pharyngis superior in der Transversalebene und als dreidimensionale Darstellung.



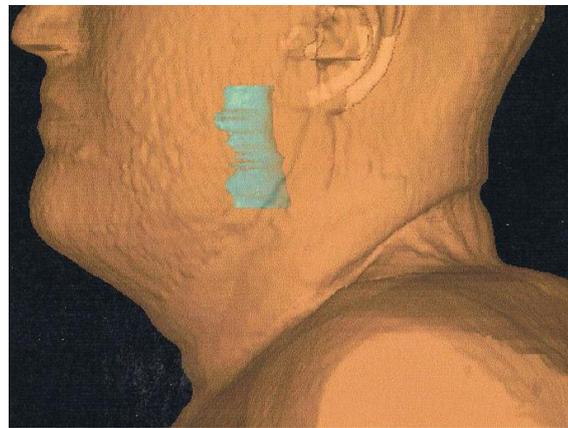
**Abb. 16: M. constrictor pharyngis superior 1**

**Abb. 17: M. constrictor pharyngis superior 2**

**Abb. 18: M. constrictor pharyngis superior 3**



**Abb. 19: M. constrictor pharyngis superior in 3D von ventral**



**Abb. 20: M. constrictor pharyngis superior in 3D von lateral**

Als weiteres Volumen wurde die Pharynxhinterwand konturiert, wie auf den Abbildungen 21 und 22 gezeigt. Dazu wurde der Muskel wie oben unter „Konturierung des M. constrictor pharyngis superior“ beschrieben eingezeichnet. Nach ventral wurde der Muskel allerdings nur bis auf Höhe der dorsalen Grenze der Mundhöhle gezeichnet. Die folgende Tabelle zeigt die Begrenzungen der Pharynxhinterwand.

Obere Grenze	Dens axis
Untere Grenze	Unterkante des 2. Halswirbelkörpers
Vordere Grenze	Pharynxlumen/Mundhöhle
Hintere Grenze	Prävertebrale Muskulatur

**Tabelle 5: Begrenzung Hinterwand des M. constrictor pharyngis superior**



**Abb. 21: „Pharynxhinterwand“ 1**



**Abb. 22: „Pharynxhinterwand“ 2**

Um die Gingivaschleimhaut zu erfassen, zeichneten wir einen drei Millimeter breiten Saum buccal bzw. labial entlang der Zahnreihe ein. Die kraniale Grenze der maxillären Gingivaschleimhaut (siehe Abbildung 23) legten wir auf Höhe der Obergrenze des Palatum durum fest. Die kaudale Begrenzung wird durch die Unterkante der Oberkieferzähne gebildet. Die untere Gingivaschleimhaut (siehe Abbildung 24) schließt direkt kaudal an die obere Gingivaschleimhaut an. Die Untergrenze befindet sich auf Höhe der Mitte des kraniokaudalen Durchmessers des Mandibularkörpers. Die dorsale Grenze der oberen und unteren Gingivaschleimhaut wird durch den Ramus mandibularis gebildet. Die Festlegung der Grenzen erfolgte Anhand von Abbildungen im anatomischen Lehrbuchbildband „Thieme Lernetatlas der Anatomie: Hals und Innere Organe“ [80]. Die Grenzen sind noch einmal in folgender Tabelle veranschaulicht.

	Obergrenze	Untergrenze	Grenze ventral	Grenze dorsal	Grenze links lateral	Grenze rechts lateral
Maxilläre Gingivaschleimhaut	Palatum durum	Unterkante Oberkieferzähne	3 mm ventral der Zahnreihe	Ramus mandibularis	3 mm lateral der Zahnreihe	3 mm lateral der Zahnreihe
Mandibuläre Gingivaschleimhaut	Unterkante Oberkieferzähne	Auf Höhe der kraniokaudalen Mitte der Mandibula	3 mm ventral der Zahnreihe	Auf Höhe des Ramus mandibularis	3 mm lateral der Zahnreihe	3mm lateral der Zahnreihe

**Tabelle 6: Begrenzung der maxillären und mandubulären Gingivaschleimhaut**

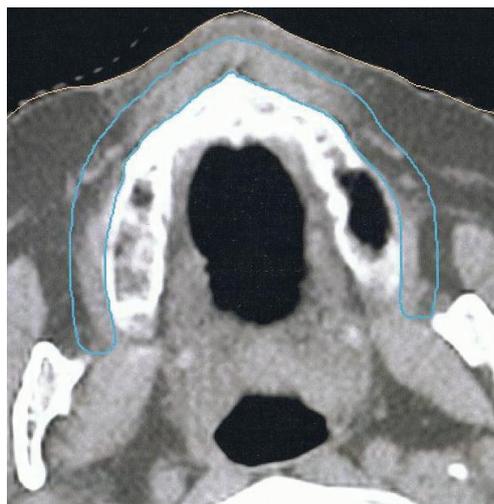


Abb. 23: Maxilläre Gingivaschleimhaut



Abb. 24: Mandibuläre Gingivaschleimhaut

Die Grenzen der Mundhöhle legen wir ebenfalls anhand des anatomischen Lehrbuchbildbandes „Thieme Lernatlas der Anatomie: Hals und Innere Organe“ fest [80]. Kranial beginnt die Mundhöhle direkt unter dem Palatum molle/Palatum durum. Kaudal schließt die Mundhöhle die Mundbodenmuskulatur, bestehend aus Musculus digastricus, Musculus mylohyoideus und Musculus stylohyoideus ein, wobei der Musculus geniohyoideus ausgeschlossen wurde. Die ventrale und laterale Begrenzung ist durch die linguale Seite der Zähne gegeben. Kranial und kaudal der Zahnreihe dienen Maxillar- und Mandibularbogen als ventrale und laterale Grenze. Die dorsale Grenze wird im kranialen Anteil der Mundhöhle durch das Palatum molle gebildet. Im kaudalen Anteil wird die Mundhöhle bis zur Mitte des Pharynxlumens nach hinten verlängert. Die folgende Tabelle fasst die Begrenzungen der Mundhöhle zusammen.

	Obergrenze	Untergrenze	Grenze ventral	Grenze dorsal	Grenze lateral
Mundhöhle	Palatum molle und durum	Mundbodenmuskulatur, ohne M. geniohyoideus	Linguale Seite der Zahnreihe  Linguale Seite des Maxillar- und Mandibularbogen	Kranial: Palatum molle Kaudal: Mitte des ventrodorsalen Durchmessers des Pharynxlumens	Linguale Seite der Zahnreihe

Tabelle 7: Begrenzung der Mundhöhle

Die Abbildungen 25 bis 28 zeigen die Einzeichnung der Mundhöhle in 2D und 3D.



Abb. 25: Mundhöhle 1



Abb. 26: Mundhöhle 2



Abb. 27: Mundhöhle 3

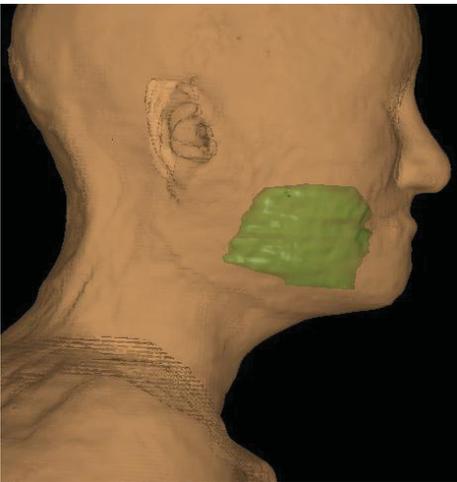


Abb. 28: Mundhöhle in 3D

Als weitere Risikostruktur wählten wir den Musculus constrictor pharyngis im Nasopharynxbereich. Die Obergrenze legten wir auf Höhe der Schädelbasis fest und die kaudale Grenze auf Höhe des Palatum molle. Falls sich der Muskel auf dem CT Bild nicht gut abgrenzen ließ, wurde ein ein-Millimeter breiter Streifen direkt dorsal des Nasopharynxlumens gezeichnet, welcher den Muskel mit hoher Wahrscheinlichkeit einschließt. Seitlich legten wir als Grenze die laterale Begrenzung des Nasopharynxlumens fest. Die Grenzen legten wir anhand des anatomischen Lehrbuchbildband „Thieme Lernatlas der Anatomie: Hals und Innere Organe“ fest [80]. Die Begrenzungen sind in folgender Tabelle aufgeführt. Die Abbildungen 29 bis 31 stellen die Einzeichnung des Nasopharynx im CT Bild dar.

	Ober-grenze	Unter-grenze	Grenze ventral	Grenze dorsal	Grenze links lateral	Grenze rechts lateral
Nasopharynx	Schädelbasis	Palatum molle	Pharynx-lumen	Pharynx-lumen + 1 cm	Pharynxlumen + 1 cm	Pharynxlumen + 1 cm

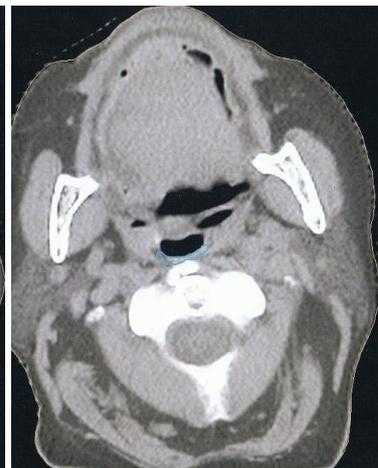
**Tabelle 8: Begrenzung des Nasopharynx**



**Abb. 29: Nasopharynx 1**



**Abb. 30: Nasopharynx 2**

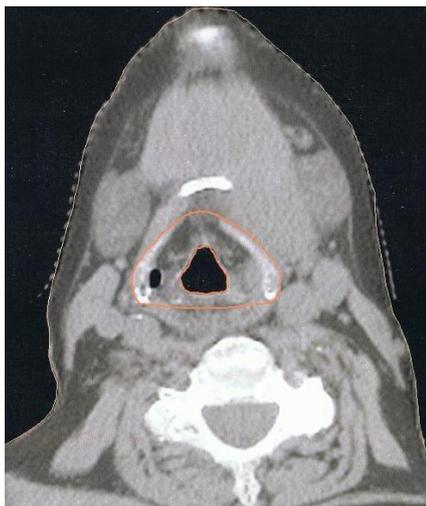


**Abb. 31: Nasopharynx 3**

Der Ringknorpel, der Schildknorpel, der Kehledeckel, die Taschenfalten und die Stimmfalten wurden wie in den Abbildungen 32 und 33 eingezeichnet. Die Obergrenze des Schildknorpels und die Epiglottis stellen die obere Grenze des Larynx dar. Als Untergrenze wählten wir die kaudale Grenze des Ringknorpels. Die dorsale Grenze wird ebenfalls durch den Schildknorpel (großes und kleines Horn) gebildet. Lateral wird die Grenze durch die laterale Grenze des Schildknorpels gebildet. Die Wahl der Grenzen erfolgte auf der Grundlage einer Veröffentlichung von Jensen et al. [59] und Caglar et al. [74]. Der Luftraum innerhalb des Kehlkopfes, das Zungenbein und die Membrana thyrohyoidea wurden bei der Einzeichnung ausgeschlossen. Die folgende Tabelle zeigt die Begrenzungen des Larynx.

	Ober- grenze	Unter- grenze	Grenze ventral	Grenze dorsal	Grenze links lateral	Grenze rechts lateral	Lumen
Larynx	Obere Spitze des Schild- knorpels und Epiglot- tis	Unter- grenze des Ring- knorpels	Ventrale Spitze des Schild- knorpels	Schild- knorpel / großes Horn/ kleines Horn	Schild- drüsen- knorpel	Schild- drüsen- knorpel	Ausge- schlossen

**Tabelle 9: Larynxgrenzen**



**Abb. 32: Larynx 1**



**Abb. 33: Larynx 2**

Die Glandula submandibularis und die Glandula parotis wurden anhand ihrer Abbildung im CT Bild eingezeichnet.

### **2.3 Bestrahlungsdosisverteilung der Risikostrukturen**

Wir untersuchten wie viel Bestrahlungsdosis die oben genannten, am Schluckakt beteiligten Risikostrukturen, erhalten hatten. Die Durchschnittsbestrahlungsdosis, der Median der Bestrahlungsdosis sowie die minimale und maximale Bestrahlungsdosis sind in den folgenden zwei Tabellen aufgelistet. Der „Oropharyngeale Hohlraum“ wurde mit der höchsten Durchschnittsdosis (*Mean Dose*) von durchschnittlich 50 Gray bestrahlt. Auch die „Oropharynxwand“, der *M. constrictor pharyngis superior* und die Glandulae submandibulares wurden mit hohen Durchschnittsbestrahlungsdosen von durchschnittlich 49 Gray bestrahlt. Die „Pharynxhinterwand“ erhielt durchschnittlich 48 Gray und der Larynx 47 Gray. Die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Pharyngealen Hohlraums“ und der „Pharynxwand“ belief sich jeweils auf 45 Gray. Die Mundhöhle und der Nasopharynx wurden im Mittel mit 43 und 40 Gray bestrahlt. Die Gingivaschleimhaut und die Glandulae parotidaeae wurden mit einer etwas geringeren Durchschnittsbestrahlungsdosis von 27 Gray und 35 Gray bestrahlt.

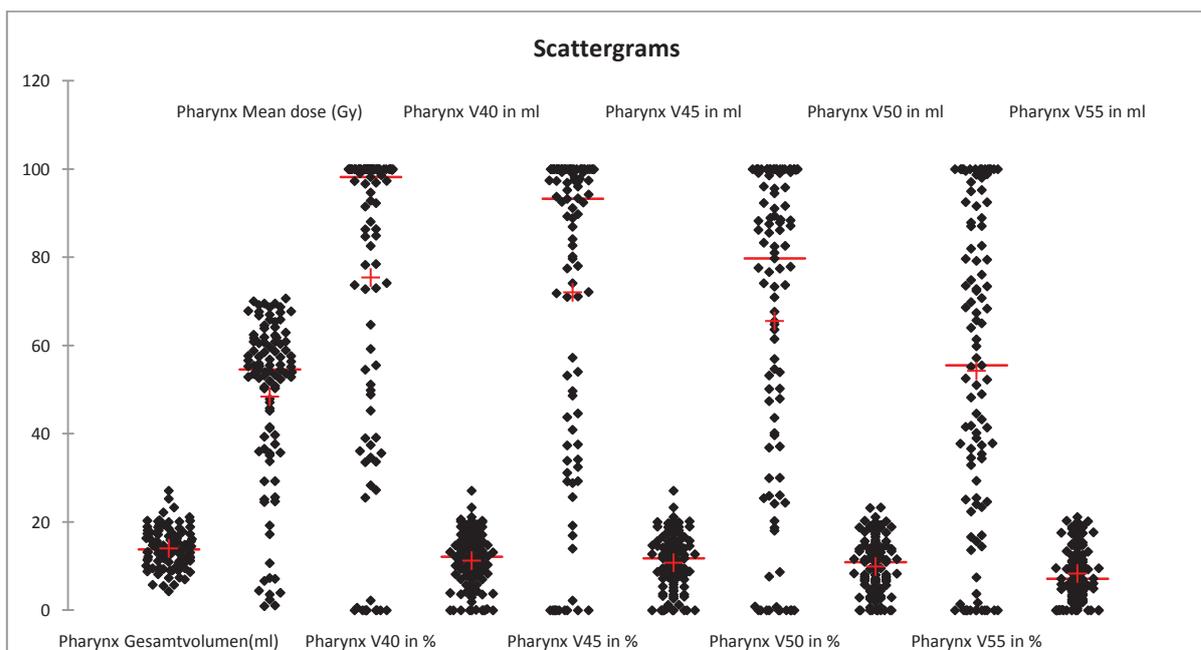
Risikostruktur	Pharynxhinterwand <i>Mean Dose</i>	Larynx <i>Mean Dose</i>	Nasopharynx <i>Mean Dose</i>	Mundhöhle <i>Mean Dose</i>	Gl. Parotis bds. <i>Mean Dose</i>	Gl. Submandibularis bds. <i>Mean Dose</i>	Musculus constrictor pharyngis superior <i>Mean Dose</i>
Minimum	0,940	0,450	0,260	0,350	0,220	0,660	0,690
Maximum	70,700	71,570	72,900	71,040	70,495	71,880	72,440
Median	54,560	52,130	44,180	47,730	31,965	56,685	55,920
Mittelwert	48,455	47,113	40,230	43,671	35,262	49,096	49,663
Standardabweichung (n-1)	18,984	19,438	22,086	16,044	18,354	20,028	17,429

**Tabelle 10: Durchschnittsbestrahlungsdosen der Risikostrukturen 1**

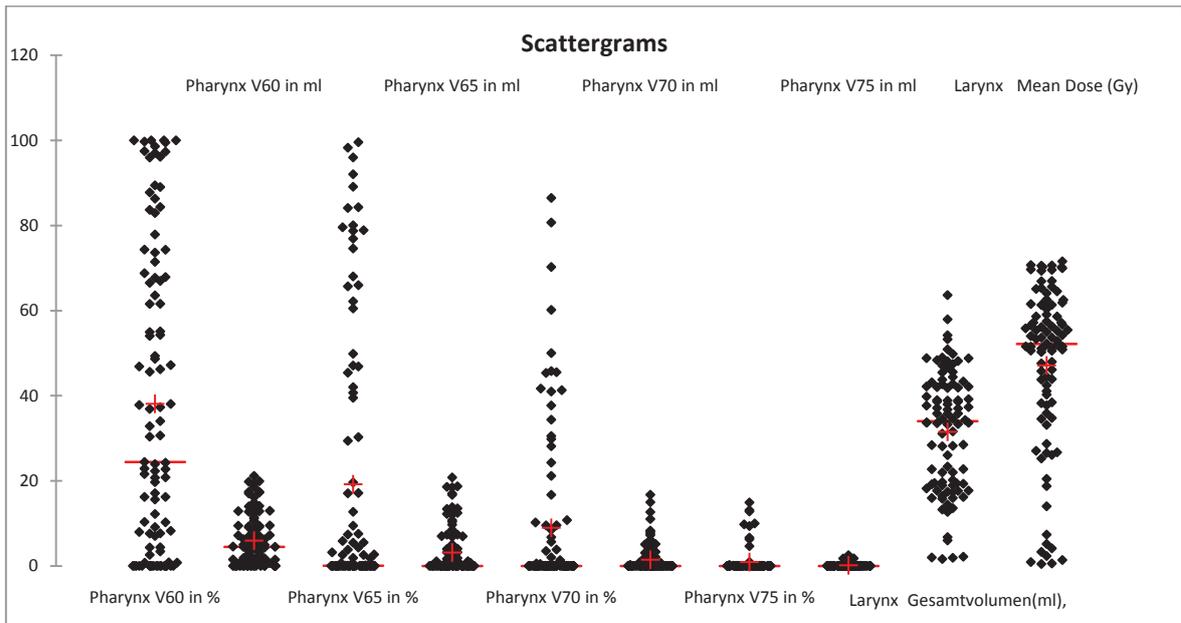
Risikostruktur	Gingivanschleimhaut <i>Mean Dose</i>	„Pharyngealer Hohlraum“ <i>Mean Dose</i>	„Pharynxwand“ <i>Mean Dose</i>	„Oropharyngealer Hohlraum“ <i>Mean Dose</i>	„Oropharynxwand“ <i>Mean Dose</i>
Minimum	0,200	0,690	0,660	0,870	0,830
Maximum	69,930	71,330	71,310	71,490	71,500
Median	25,510	45,880	46,220	57,080	56,490
Mittelwert	26,068	45,373	45,335	50,145	49,852
Standardabweichung (n-1)	16,908	15,708	15,560	16,943	16,908

**Tabelle 11: Durchschnittsbestrahlungsdosen der Risikostrukturen 2**

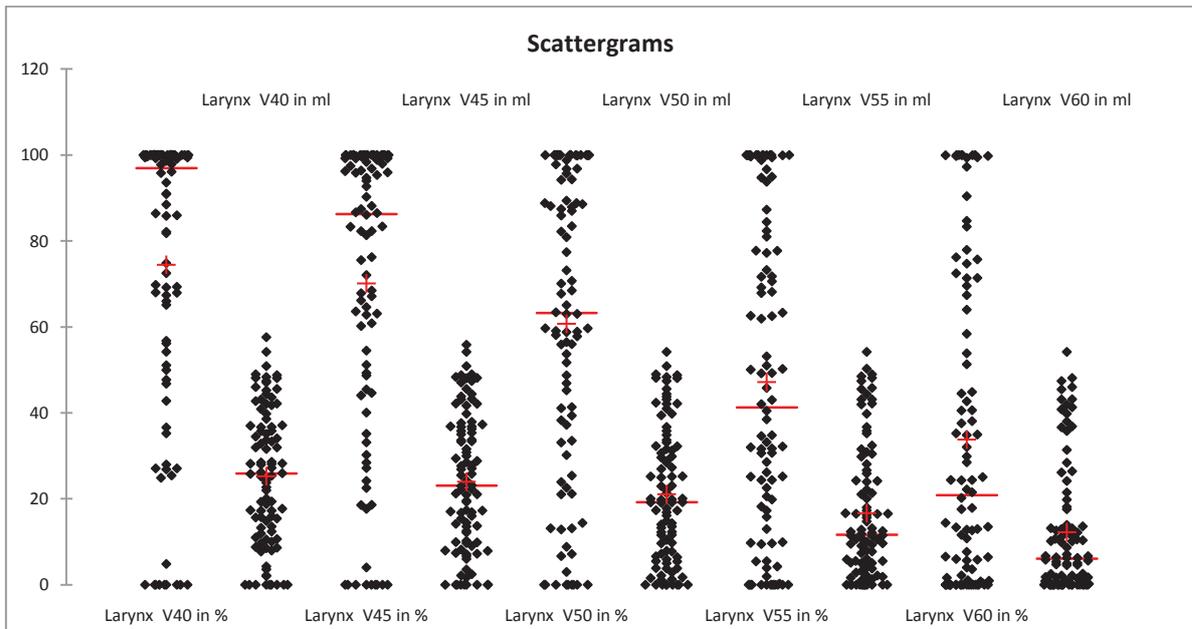
Die Abbildungen 34 bis 59 sind Streudiagramme. Sie zeigen die Verteilung des Volumens der Risikostrukturen in Millilitern und die Verteilung der Durchschnittsbestrahlungsdosis (*Mean dose*) der Risikostrukturen in Gy. Außerdem zeigen sie wie viel Milliliter und Prozent eines Risikoorganes mit einer Dosis von z.B. 40 Gy (V40), 45 Gy (V45) etc. bestrahlt wurden. Der Durchschnittswert ist jeweils durch ein Pluszeichen (+) gekennzeichnet, der Mittelwert durch ein Minuszeichen (-).



**Abb. 34: Streudiagramm „Pharynxhinterwand“**



**Abb. 35: Streudiagramm „Pharynxhinterwand“ und Larynx**



**Abb. 36: Streudiagramm Larynx**

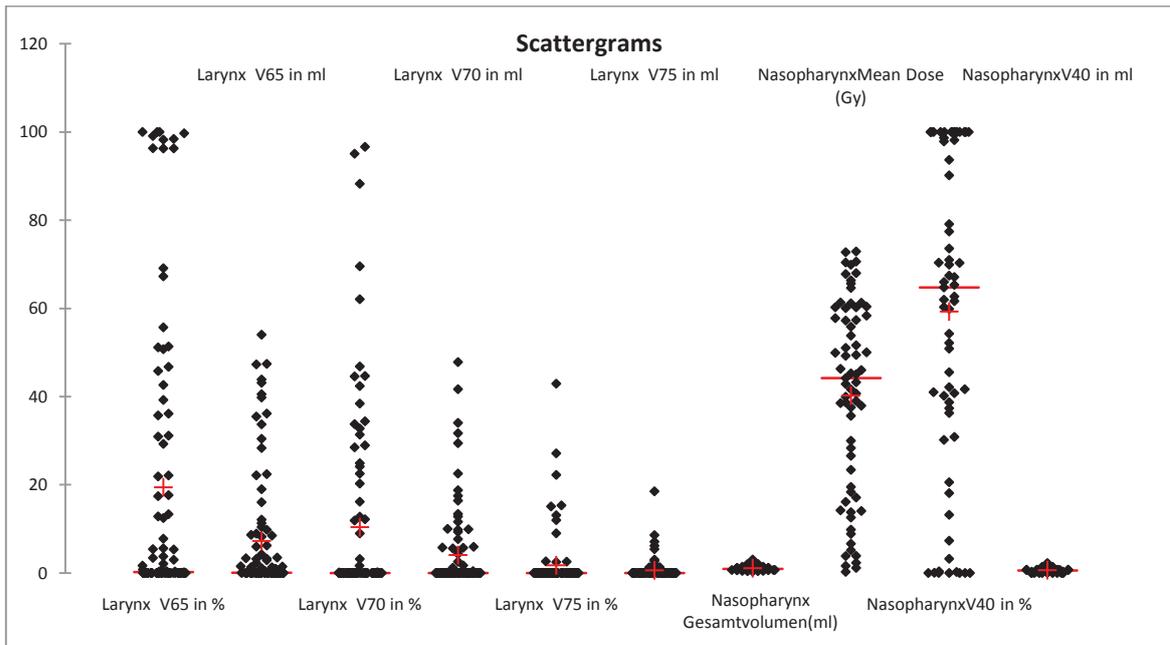


Abb. 37: Streudiagramm Larynx und Nasopharynx

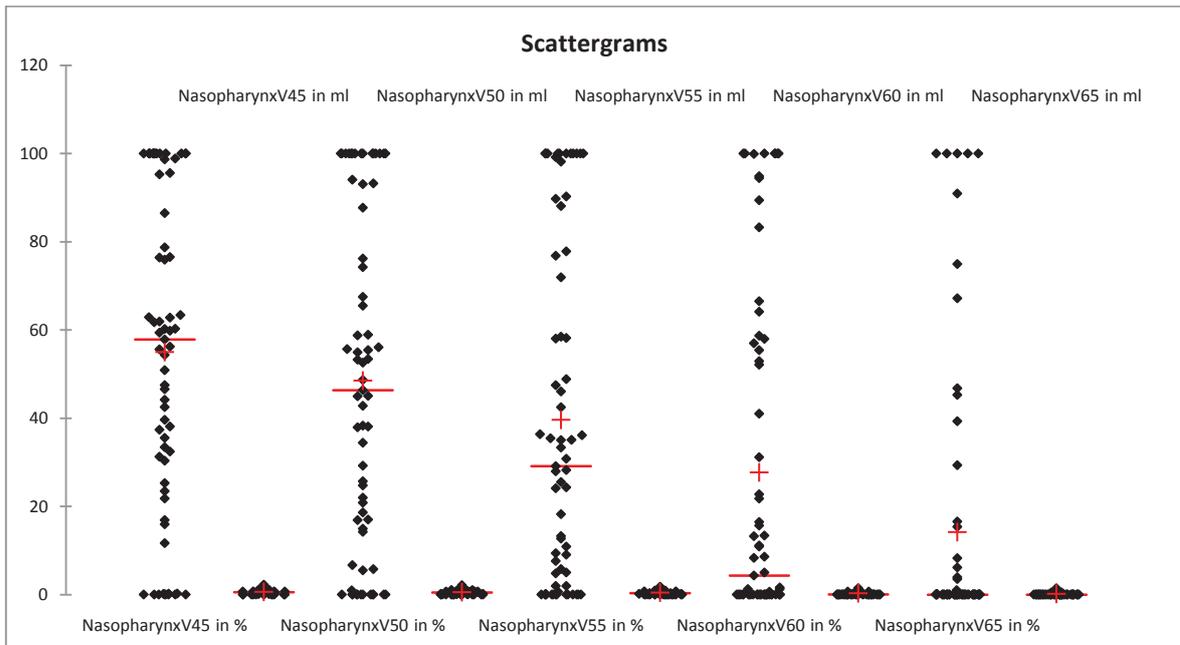
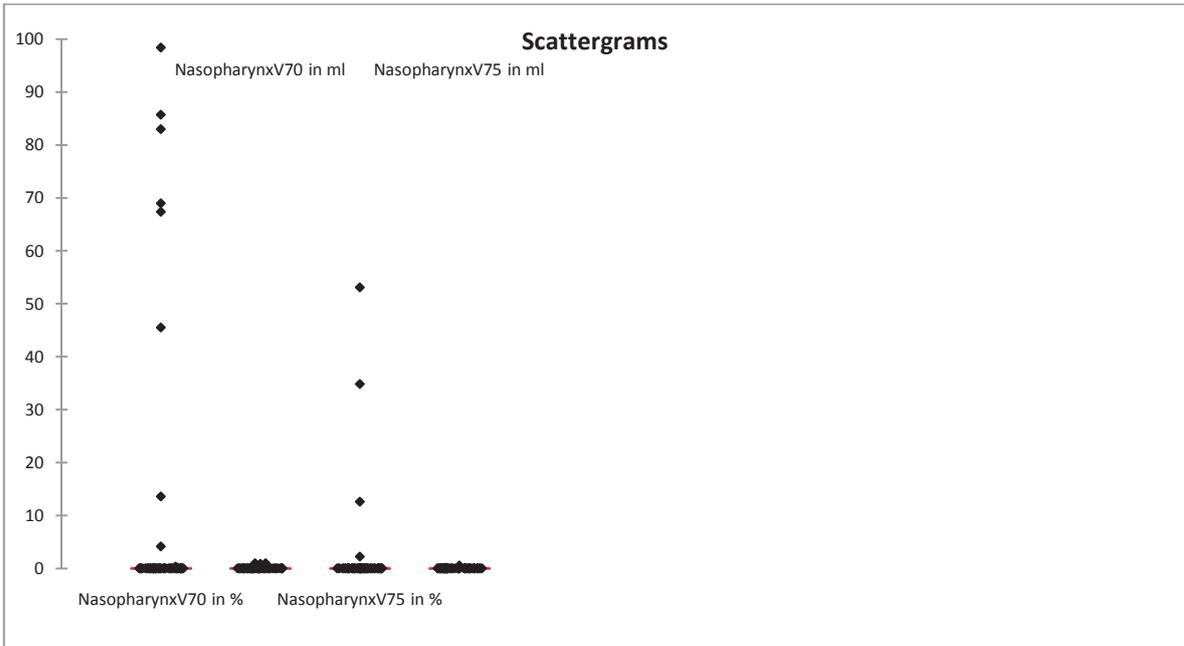
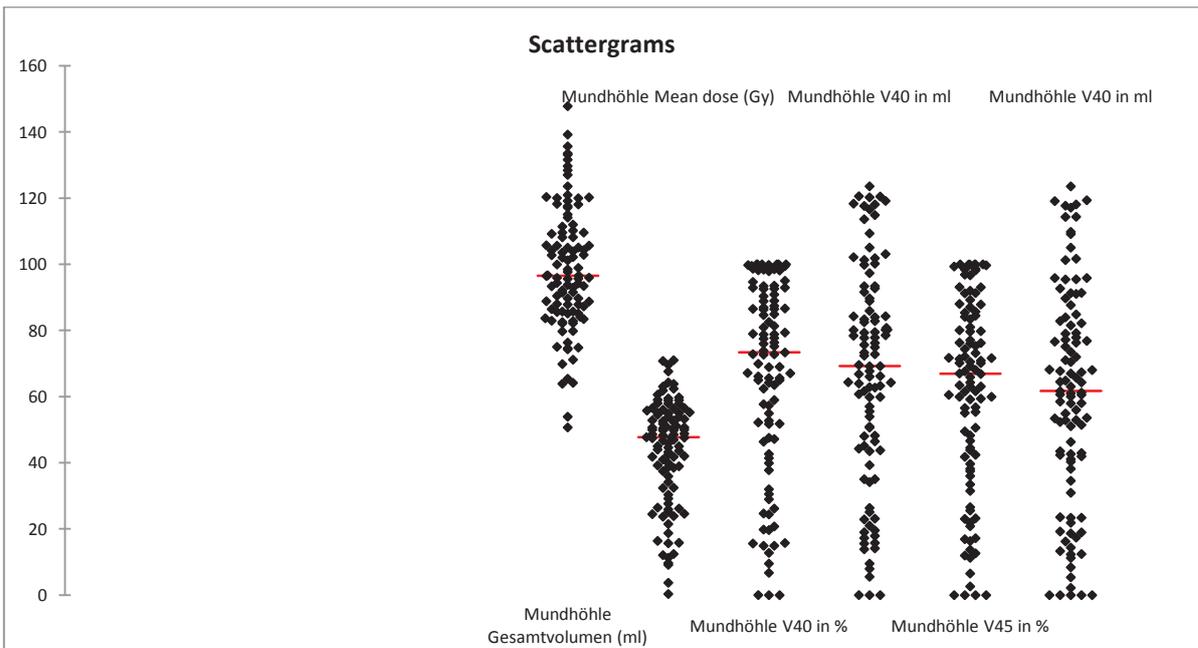


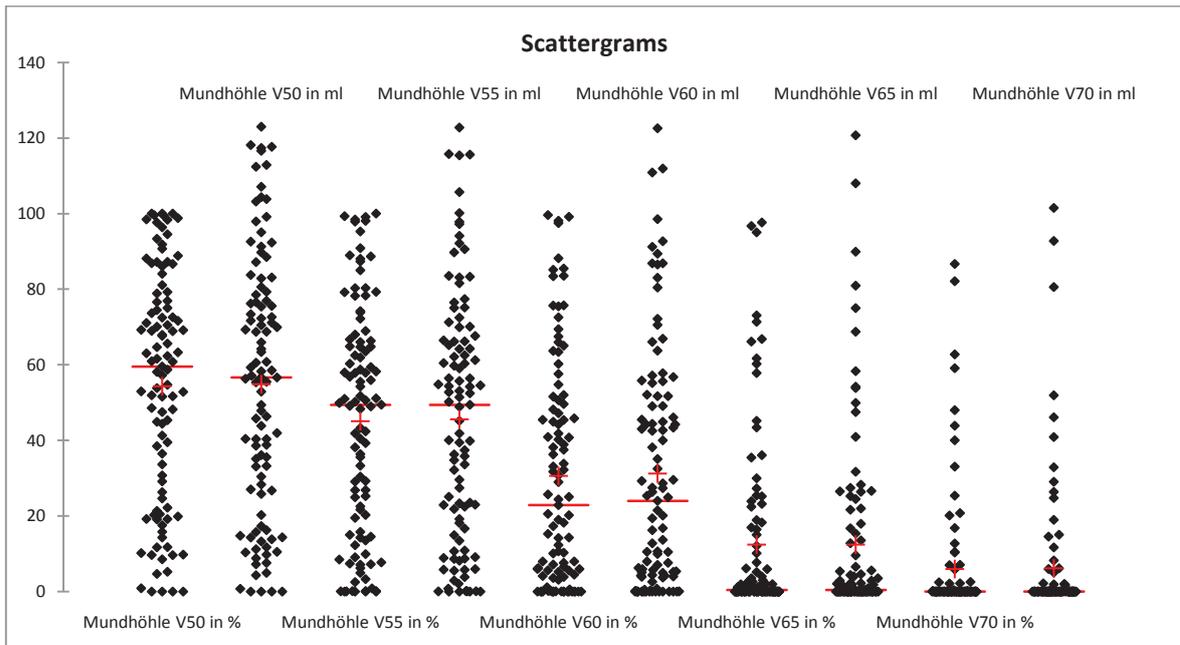
Abb. 38: Streudiagramm Nasopharynx 1



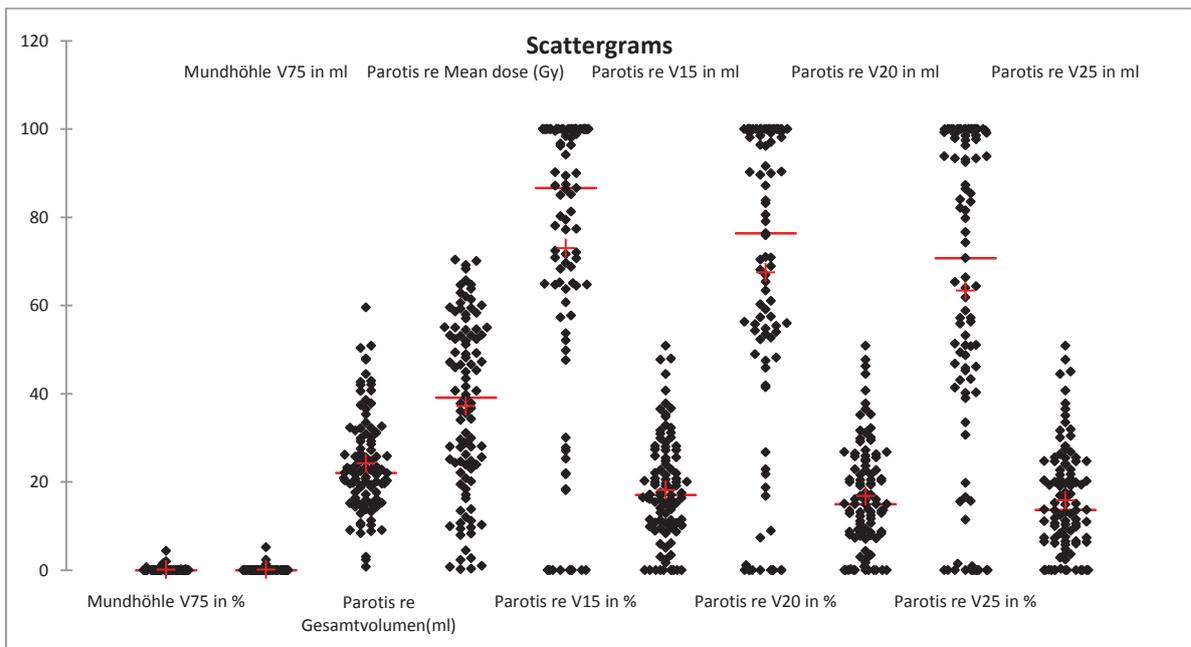
**Abb. 39: Streudiagramm Nasopharynx 2**



**Abb. 40: Streudiagramm Mundhöhle 1**



**Abb. 41: Streudiagramm: Mundhöhle 2**



**Abb. 42: Streudiagramm Mundhöhle und Glandula Parotis rechts**

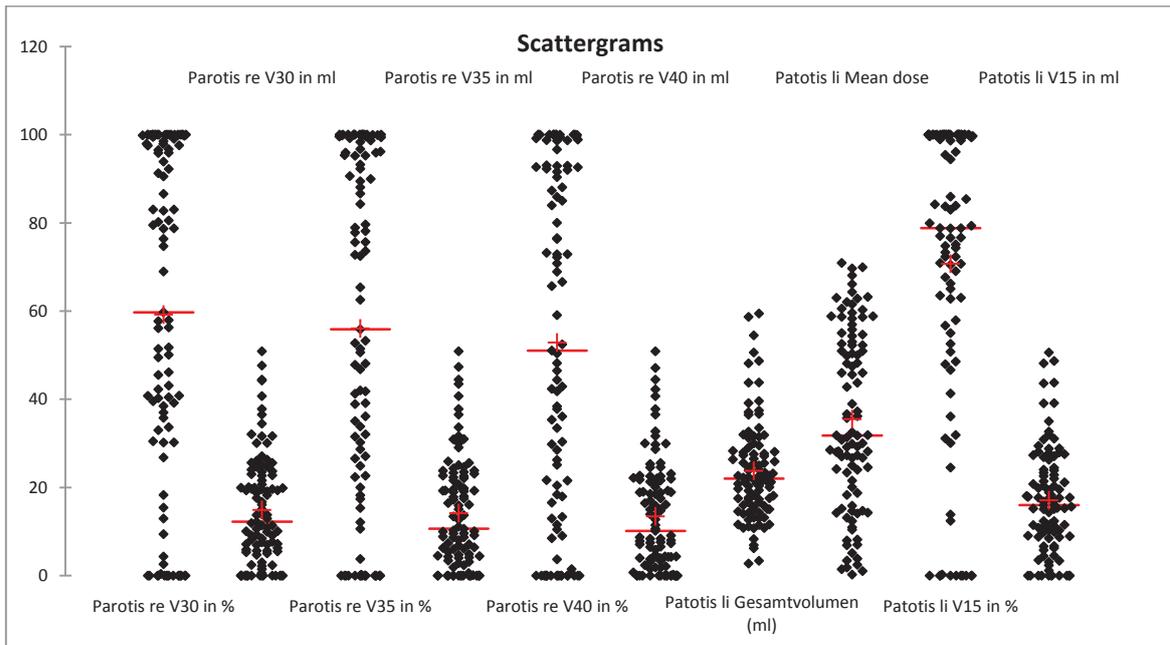


Abb. 43: Streudiagramm Parotis rechts und links

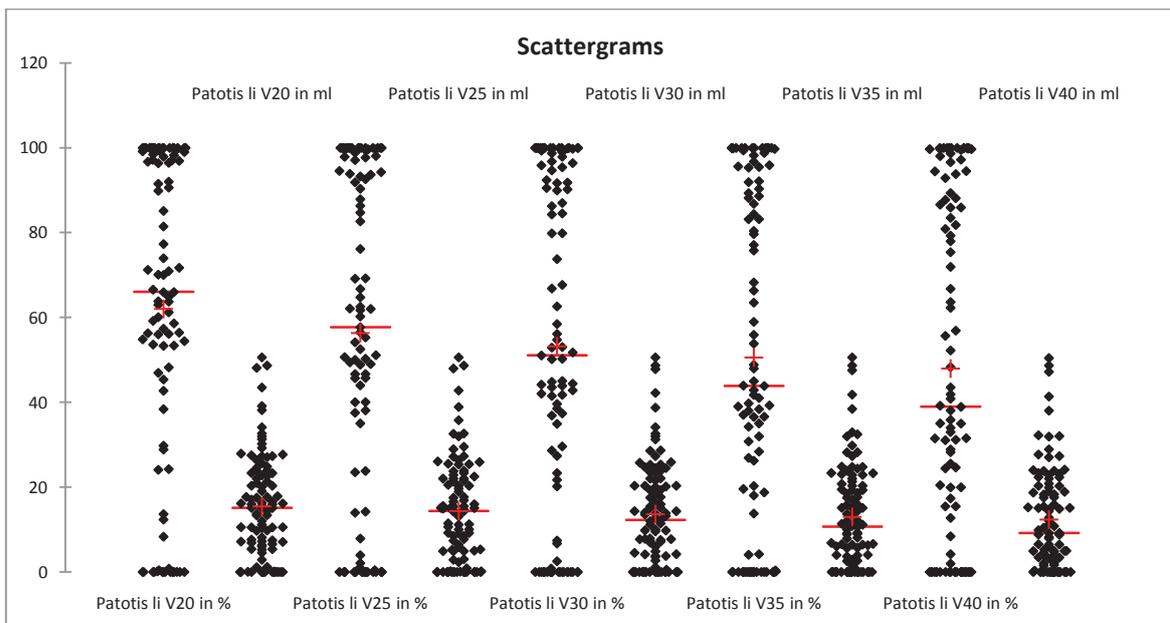


Abb. 44: Streudiagramm Parotis links

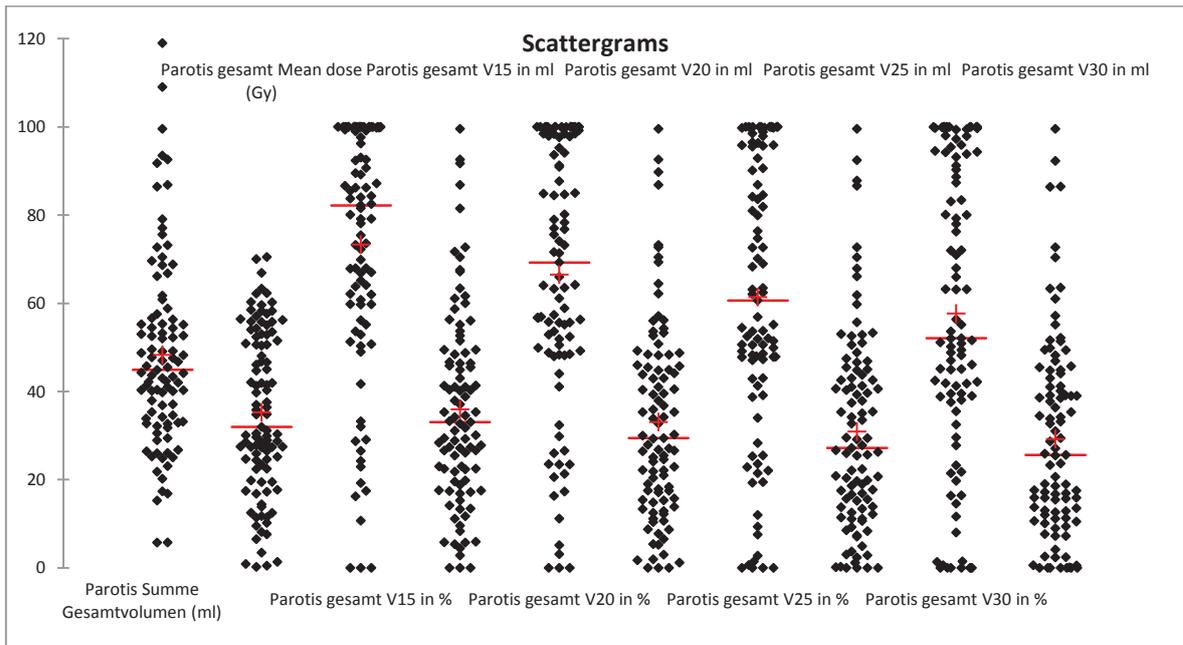


Abb. 45: Streudiagramm Parotis gesamt

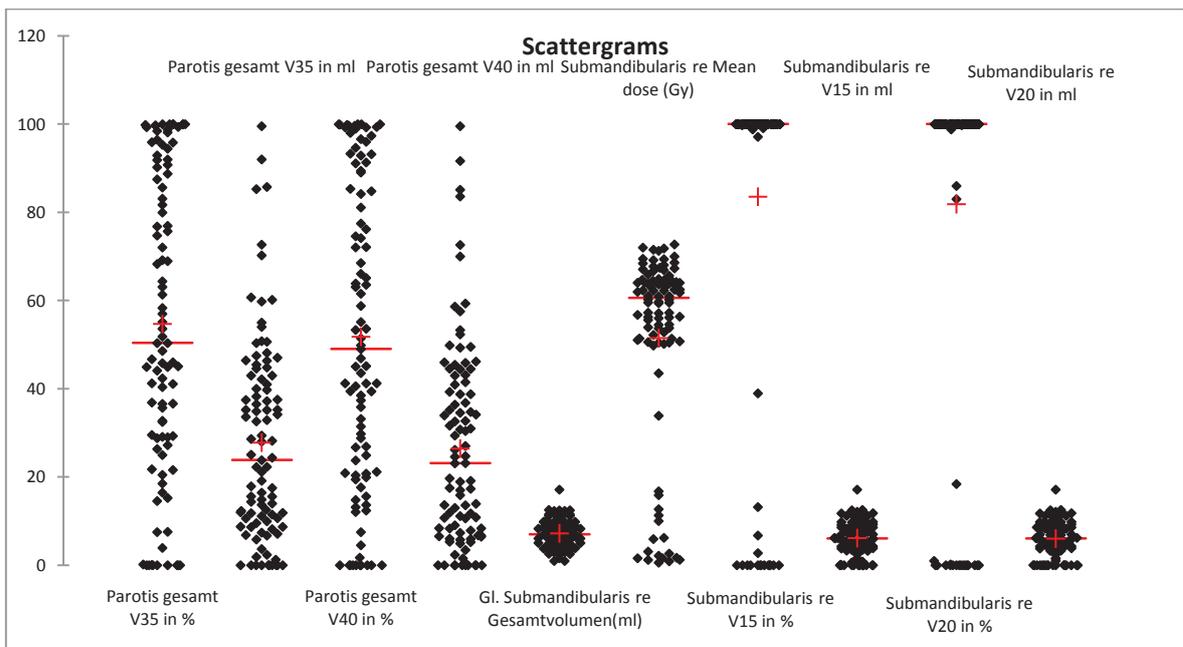
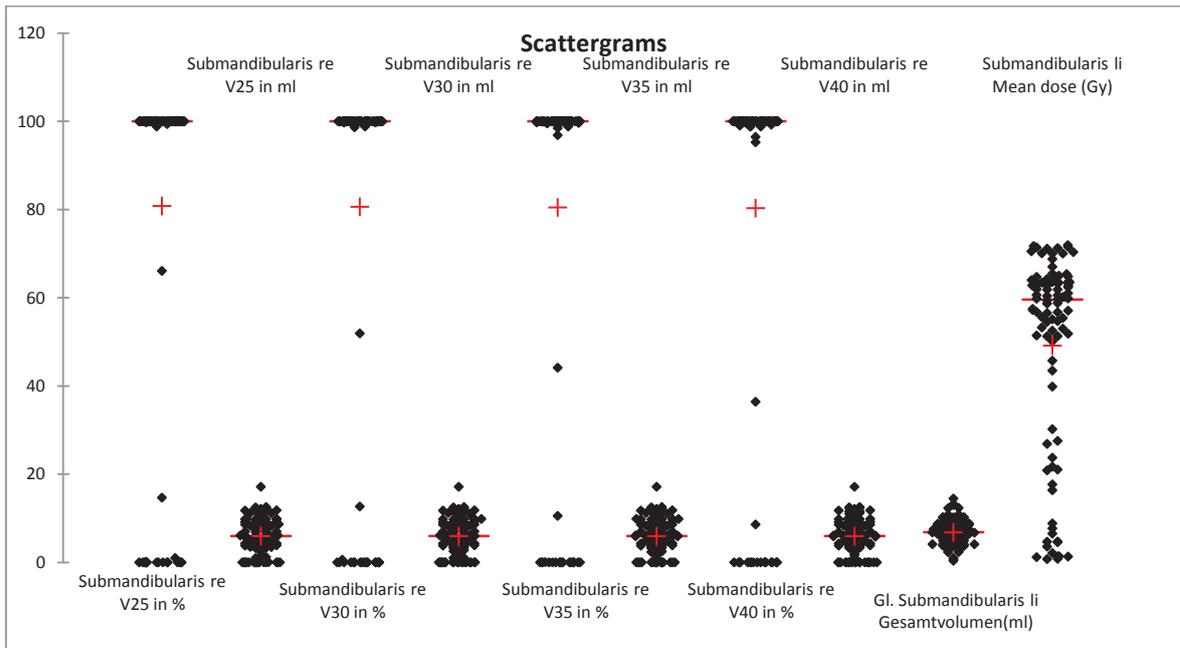
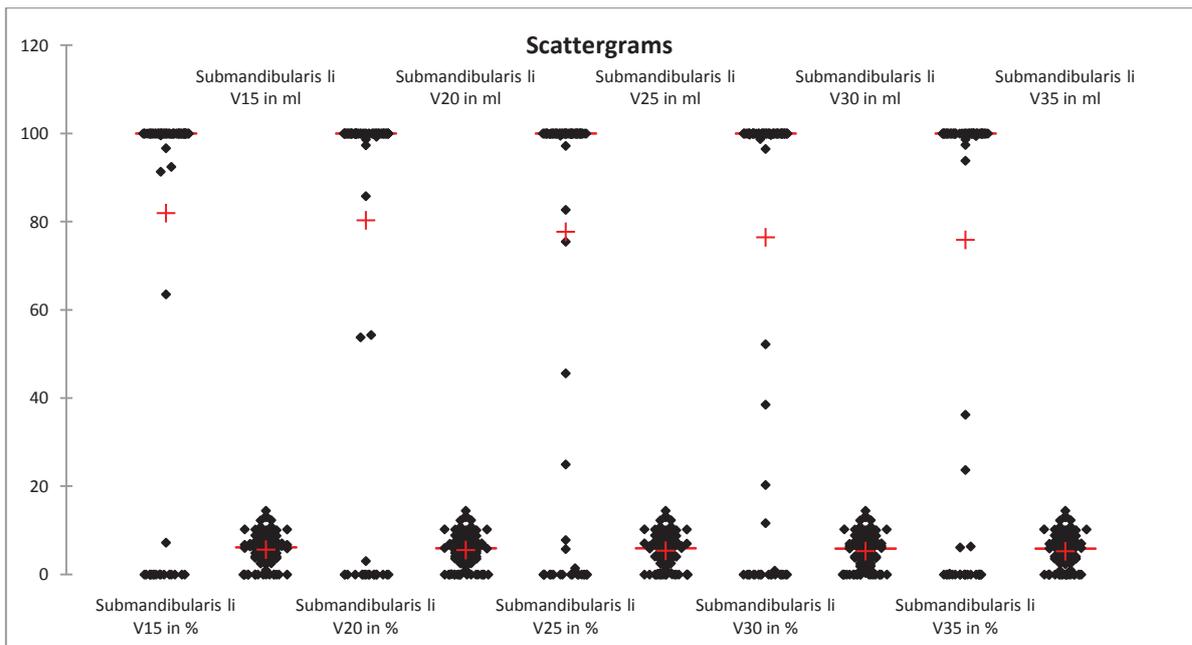


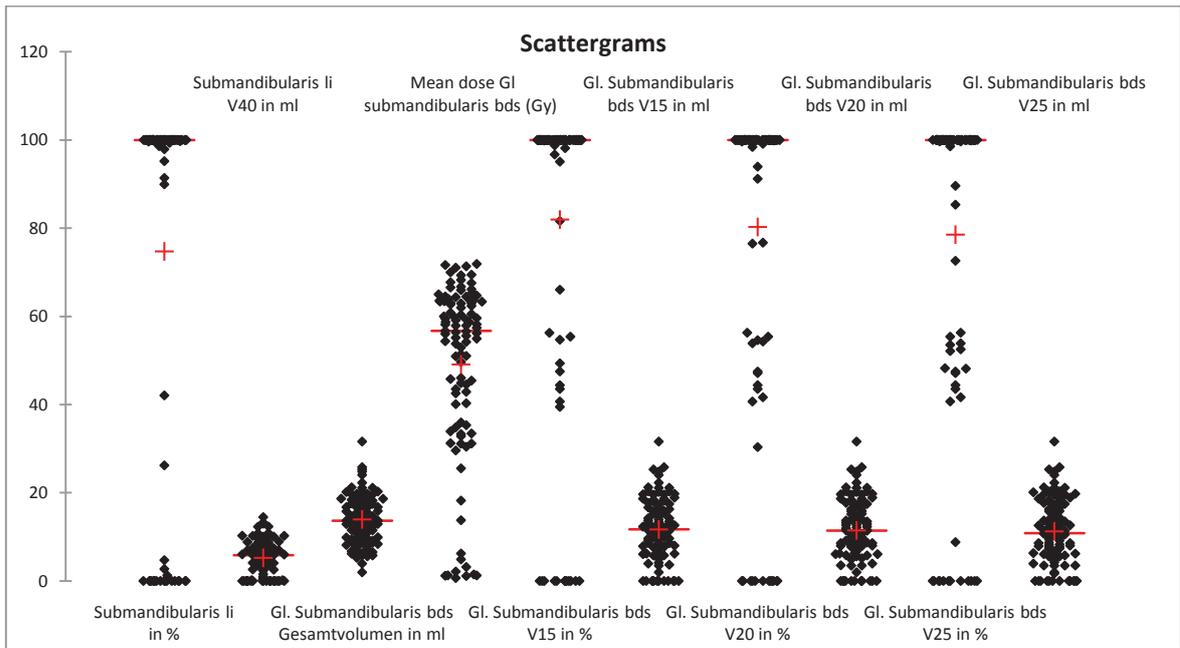
Abb. 46: Streudiagramm Parotis gesamt und Glandula submandibularis rechts



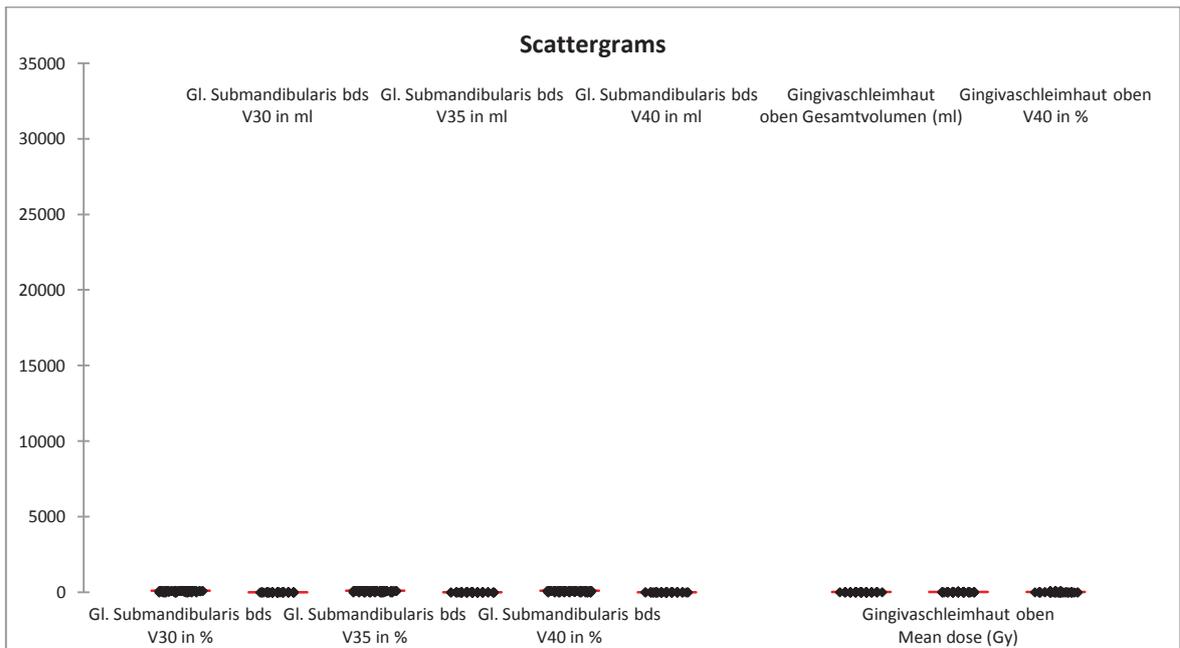
**Abb. 47: Streudiagramm Glandula submandibularis rechts und links**



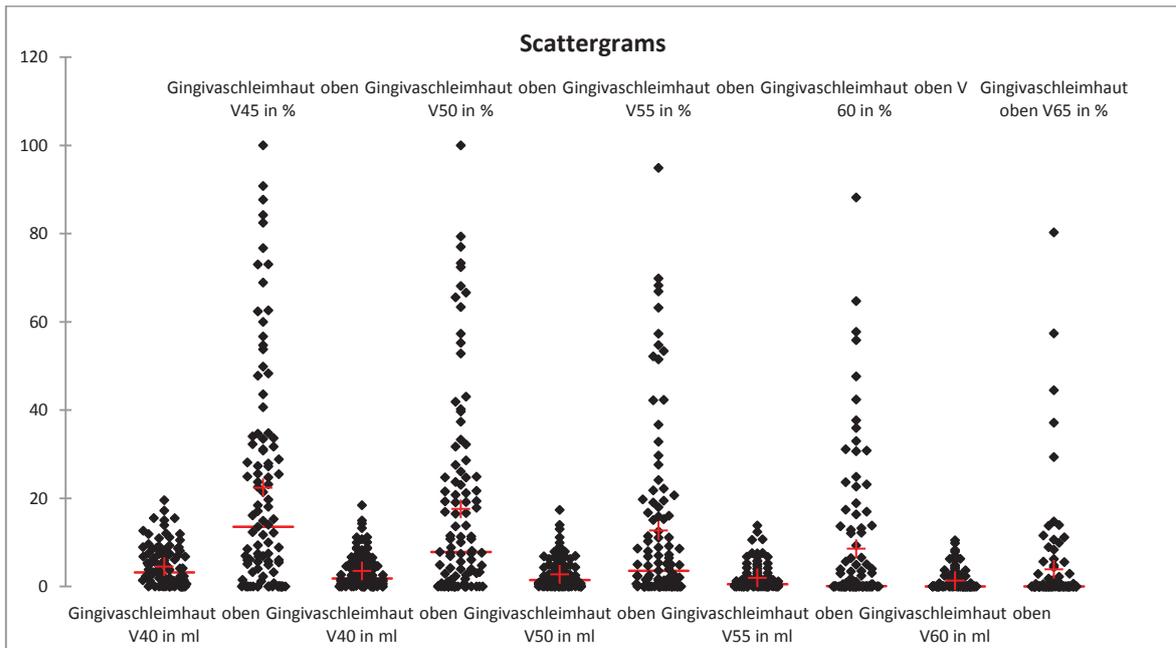
**Abb. 48: Streudiagramm Glandula submandibularis links**



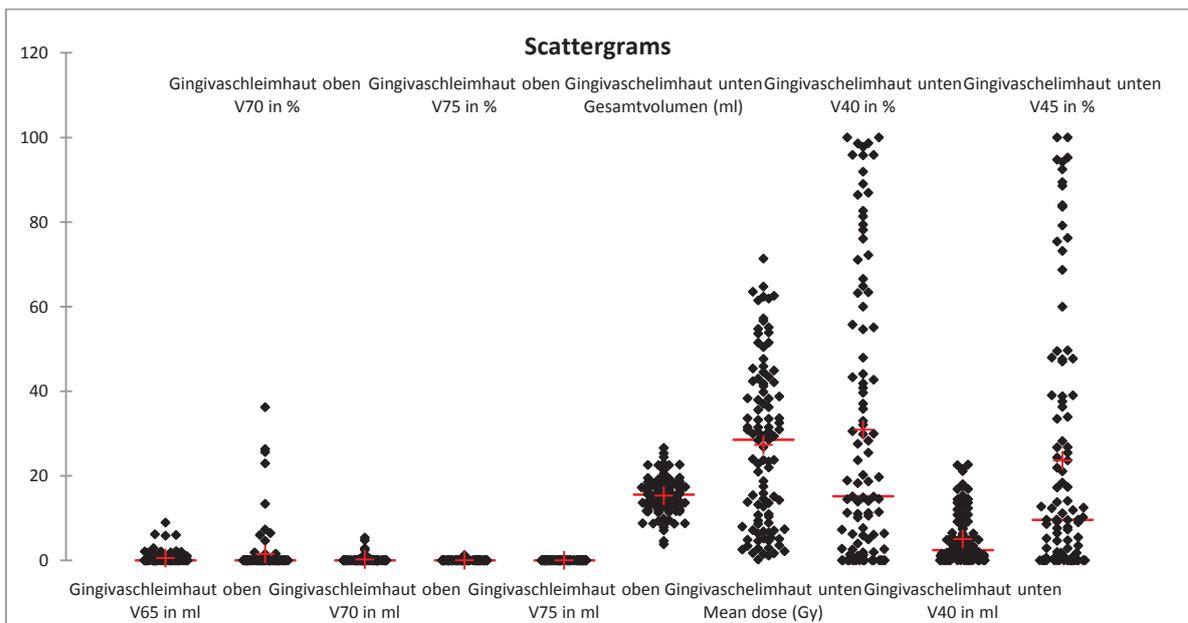
**Abb. 49: Streudiagramm Glandula submandibularis links und bds.**



**Abb. 50: Streudiagramm Glandula submandibularis bds. und Gingivaschleimhaut**



**Abb. 51: Streudiagramm maxilläre Gingivaschleimhaut**



**Abb. 52: Streudiagramm maxilläre und mandibuläre Gingivaschleimhaut**

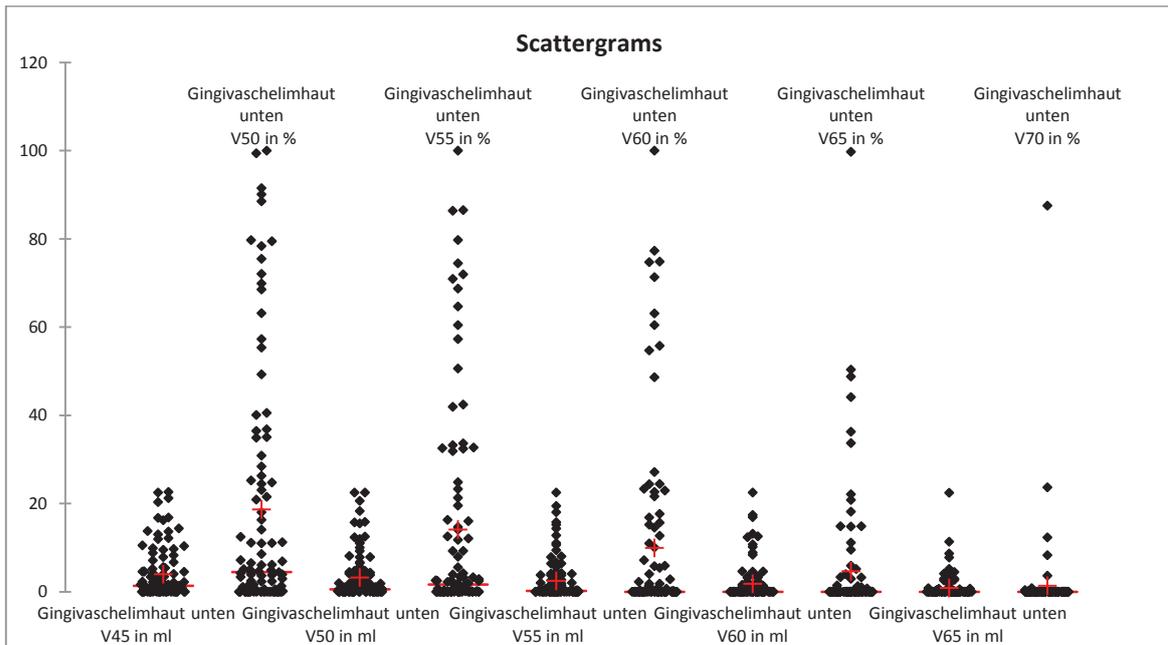


Abb. 53: Streudiagramm Gingivaschleimhaut unten

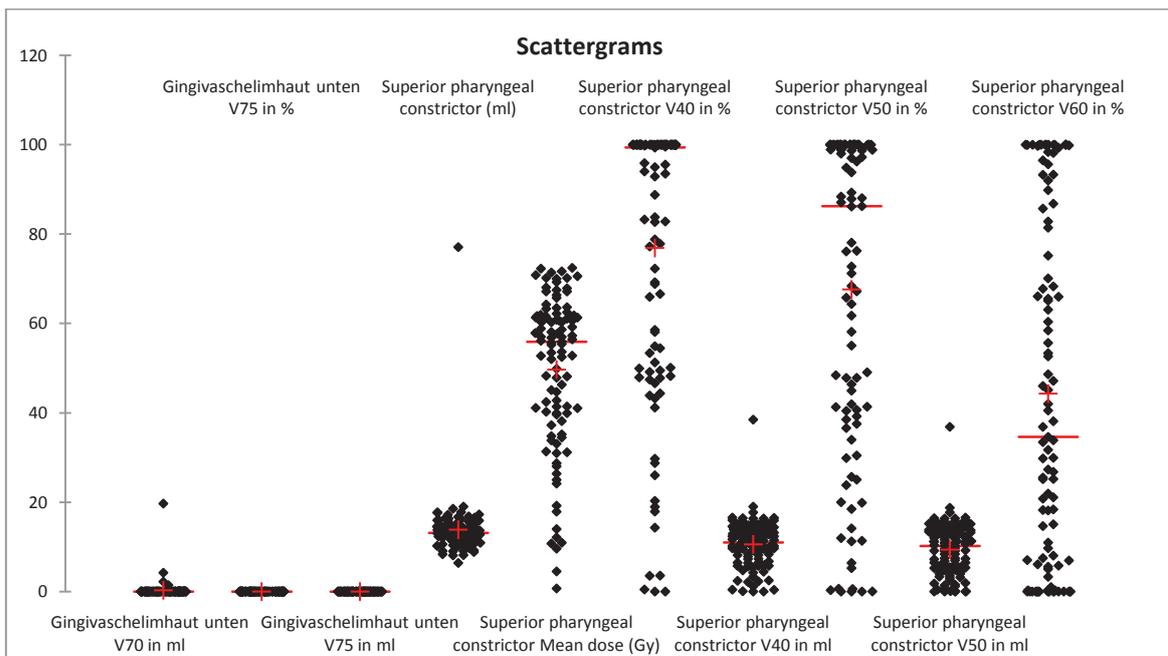


Abb. 54: Streudiagramm Gingivaschleimhaut und M. constrictor pharyngis superior (hier "Superior pharyngeal constrictor")

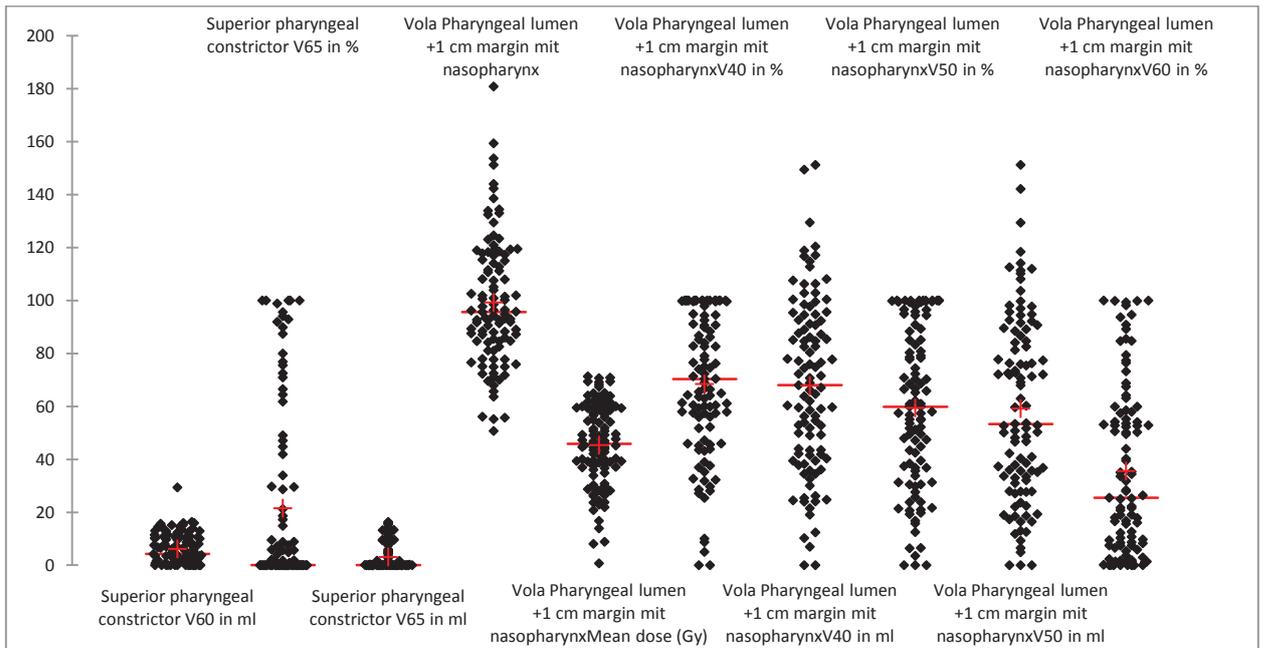


Abb. 55: Streudiagramm *M. constrictor pharyngis superior* (hier „*Superior pharyngeal constrictor*“) und „Pharyngealer Hohlraum“ (hier „*Vola Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx*“)

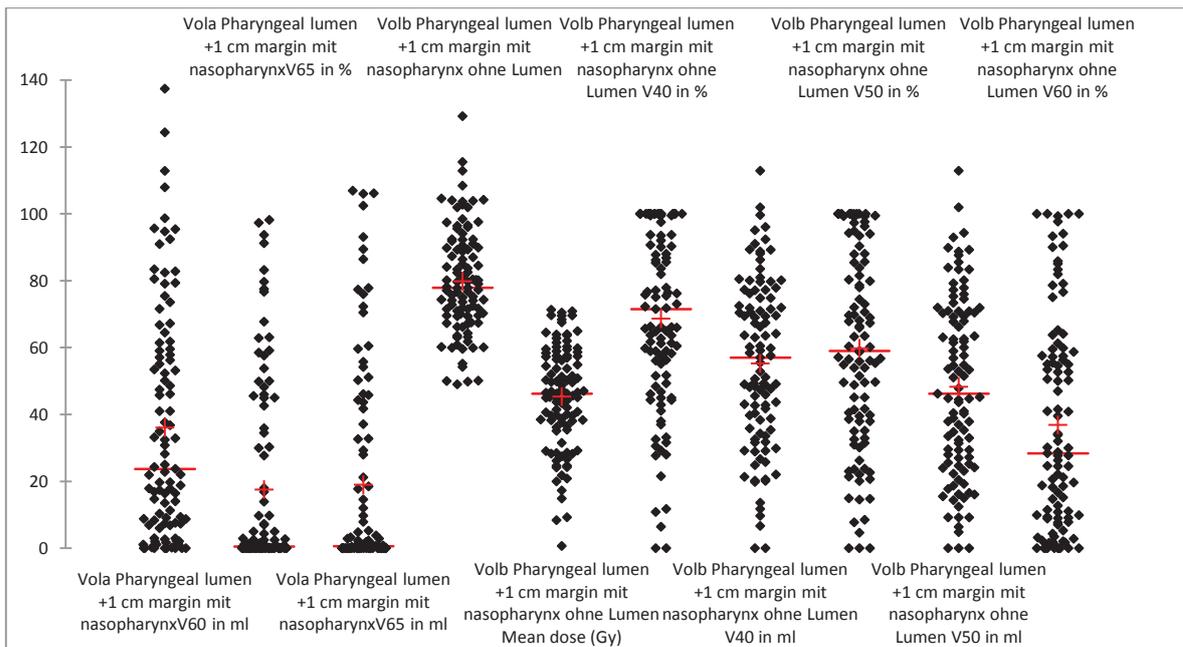


Abb. 56: Streudiagramm „Pharyngealer Hohlraum“ (hier „*Vola Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx*“) und „Pharynxwand“ (hier „*Volb Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx ohne Lumen*“)

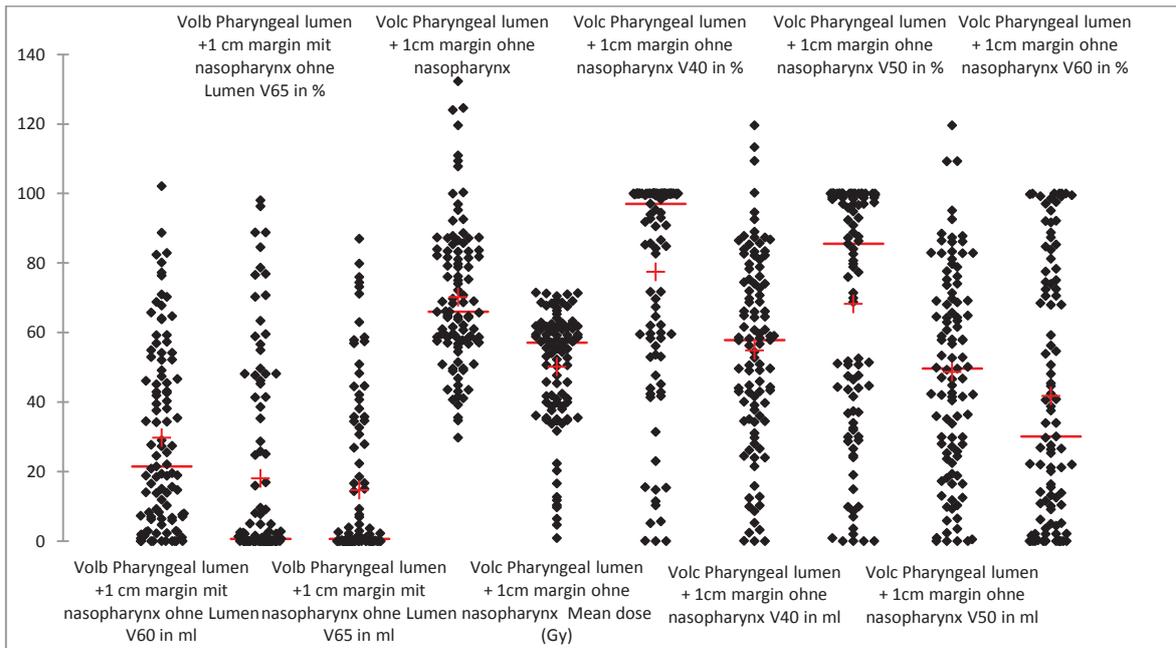


Abb. 57: Streudiagramm "Pharynxwand" (hier "Volc Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx ohne Lumen") und "Oropharyngealer Hohlraum" (hier „Volc Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx“)

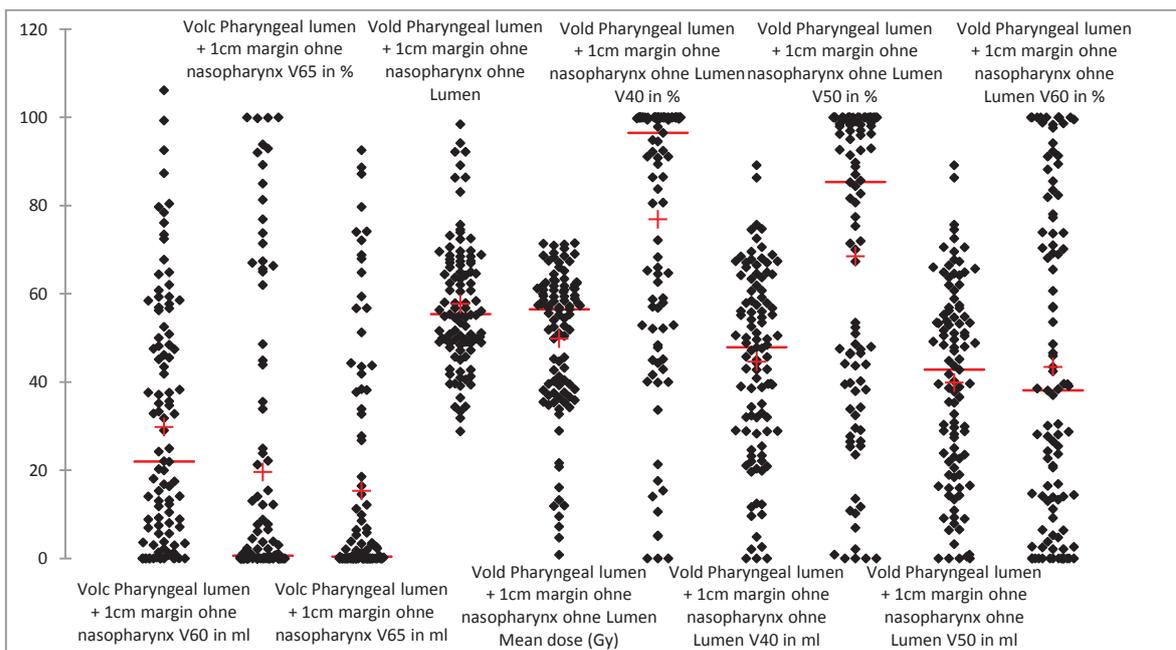


Abb. 58: Streudiagramm "Oropharyngealer Hohlraum" (hier „Volc Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx“) und "Oropharynxwand" (hier "Vold Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx ohne Lumen")

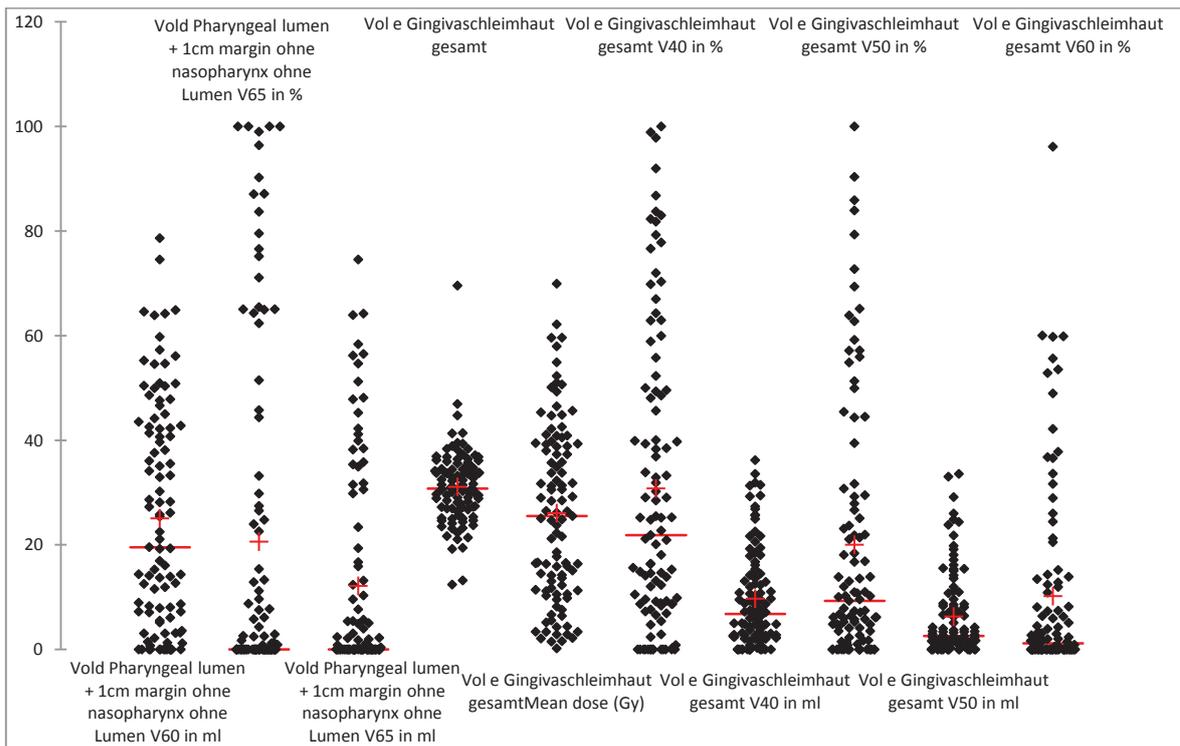


Abb. 59: Streudiagramm “Oropharynxwand” (hier “Vold Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx ohne Lumen”) und Gingivaschleimhaut

## 2.4 Statistische Methoden

Der Endpunkt unserer Studie war die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung durch eine PEG oder einen parenteralen Zugang über mehr als vier Tage, während der Strahlentherapie, also in der Phase der Akuttoxizität. Mit den unten genannten Testverfahren prüften wir für alle von uns erhobenen Risikofaktoren ob sie das Risiko für eine künstliche Ernährung signifikant erhöhten. Zu diesem Zweck teilten wir die Patienten zunächst in zwei Gruppen ein. In der einen Gruppe befanden sich die Patienten, die sich ausschließlich oral ernährten, und in der anderen Gruppe die Patienten, die auf eine künstliche Ernährung (über PEG Sonde oder parenterale Ernährung) angewiesen waren.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, re-kategorisierten wir einige erhobene Parameter. Der ECOG Score [43] wurde in zwei Untergruppen eingeteilt. Wir fassten alle Patienten mit ECOG Score Null und Eins, und Zwei und Drei zusammen, was folgende Tabelle veranschaulicht.

Unsere Einteilung	T- Stadium
1	0, 1, 5
2	2
3	3
4	4

Tabelle 12: Re- Kategorisierung des T-Stadiums

Auch fassten wir die T- Stadien, wie in folgender Tabelle gezeigt, zusammen. Unbekannter Primärtumor, unbekanntes T-Stadium und T1 Tumoren wurden in der Kategorie T1 zusammengefasst und mit den Kategorien T2, T3 und T4 verglichen.

Wir gliederten die AJCC Tumorklassifikation in vier Untergruppen, wie in folgender Tabelle dargestellt. In der Kategorie Eins befanden sich alle Patienten mit einem Stadium von eins und zwei. Die zweite Kategorie enthielt alle Stadium drei Tumoren. Das AJCC Stadium „4a“ wurde der Gruppe Drei zugeteilt. Die vierte Gruppe beinhaltete die AJCC Stadien „4b“ und „4c“.

Unsere Einteilung	AJCC Stadium
1	1, 2a, 2b
2	3
3	4a
4	4b, 4c

**Tabelle 13: Re-Kategorisierung des AJCC Stadiums**

Die Tumorlokalisationen ordneten wir in fünf Gruppen ein: Nasopharynx, Oropharynx (beinhaltet auch Zungengrund und Tonsillen), Mundhöhle und Larynx. Parotistumoren, Hypopharynxstumoren, CUP Syndrome und Schilddrüsenkarzinome wurden in einer weiteren Gruppe gebündelt.

Im Hinblick auf die histologische Art des Tumors, grenzten wir die Plattenepithelkarzinome von den „Nicht Plattenepithelkarzinomen“ ab.

Die histologische Differenzierung wurde in zwei Gruppen gegliedert. Zu der einen Gruppe gehörten die gut und mittelmäßig differenzierten Tumoren, zu der anderen Gruppe die schlecht differenzierten und anaplastischen Tumoren.

Wir entschieden uns dazu, nicht jede medikamentöse Tumorthherapie einzeln zu untersuchen, sondern unterschieden lediglich, ob die Patienten eine Chemotherapie erhalten hatten oder nicht.

Die Fraktionierung der Bestrahlung wurde in normofraktionierte Bestrahlung und akzelerierte Bestrahlung geteilt.

Nach dieser Re-Kategorisierung einiger Faktoren führten wir die statistische Untersuchung durch. Die abhängige Variable in der uni- und multivariaten Analyse war die künstliche Ernährung während der Radiotherapie über mehr als vier Tage (ja vs. nein). Unsere unabhängigen Variablen waren (Geschlecht, Alter, ECOG Score, BMI, Begleiterkrankungen, Nikotinabusus, Alkoholabusus, TNM Klassifikation, AJCC Tumorstadium, Tumorlokalisation, histologische Art des Tumors, histologische Differenzierung des Tumors, chirurgische Tumorentfernung, Tracheostoma, Chemotherapie ja vs. nein, Fraktionierung der Radiotherapie) sowie dosimetrische Variablen (Durchschnittsbestrahlungsdosis sowie V15, V20, V25, V30, V35, V40, V45, V50, V55, V60, V65 und V70 in Millilitern und Prozent von „Pharyngealer Hohlraum“, „Pharynxwand“, „Oropharyngealer Hohlraum“, „Oropharynxwand“, Musculus constrictor pharyngis superior, „Pharynxhinterwand“, Glandula parotis, Glandula submandibularis, Gingivaschleimhaut, Mundhöhle und Larynx).

Zunächst wurden die klinischen und dosimetrischen Variablen univariat analysiert auf ihre Fähigkeit das binäre Ergebnis „künstliche Ernährung für mehr als vier Tage“ vorherzusagen. Dies führten wir mit einem binären logistischen Regressionsmodell mit einer Standard-Statistiksoftware (XLStat 2011) durch. Da die Anzahl der dosimetrischen Variablen, die potentiell in die multivariate Analyse hätten eingehen können, in Relation zur Fallzahl sehr hoch war, hätte die Einbeziehung aller dosimetrischen Faktoren in die multivariate Analyse zu

einem ungünstigen Ergebnis geführt. Um die Anzahl der dosimetrischen Variablen, die in die multivariate Analyse eingingen, zu reduzieren gingen wir wie folgt vor. Für jedes Risikoorgan wurde lediglich jene Dosisvariable mit dem kleinsten P-Wert in der univariaten Analyse in die multivariate Analyse aufgenommen. Bei identischem P-Werten (<0,0001 Unterschied), wurde jene Dosisvariable in die multivariate Analyse aufgenommen, die den höchsten *Odds-Ratio* hatte. Ausgeschlossen aus der multivariaten Analyse wurden der Nasopharynx und der Larynx bei 33 fehlenden Werten. Die fehlenden Werte erklären sich dadurch, dass teilweise die CT-Aufnahmen den Larynx oder den Nasopharynx nicht vollständig darstellten. Für alle anderen dosimetrischen Variablen gab es mindestens 98 von 101 valide Fälle. Tabelle 27 zeigt alle Variablen, die im ersten Schritt der multivariaten Analyse einbezogen wurden. Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe des „*Stepwise backward procedure Modul*“ (Wald Statistik, bei der ein P-Wert von < 0,05 zum Einschluss und ein P-Wert von > 0,1 zum Ausschluss aus dem Modell führte) für binäre logistische Regressionen des Standard Statistik Pakets „SPSS V21“ durchgeführt. Die Konfidenzgrenzen der Regressionsgraden wurden geschätzt aus der Kovarianzmatrix des endgültigen Modells der multivariaten Analyse, welches mittels „SPSS V21“ erstellt wurde. Weitere Untersuchungen wurden durchgeführt um die Austauschbarkeit der Variablen zu testen (siehe Tabelle 28 und Abbildung 60).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der statistischen Auswertung

##### 3.1.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

Wie oben im Kapitel „Statistische Methoden“ beschrieben, führten wir die univariate Analyse der klinischen Variablen mit dem binären Endpunkt „künstliche Ernährung über mehr als vier Tage“ durch. Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der univariaten Analyse der klinischen Variablen. Insgesamt fünf der 22 getesteten, klinischen Variablen, nämlich *ECOG Score*, Tumor im Oropharynx, Operative Tumorentfernung vs. keine operative Tumorentfernung, Chemotherapie (ja vs. nein), Nikotinabusus (ja vs. nein) waren signifikant assoziiert mit der Notwendigkeit für eine künstliche Ernährung.

Unabhängige Variable	<i>Odds Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i>	P-Wert
Geschlecht	0,960	0,404 – 2,284	0,927
Patientenalter	0,840	0,305–2,104	0,866
<b>ECOG (0 und 1 versus 2 und 3)</b>	<b>2,505</b>	<b>1,368 – 4,588</b>	<b>0,003</b>
BMI	1,021	0,653 –2,274	0,459
<b>Tumor im Oropharynx</b>	<b>3,286</b>	<b>1,299 – 8,310</b>	<b>0,012</b>
Tumor im Nasopharynx	2,444	0,744 – 8,036	0,141
Tumor in Mundhöhle	1,019	0,302 – 3,438	0,976
Tumor im Larynx	3,286	1,299-8,310	0,071

Unabhängige Variable	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall des Odds Ratio	P-Wert
Tumor in der Glandula parotis, in Hyphopharynx und in der Schilddrüse	0,611	0,173 – 2,164	0,445
T-Stadium (1-2 vs. 3-4)	1,053	0,722 – 1,536	0,787
N-Stadium (0-1 vs. 2-3)	1,437	0,936 – 2,205	0,097
AJCC-Stadium (1-2 vs. 3-4)	1,021	0,649 - 1,609	0,927
Tumorhistologie (Plattenepithelkarzinom vs. kein Plattenepithelkarzinom)	0,675	0,225 – 2,024	0,483
Tumordifferenzierung (G1-G2 vs. G3)	1,015	0,405 – 2,547	0,974
Bestrahlungsfractionierung (normofraktioniert vs. akzeleriert)	1,412	0,556 – 3,587	0,469
<b>Chemotherapie (ja vs. nein)</b>	<b>4,328</b>	<b>1,467 – 12,770</b>	<b>0,008</b>
<b>Operative Tumorentfernung vs. keine operative Tumorentfernung</b>	<b>0,298</b>	<b>0,124 – 0,717</b>	<b>0,007</b>
Begleiterkrankung (ja vs. nein)	0,754	0,402–2,021	0,579
Tracheostoma (ja vs. nein)	0,789	0,330 – 1,887	0,594
Alkoholabusus (ja vs. nein)	2,240	0,977 – 5,136	0,057
<b>Nikotinabusus (ja vs. nein)</b>	<b>2,559</b>	<b>1,143 – 5,728</b>	<b>0,022</b>

**Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Analyse der klinischen Variablen**

Wie oben im Kapitel „Statistische Methoden“ beschrieben, führten wir die univariate Analyse der dosimetrischen Variablen mit dem binären Endpunkt „künstliche Ernährung über mehr als vier Tage“ durch. Generell zeigten die Durchschnittsbestrahlungsdosen von Risikovolumen höher signifikante Ergebnisse (kleinere P-Werte) als die Volumenanteile eines Risikovolumens, die mit einer bestimmten Dosis bestrahlt wurden, wie z.B. „V40 in %“. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 15 bis 26 dargestellt.

Maxilläre und mandibuläre Gingivaschleimhaut:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95%Konfidenzintervall des Odds Radio Untergrenze	95%Konfidenzintervall des Odds Radio Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,129	1,02	0,995	1,043
V40 in %	0,167	1,01	0,996	1,024
V40 in ml	0,269	1,02	0,982	1,068
V50 in %	0,732	1,00	0,987	1,019
V50 in ml	0,824	1,01	0,958	1,056
V60 in %	0,653	1,01	0,984	1,027
V60 in ml	0,768	1,01	0,945	1,079

**Tabelle 15: Univariate Analyse der maxillären und mandibulären Gingivaschleimhaut**

Mundhöhle:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,001	1,05	1,022	1,087
V40 in %	0.002	1.03	1.009	1.041
V40 in ml	0.007	1.02	1.005	1.031
V45 in %	0.006	1.02	1.006	1.037
V45 in ml	0.012	1.02	1.004	1.03
V50 in %	0.006	1.02	1.006	1.034
V50 in ml	0.013	1.02	1.003	1.028
V55 in %	0.004	1.02	1.006	1.035
V55 in ml	0.008	1.02	1.005	1.031
V60 in %	0.001	1.03	1.011	1.042
V60 in ml	0.002	1.02	1.008	1.036

**Tabelle 16: Univariate Analyse der Mundhöhle**

Musculus constrictor pharyngis superior:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,001	1,05	1,018	1,080
V40 in %	0.007	1.02	1.006	1.036
V40 in ml	0.01	1.13	1.03	1.24
V50 in %	0.021	1.01	1.002	1.026
V50 in ml	0.025	1.09	1.011	1.178
V60 in %	0.009	1.02	1.004	1.026
V60 in ml	0.008	1.11	1.027	1.197

**Tabelle 17: Univariate Analyse des M. constrictor pharyngis superior**

„Pharynxhinterwand“:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,025	1,027	1,003	1,052
V40 in %	0.039	1.013	1.001	1.026
V40 in ml	0.072	1.061	0.995	1.131
V45 in %	0.097	1.01	0.998	1.022
V45 in ml	0.148	1.047	0.984	1.115
V50 in %	0.155	1.008	0.997	1.02
V50 in ml	0.206	1.041	0.978	1.107
V55 in %	0.291	1.006	0.995	1.018
V55 in ml	0.305	1.033	0.971	1.1
V60 in %	0.128	1.009	0.997	1.02
V60 in ml	0.156	1.049	0.982	1.121

**Tabelle 18: Univariate Analyse der „Pharynxhinterwand“**

„Pharyngealer Hohlraum“:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,002	1,049	1,018	1,08
V40 in %	0.007	1.023	1.006	1.04
V40 in ml	0.008	1.018	1.005	1.031
V50 in %	0.024	1.016	1.002	1.03
V50 in ml	0.024	1.014	1.002	1.026
V60 in %	0.002	1.022	1.008	1.036
V60 in ml	0.005	1.018	1.005	1.031

**Tabelle 19: Univariate Analyse von „Pharyngealer Hohlraum“**

„Pharynxwand“:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,003	1,046	1,015	1,077
V40 in %	0.007	1.023	1.006	1.04
V40 in ml	0.011	1.022	1.005	1.04
V50 in %	0.022	1.016	1.002	1.031
V50 in ml	0.025	1.018	1.002	1.034
V60 in %	0.005	1.02	1.006	1.033
V60 in ml	0.006	1.023	1.006	1.039

**Tabelle 20: Univariate Analyse von „Pharynxwand“**

„Oropharyngealer Hohlraum“:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,001	1,053	1,021	1,087
V40 in %	0.013	1.019	1.004	1.034
V40 in ml	0.063	1.014	0.999	1.03
V50 in %	0.052	1.012	1	1.024
V50 in ml	0.118	1.011	0.997	1.025
V60 in %	0.005	1.017	1.005	1.028
V60 in ml	0.012	1.019	1.004	1.034

**Tabelle 21: Univariate Analyse von „Oropharyngealer Hohlraum“**

„Oropharynxwand“:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,003	1,045	1,015	1,075
V40 in %	0.007	1.021	1.006	1.037
V40 in ml	0.027	1.023	1.003	1.044
V50 in %	0.017	1.015	1.003	1.028
V50 in ml	0.036	1.02	1.001	1.039
V60 in %	0.007	1.016	1.004	1.027
V60 in ml	0.011	1.026	1.006	1.046

**Tabelle 22: Univariate Analyse von „Oropharynxwand“**

Nasopharynx:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,017	1,03	1,005	1,056
V40 in %	0.085	1.013	0.998	1.027
V40 in ml	0.27	1.715	0.657	4.471
V50 in %	0.171	1.009	0.996	1.022
V50 in ml	0.313	1.658	0.621	4.431
V60 in %	0.031	1.015	1.001	1.029
V60 in ml	0.02	5.262	1.302	21.27

**Tabelle 23: Univariate Analyse Nasopharynx**

Larynx:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0.120	1.018	0.995	1.04
V40 in %	0,079	1,011	0,999	1,024
V40 in ml	0.158	1.019	0.993	1.046
V50 in %	0.216	1.007	0.996	1.019
V50 in ml	0.294	1.014	0.988	1.041
V60 in %	0.915	1.001	0.989	1.012
V60 in ml	0.926	0.999	0.972	1.026

**Tabelle 24: Univariate Analyse Larynx**

Glandulae submandibulares:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,006	1,035	1,01	1,06
V15 in %	0.02	1.017	1.003	1.032
V15 in ml	0.293	1.031	0.974	1.091
V20 in %	0.013	1.018	1.004	1.032
V20 in ml	0.235	1.035	0.978	1.095
V25 in %	0.019	1.016	1.003	1.029
V25 in ml	0.294	1.03	0.975	1.089
V30 in %	0.018	1.016	1.003	1.029
V30 in ml	0.295	1.03	0.975	1.088
V35 in %	0.017	1.016	1.003	1.029
V35 in ml	0.294	1.03	0.975	1.088
V40 in %	0.018	1.016	1.003	1.029
V40 in ml	0.305	1.029	0.974	1.087

**Tabelle 25: Univariate Analyse Glandulae submandibulares**

Glandulae parotidea:

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis	0,006	1,033	1,009	1,057

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
V15 in %	0.079	1.014	0.998	1.029
V15 in ml	0.268	1.011	0.992	1.029
V20 in %	0.077	1.013	0.999	1.027
V20 in ml	0.238	1.011	0.993	1.03
V25 in %	0.061	1.013	0.999	1.026
V25 in ml	0.238	1.011	0.993	1.03
V30 in %	0.075	1.011	0.999	1.024
V30 in ml	0.255	1.011	0.992	1.029
V35 in %	0.102	1.01	0.998	1.023
V35 in ml	0.279	1.01	0.992	1.028
V40 in %	0.124	1.009	0.997	1.022
V40 in ml	0.291	1.01	0.992	1.028

**Tabelle 26: Univariate Analyse Glandulae parotidae**

### 3.1.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Wie oben unter „Statistische Methoden“ beschrieben, erfolgte die Selektion der klinischen und dosimetrischen Faktoren, die in die multivariate Analyse eingingen. Ausgeschlossen aus der multivariaten Analyse wurden, wie bereits oben beschrieben, der Nasopharynx und der Larynx aufgrund von fehlenden Werten, da die CT Abbildungen teilweise den Nasopharynx und den Larynx nicht komplett darstellten. Auch den Faktor „Nikotinabusus“, welcher in der univariaten Analyse signifikant gewesen war, schlossen wir aus der weiteren statistischen Untersuchung aus, da aus den Akten nicht hervor ging ob die Patienten früher geraucht hatten oder noch ein chronischer Nikotinabusus bestand, der Zeitpunkt der ggf. stattgefundenen Raucherentwöhnung nicht dokumentiert war und die Menge der täglich gerauchten Zigaretten nicht dokumentiert war. Die folgende Tabelle zeigt alle klinischen und dosimetrischen Variablen, die als unabhängige Variablen in die multivariate Analyse eingingen.

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Radio</i> Untergrenze	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Radio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis Glandulae submandibulares	0.006	1.035	1.01	1.06
Durchschnittsdosis Glandulae parotidae	0.006	1.033	1.009	1.057
Durchschnittsdosis Mundhöhle	0.001	1.054	1.022	1.087
Durchschnittsdosis M. constrictor pharyngis superior	0.001	1.048	1.018	1.080
Durchschnittsdosis „Pharynxhinterwand“	0.025	1.027	1.003	1.052
Durchschnittsdosis „Pharyngealer Hohlraum“	0.002	1.049	1.018	1.08
Durchschnittsdosis „Pharynxwand“	0.003	1.046	1.015	1.077
Durchschnittsdosis „Oropharyngealer Hohlraum“	0.001	1.053	1.021	1.087

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Untergrenze	95%Konfidenzintervall des <i>Odds Ratio</i> Obergrenze
Durchschnittsdosis „Oropharynxwand“	0.003	1.045	1.015	1.075
ECOG (0 - 1 versus 2 - 3)	0.003	2.505	1.368	4.588
Tumorlokalisation „Oropharynx vs. andere“	0.012	3.286	1.299	8.310
Chemotherapie (ja vs. nein)	0.008	4.328	1.467	12.770
Operative Tumorentfernung vs. keine operative Tumorentfernung	0.007	0.298	0.124	0.717

**Tabelle 27: Variablen, die in die multivariaten Analyse eingingen**

Unabhängig der R<sup>2</sup>-Werte (Bestimmtheitsmaß) waren alle dosimetrischen Variablen, die in die multivariate Analyse eingingen signifikant korreliert ( $p < 0,0001$ ), was in der Tabelle 28 und der Abbildung 60 dargestellt ist.

Variable	Gl. Submandibulares	GL. Parotidea	Mundhöhle	Pharynx hinterwand	M. constrictor pharyngis superior	Pharyngealer Hohlraum	Pharynxwand	Oropharynxwand	Oropharyngealer Hohlraum
Gl. Submandibulares	1								
GL. Parotidea	0.36	1							
Mundhöhle	0.19	0.24	1						
Pharynx hinterwand	0.78	0.36	0.19	1					
M. constrictor Pharyngis superior	0.54	0.56	0.51	0.57	1				
Pharyngealer Hohlraum	0.36	0.51	0.47	0.39	<b>0.81</b>	1			
Pharynx wand	0.37	0.48	0.48	0.42	<b>0.81</b>	0.96	1		
Oropharynx wand	0.43	0.43	0.33	0.51	<b>0.60</b>	0.54	0.56	1	
Oropharyngealer Hohlraum	0.67	0.58	0.48	<b>0.71</b>	<b>0.94</b>	<b>0.78</b>	<b>0.78</b>	0.66	1.00

**Tabelle 28: Bestimmtheitsmaß (R<sup>2</sup>) zwischen den dosimetrischen Variablen der multivariaten Analyse**

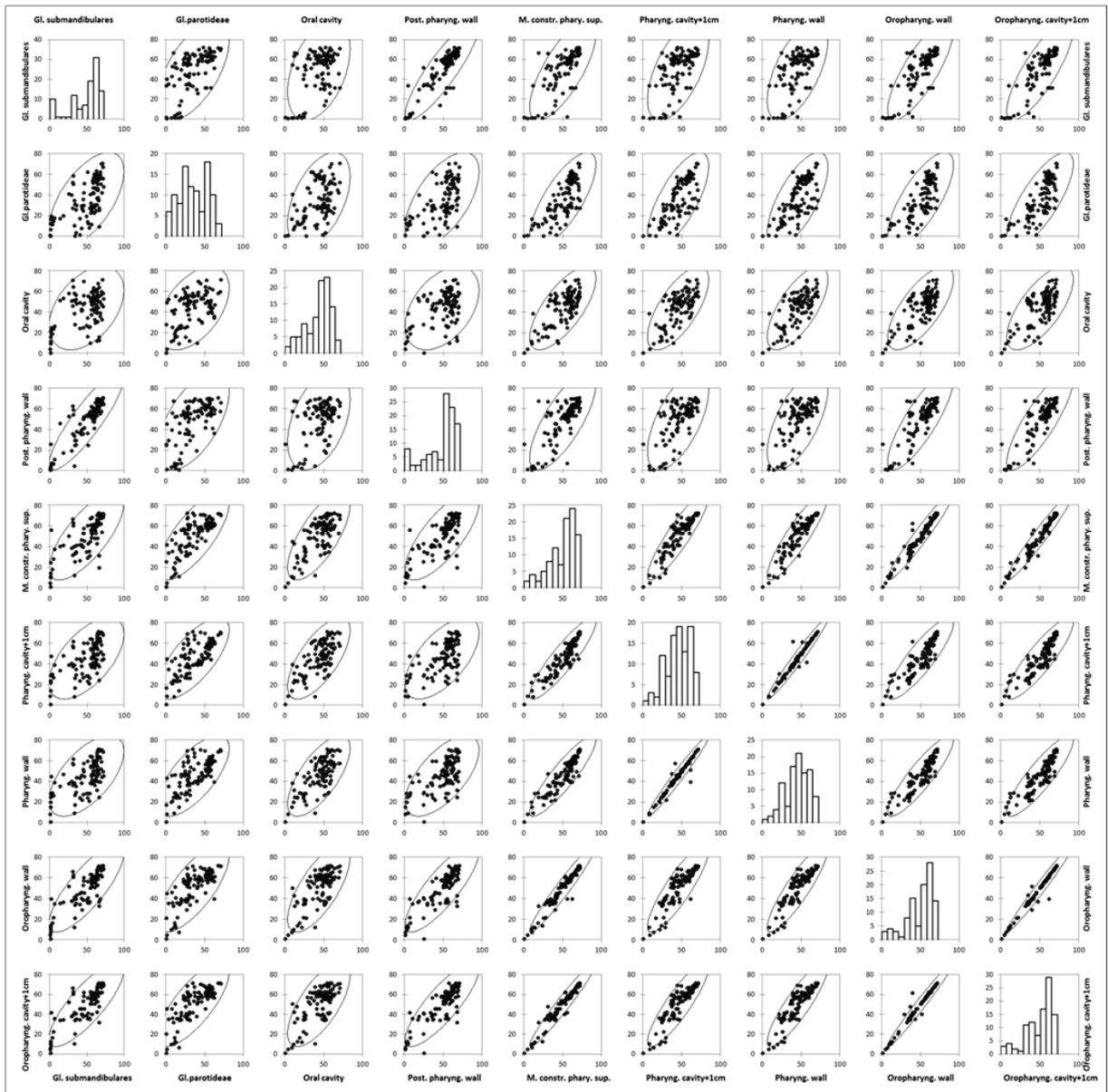


Abb. 60: Korrelation der Dosisvariablen, welche in die multivariate Analyse eingehen (Die X- und Y-Achse repräsentieren die Durchschnittsdosen, außer bei Histogrammen in denen die Y-Achse die Fallnummer der bestimmtest Dosis bezeichnet. Die Punkte repräsentieren die Originaldaten eines jeden Falles. Die elliptischen Linien stellen das 95% Konfidenzintervall dar. Alle Variablen waren signifikant korreliert ( $p < 0,001$ ).

In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass für unsere Kohorte ein ECOG-Score über eins, begleitende Chemotherapie und die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“ die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über mehr als vier Tage statistisch signifikant wahrscheinlicher machten.

Unabhängige Variable	P-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall des Odds Ratio Untergrenze	95 % Konfidenzintervall des Odds Ratio Obergrenze
ECOG (0 - 1 vs. 2 - 3)	0.039	2.527	1.048	6.096
Chemotherapie (ja vs. nein)	0.044	3.306	1.035	10.559
Durchschnittsbestrahlungsdosis „Oropharyngealer Hohlraum“	0.005	1.048	1.014	1.084

Tabelle 29: Signifikante Variablen der multivariaten Analyse

Alle dosimetrischen Variablen, die in die multivariate Analyse eingingen, zeigten eine statistisch hoch signifikante Korrelation (Tabelle 28, Abbildung 60). Dabei waren insbesondere die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Pharyngealen Hohlraumes“, der „Pharynxwand“, des „Oropharyngealen Hohlraumes“ der „Oropharynxwand“, der „Pharynxhinterwand“ und des M. constrictor pharyngis superior hoch ko-korreliert. Wurde jeweils nur eine der genannten hoch ko-korrelierten Dosisvariablen in die multivariate Analyse einbezogen, änderte sich das Endergebnis kaum. Als signifikante Variablen blieben am Ende weiterhin der ECOG *Score*, die begleitende Chemotherapie und die einbezogene Durchschnittsbestrahlungsdosis der o.g. hoch ko-korrelierten dosimetrischen Variablen übrig. Die Vorhersagekraft war nur gering schwächer als in unserem finalen Modell, welches mit dem „Oropharyngealen Hohlraum“ gebildet wurde. Dies galt ebenfalls für eines der weniger hoch ko-korrelierten Dosisvariablen, der Mundhöhle ( $R^2=0,67$ ).

### **3.2 PEG- *Score***

Mit diesen Ergebnissen entwickelten wir einen prädiktiven *Score*, der das Risiko für eine künstliche Ernährung vorhersagt, bei Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich. In den *Score* nahmen wir die Variablen auf, die in der multivariaten Analyse signifikant waren: Chemotherapie (ja vs. nein), ECOG *Score* (0 und 1 vs. 2 und 3) und die Durchschnittsbestrahlungsdosis des Volumens „Oropharyngealer Hohlraum“. Anhand der Abbildung 61 kann man die Wahrscheinlichkeit für eine PEG-Anlage in Abhängigkeit der drei Variablen ablesen. Die Kurven sind dort mit den Standardfehlern der Regressionsgeraden dargestellt. Die Standardfehler der Regressionsgeraden wurden aus der Kovarianzmatrix der multivariaten Analyse bestimmt.

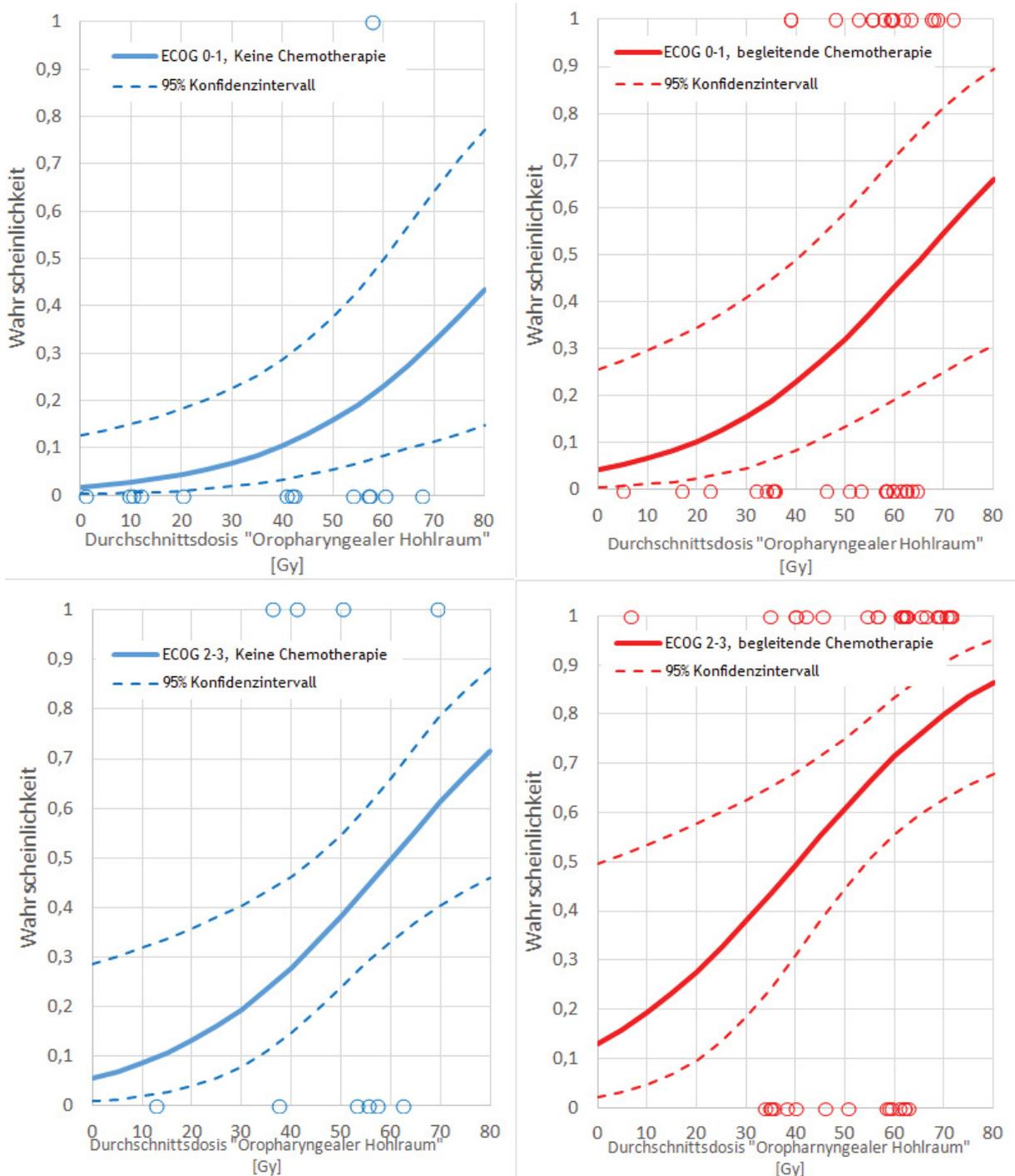


Abb. 61: PEG- Score (Score um die Wahrscheinlichkeit für eine künstliche Ernährung zu schätzen)  
 Variablen: „Oropharyngealer Hohlraum“: P-Wert: 0,006; ECOG: 0-1 vs. 2-3: P-Wert: 0,039; Chemotherapie ja vs. nein: P-Wert: 0,044

## 4 Diskussion

### 4.1 Einleitung

Das Management und die Therapie von radiotherapiebedingten Nebenwirkung ist eine Herausforderung für behandelnde Ärzte und Patienten. Die unerwünschten Effekte reichen von Xerostomie, lokalen Infektionen und Schleimhautentzündungen bis zu Schäden an Schluckmuskeln sowie Aspirationstörungen, Trismus und Osteonekrosen der bestrahlten

Knochen. Auch Wundheilungsstörungen treten nach Radiotherapie häufiger auf, weil das bestrahlte Gewebe weniger gut durchblutet wird. Dadurch können pharyngokutane Fisteln oder Stenosen im Pharynx durch Verwachsung von Wundflächen entstehen [22, 64, 81]. Wenn das Mund- und Pharynxgewebe entzündet ist, oder eine offene Wunde in diesem Bereich besteht, wird der Schluckvorgang für den Patienten sehr schmerzhaft. Bilden sich Stenosen aus, können größere Nahrungsbestandteile stecken bleiben. Es entsteht eine Dysphagie. Eine weitere Ursache der Dysphagie ist die Schädigung der Schluckmuskeln. Es kommt zu reduzierter Motilität der Zungenbasis, verminderter Pharynxkontraktion, gestörter Laryxelevation und unzureichendem Stimmlippschluss [67]. Die Nahrungsbestandteile werden nicht mehr ordnungsgemäß in den Magen transportiert und verbleiben im Pharynx, wodurch das Risiko für Aspirationen steigt [82]. Die Schluckbeschwerden können so stark werden, dass die Tumorthherapie unterbrochen werden muss, um dem Gewebe Zeit zur Reparatur zu geben. Studien haben gezeigt, dass Therapieunterbrechungen mit einem höheren Risiko für Proliferationen von verbliebenen Tumorzellen und einer verminderten Überlebenszeit einher geht [83]. Um Therapieunterbrechungen und Ernährungsdefizite zu vermeiden, kann der Patient künstlich über eine PEG oder einen parenteralen Zugang ernährt werden.

Die Anlage der PEG oder des Portkatheters werden entweder prophylaktisch vor der Therapie, oder reaktiv beim Auftreten von Nebenwirkungen durchgeführt. Es wird diskutiert welcher Zeitpunkt für die Anlage einer PEG am besten ist. Wie oben beschrieben, trägt ein adäquater Ernährungsstatus zum Erfolg der Therapie bei. Der Gewichtsverlust während der Radiotherapie ist bei prophylaktischer Anlage einer PEG deutlich geringer als bei reaktiver Anlage während der Therapie [23, 24, 26, 28]. In einer Studie von Beaver et al. hatten Patienten mit prophylaktischer PEG-Anlage einen besseren Ernährungsstatus, eine bessere Tumorkontrolle, eine bessere Lebensqualität, und eine geringere Hospitalisierungsrate [25]. Einige Autoren propagieren, dass es weniger gefährlich ist, eine PEG prophylaktisch vor Beginn der Behandlung anzulegen als währenddessen, weil die Komplikationsraten beim Legen der Sonde während der Therapie höher sind [27]. Eine PEG- Anlage ist nur operativ möglich, birgt daher einige Risiken und sollte nicht leichtfertig bei jedem Patienten durchgeführt werden, der eine Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich erhält. Die häufigste Komplikation ist die lokale Infektion des umliegenden Gewebes. Weitere frühe Komplikationen sind Erbrechen, Hämatome der Submukosa, Fistelbildung, Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe, Peritonitis, gastrointestinalen Blutungen und Tubenblockade [33, 84]. Zu den seltenen, späten Komplikationen gehören die Tubenmigration und die Inkarzeration der PEG- Sonde [22, 29, 85]. Ein weiterer Hinweis darauf, dass nicht jeder Patient von einer prophylaktischen PEG-Anlage profitieren würde ist, dass Patienten, die während der Therapie oral ernährt wurden, im Langzeitverlauf weniger Schluckstörungen zeigten [5]. Dies könnte daran liegen, dass Patienten, denen prophylaktisch eine PEG gelegt wurde, sie bereits bei sehr geringer Dysphagie nutzen, wenn sie eigentlich noch oral Nahrung zu sich nehmen könnten, was zur Folge hat, dass das Schlucken weniger trainiert wird, und die Langzeitabhängigkeit von der PEG- Sonde steigt [86]. Es gibt viele Argumente für und gegen eine prophylaktische PEG- Anlage sprechen. In unserer Studie suchten wir deshalb nach Faktoren, die eine PEG Anlage, bzw. eine künstliche Ernährung wahrscheinlicher machen, um Hochrisikopatienten erkennen, und frühzeitig mit einer PEG versorgen zu können.

## **4.2 Diskussion der einzelnen Risikofaktoren und Vergleich mit anderen Studien:**

### **4.2.1 Vergleichbarkeit mit anderen Studien**

Das Hauptziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob bestimmte Patientencharakteristika und die Bestrahlungsdosen bestimmter Risikostrukturen im Kopf/Hals- Bereich das Risiko für eine Dysphagie mit konsekutiv notwendiger künstlicher Ernährung steigern. Neben der Bestrahlungsdosis einzelner Risikostrukturen untersuchten wir, ob klinische Faktoren Einfluss auf die Entwicklung von Dysphagie hatten (Geschlecht, Alter, ECOG Score, BMI, Begleiterkrankungen, Nikotinabusus, Alkoholabusus, TNM Klassifikation, AJCC Tumorstadium, Tumorlokalisierung, histologische Art des Tumors, histologische Differenzierung des Tumors, operative Tumorentfernung ja vs. nein, Tracheostoma, Chemotherapie ja vs. nein, Fraktionierung der Radiotherapie).

Vor der Diskussion der einzelnen Risikofaktoren und dem Vergleich mit anderen Studien muss verdeutlicht werden, dass die Vergleichbarkeit mit anderen Studien schwierig ist. Erstens wählten wir zur Erhebung der Dysphagie als Surrogatparameter eine künstliche Ernährung über eine PEG oder eine parenterale Ernährung über mehr als vier Tage, wohingegen in anderen Studien die Dysphagie mittels standardisierter Fragebögen, Videofluoroskopie, endoskopischer Beobachtung des Schluckvorganges und Muskelveränderungen im CT Bild erhoben wurde. Des Weiteren war die Dysphagie in fast allen uns bekannten Studien frühestens sechs Monate nach Ende der Strahlentherapie erhoben worden, während wir die akute Dysphagie im Zeitraum während der Strahlentherapie untersuchten. Wir legten das Augenmerk unserer Studie bewusst auf die Untersuchung der adäquaten Erhaltung der Nahrungsaufnahme während der Therapie, da, wie bereits in der Einleitung beschrieben, durch fehlende Nahrungsaufnahme aufgrund einer Dysphagie die Therapie ggf. unterbrochen werden muss, was zu einem schlechteren *Outcome* mit höherer Mortalität führen kann [14-18, 87].

In unserer Studie, sowie auch in vielen anderen Studien, wurde heraus gefunden, dass die Höhe der Durchschnittsbestrahlungsdosis eines Risikovolumentums generell einen stärkeren Einfluss auf die Notwendigkeit einer künstlichen Bestrahlung zeigte als die Höhe eines prozentualen Volumenanteils eines Risikovolumentums (z.B. V40) [62, 75, 88-91]. In den anderen Studien wurde jedoch nicht explizit erwähnt, ob auch genaue Volumenanteile eines Risikovolumentums getestet worden waren. Zwischen IMRT- oder eine 3D-konforme Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Wahrscheinlichkeit einer künstlichen Ernährung. Ob dies ebenfalls für Protonentherapie zutrifft muss weiter untersucht werden.

### **4.2.2 Diskussion der signifikanten Faktoren der multivariaten Analyse**

In der multivariaten Analyse unserer Studie konnten die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“, der Faktor „begleitende Chemotherapie ja vs. nein“ und der „ECOG Status (0 und 1 vs. 2 und 3)“ als signifikante, unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über mehr als vier Tage identifiziert werden (Tabelle 29).

Die hohe Signifikanz der Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“ kann durch mehrere Faktoren erklärt werden. Erstens enthält der „Oropharyngeale Hohlraum“ den M. constrictor pharyngis superior, der eine wichtige Rolle beim Schluckvorgang spielt,

zweitens ist die Einzeichnung des „Oropharyngealen Hohlraumes“ im CT Bild ist einfacher als die genaue Einzeichnung des M. constrictor superior und drittens enthält der „Oropharyngeale Hohlraum“ die Pharynxschleimhaut, deren Schädigung zu Dysphagie führt [9, 59, 67, 74-76].

Die Durchschnittsbestrahlungsdosis des M. constrictor pharyngis hatte sowohl in unserer Untersuchung als auch in anderen Studien einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Schluckstörungen (Tabelle 27). In einer Untersuchung von Christianen et al. wurde der Zusammenhang zwischen der Durchschnittsbestrahlungsdosis des M. constrictor pharyngis superior und Schluckbeschwerden fester Nahrung sechs Monate nach Therapieende, mittels standardisierter Erhebungsbögen, untersucht [41]. In dieser Studie hatte die Durchschnittsbestrahlungsdosis des oberen Pharynxkonstriktormuskels einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Dysphagie beim Verzehr von fester Nahrung.

Levendag et al., Dirix et al. und Jensen et al. erhoben den Schweregrad der Dysphagie sechs Monate nach Ende der Therapie ebenfalls mit Hilfe von standardisierten Patientenfragebögen. Signifikant in der univariaten, jedoch nicht in der multivariaten Analyse zeigten sich die „V50 in %“ und die Durchschnittsbestrahlungsdosis, die der mittlere und inferiore M. constrictor pharyngis erhalten hatte. Die Durchschnittsbestrahlungsdosis des oberen Pharynxkonstriktormuskels war nicht signifikant. Levendag et al. erhielten ebenfalls nur für die univariate Analyse des oberen, mittleren und unteren Musculus constrictor pharyngis ein signifikantes Ergebnis. Sie konnten sogar eine Dosis-Wirkungskorrelation ableiten. Pro zusätzliche zehn Gy auf diese beiden Muskeln stieg die Dysphagiewahrscheinlichkeit in ihrem Patientenkollektivs um 19 Prozent [9]. In der Studie von Jensen et al. [59] wurde die Dysphagie sechs Monate nach Therapieende mittels Patientenfragebögen und endoskopischer Untersuchung des Schluckvorganges erhoben. Sie stellten keine signifikante Korrelation zwischen der Dysphagie und der Bestrahlungsdosis des M. constrictor pharyngis fest. In einer Studie von Feng et al. [73] waren mittels Videofluoroskopie nachgewiesene Aspirationen signifikant häufiger zu sehen bei Patienten, deren Musculus constrictor pharyngis superior mit hohen Dosen bestrahlt worden waren. Die Arbeitsgruppe von Caglar et al. [74] detektierten signifikant mehr Aspirationen bei Patienten, die 50 Gy oder mehr Dosis im Bereich des unteren Konstriktormuskel erhalten hatten. Für den oberen Konstriktormuskel konnte keine signifikante Beziehung festgestellt werden. In einer Studie von Eisbruch et al. [67] wurden Strukturen identifiziert, deren Schädigung Dysphagie und Aspirationen hervorrufen. Sie fanden heraus, dass bei Defekten des Musculus constrictor pharyngis eine Desynchronisation seiner Kontraktionswelle in Richtung Ösophagus entsteht. Außerdem wurde in dieser Studie der Durchmesser des Muskels auf CT Bildern vor und nach Therapie verglichen. Bei Patienten, die eine Dysphagie entwickelten, wurde eine signifikante Breitenzunahme festgestellt, welche man sich durch Ödembildung und Fibrosierung des Musculus constrictor pharyngis erklärte.

Die isolierte Untersuchung des M. constrictor pharyngis ergab, im Gegensatz zum „Oropharyngealen Hohlraum“, lediglich in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis. Eine Erklärung für die höhere Signifikanz des „Oropharyngealen Hohlraumes“ im Gegensatz zum zierlichen M. constrictor pharyngis superior besteht in der einfacheren Identifizierung und Abgrenzung bzw. unkomplizierteren Einzeichnung des „Oropharyngealen Hohlraumes“ im Computertomographiebild. Die Computertomographiebilder sind häufig durch Artefakte gestört, die zum Beispiel durch metallische Zahnkronen und Füllungen entstehen. Außerdem ist die Abgrenzung einer kleinen Struktur, wie des Musculus constrictor pharyngis generell schwierig. Somit besteht das Risiko, dass der Musculus constrictor superior falsch identifiziert und eingezeichnet wird. Für

die Einzeichnung des „Oropharyngealen Hohlraumes“ muss, wie unter „Konturierung der Risikoorgane“ beschrieben, lediglich das Pharynxlumen von den umliegenden Strukturen abgegrenzt werden und mit einem ein Zentimeter breiten Saum versehen werden (Abbildung 3, 4, 12, 14). Das Pharynxlumen ist trotz Artefaktbildung meist gut erkennbar. Somit ist die Einzeichnungsmethode des „Oropharyngealen Hohlraumes“ weniger fehleranfällig und valider. Auch die *Interobserver*- Variabilität kann so reduziert werden.

Die hohe Signifikanz des „Oropharyngealen Hohlraumes“ kann auch durch die Einbeziehung bzw. Berücksichtigung der Pharynxschleimhaut erklärt werden. Da die Akuttoxizität während der Radiochemotherapie vor allem durch die Mukositis im Pharynxbereich hervorgerufen wird, ist davon auszugehen, dass das Einbeziehen der Pharynxschleimhaut ein genaueres Ergebnis erbringt als die alleinige Untersuchung der Pharynxmuskulatur.

Die Einzeichnungsmethode des „Oropharyngealen Hohlraumes“ hatten wir nach einer Studie von Langendijk et al. modifiziert [42]. Dort war ebenfalls das Pharynxlumen konturiert worden, um welches ein Randsaum von einem Zentimeter gelegt wurde. Die Dysphagie wurde mittels standardisierter Fragebögen erhoben. In der Auswertung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchschnittsdosis des Risikovolumens und Schluckstörungen sechs Monate nach Therapieende. In seiner Studie schreibt Langendijk außerdem, dass auch akute Schluckbeschwerden während der Radiotherapie mit der Durchschnittsbestrahlungsdosis des Risikovolumens korrelierten. Es wird jedoch nicht beschrieben ob dieser Zusammenhang statistisch signifikant ist.

In der multivariaten Analyse zeigte sich auch, dass eine begleitende Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Dysphagie während der Strahlentherapie hat (Tabelle 29). Eine zusätzliche Chemotherapie kann die Toxizität einer Radiotherapie erhöhen. Die Patienten entwickeln gegebenenfalls eine Neutropenie wodurch die Immunabwehr des Körpers gestört ist, und vermehrt Infektionen entstehen [57, 64, 81, 87, 92]. Es kommt häufiger zur Superinfektion der radiogenen Mukositis, was die Heilung verzögert [81]. Die höhere Rate an PEG-Anlagen bei konkomittierender Chemotherapie könnte auch auf deren Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zurück zu führen sein. Die Patienten nehmen weniger Nahrung auf oder behalten sie nicht bei sich, wodurch eine Gewichtsabnahme mit Malnutrition entstehen kann. Außerdem gibt es einige Chemotherapeutika, die auch unabhängig von Radiotherapie eine Mukositis mit Dysphagie hervorrufen. Viele Studien bestätigten unsere Ergebnisse und fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Chemotherapie und höheren Mukositisraten oder häufigerer PEG-Abhängigkeit [5, 31, 45, 49, 57-59]. Der Großteil der Patienten in unserer Studie erhielten eine Chemotherapie, die auf Cisplatin basierte (54/77), häufig in Kombination mit 5-FU (siehe Tabelle 2). Aber auch Chemotherapien ohne Cisplatin waren assoziiert mit einer größeren Notwendigkeit für eine künstliche Ernährung in der univariaten Analyse (Daten sind nicht aufgeführt). Statistisch zeigte sich kein Unterschied im Einfluss auf die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung zwischen Cisplatin basierten Chemotherapien und Chemotherapien, die kein Cisplatin erhielten. Um eine wirkliche Vergleichbarkeit zu anderen Studien schaffen zu können, müsste man jedoch die einzelnen Chemotherapieregime nach Dosis und Wirkstoffen aufschlüsseln, was jedoch in unserer Studie aufgrund von wenigen Patienten pro Therapieregime nicht möglich war. In unserer Untersuchung unterschieden wir lediglich zwischen Patienten, die Chemotherapie erhalten hatten und Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten. Das gleiche Problem bestand in anderen Studien, obwohl die Vielfalt der benutzten Regime weniger ausgeprägt war (Cisplatin-mono, Cisplatin/5-FU), Carboplatin-/5-FU). Keine dieser Untersuchungen hatte ausreichende Aussagekraft um potentielle Unterschiede zwischen

verschiedenen Chemotherapien zu detektieren [5, 46, 57, 58].

Neben der Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“ und dem Faktor „Chemotherapie ja vs. nein“ war in der multivariaten Analyse unserer Studie auch der „ECOG Score (0 und 1 versus 2 und 3) zu Beginn der Therapie“ signifikant (Tabelle 29). In vielen anderen Studien konnte ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Allgemeinzustand und Schluckstörungen, beziehungsweise dem Risiko für eine PEG Anlage, gefunden werden. Poulsen et al. [7] fanden heraus, dass Patienten, die bei Therapiebeginn einen ECOG Score von eins und zwei hatten, wesentlich häufiger eine PEG benötigten als Patienten mit einem ECOG Score von Null. Munshi et al. [53] erkannten, dass Patienten mit einem Karnofsky Performance Status unter achtzig signifikant häufiger einen schwerwiegenden Gewichtsverlust von über fünf Kilogramm während der Therapie erlitten als Patienten mit einem höheren Karnofsky Performance Status. Das Risiko für eine PEG-Anlage bei Patienten mit einem ECOG Score von zwei und drei war in einer Studie von Mangar et al. signifikant höher als bei Patienten mit einem ECOG Score von Null und Eins [28].

#### **4.2.3 Diskussion der signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse**

Einige der von uns untersuchten Risikofaktoren zeigten in der univariaten Analyse, nicht jedoch in der multivariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis. Insgesamt zeigte sich in der univariaten Analyse der dosimetrischen Faktoren, dass mindestens ein Dosisparameter aller Risikostrukturen signifikant war, mit Ausnahme der Gingivaschleimhaut (Tabellen 15 bis 26).

Die Durchschnittsbestrahlungsdosis des *M. constrictor pharyngis superior* war in der univariaten Analyse signifikant. In der multivariaten Analyse, unter Einbeziehung aller dosimetrischer Faktoren, zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Die Ursache dafür wurde bereits im vorangehenden Unterpunkt diskutiert.

In unserer Studie zeigte sich in der univariaten Analyse ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Durchschnittsbestrahlungsdosis der Mundhöhle und der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über mehr als vier Tage (Tabelle 16). Unter Einbeziehung aller dosimetrischen Faktoren in der multivariaten Analyse ergab sich kein signifikantes Ergebnis für die Durchschnittsbestrahlungsdosis der Mundhöhle. Führten wir jedoch die multivariate Analyse unter Exklusion des *Musculus constrictor pharyngis superior*, des „Pharyngealen Hohlraumes“, der „Pharynxwand“, der „Oropharynxwand“ und der „Pharynxhinterwand“ durch, zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für die Mundhöhle. Dies erklären wir uns durch die Ko-Korrelation der Mundhöhle ( $R^2=0,67$ ) mit den anderen signifikanten Dosisvariablen (Tabelle 28 und Abbildung 60). Die Einzeichnung der Mundhöhle schließt die Mundschleimhaut ein. Ist diese entzündlich verändert, ist es sehr schmerzhaft für den Patienten, Nahrung in die Mundhöhle aufzunehmen, was das Kauen fester Nahrungsbestandteile erschwert. Ein weiterer Faktor, der bereits in vielen Studien beschrieben wurde, ist die Schädigung der Zungenbasis. Nach Bestrahlung wurden Motilitätsstörungen der Zungenbasis festgestellt, was mit Schluckstörungen einherging. In einer Studie von Jensen et al. [59] wurde nach Bestrahlung der Zungenbasis endoskopisch eine verminderten Beweglichkeit derselben festgestellt. Pauloski et al. [93] fanden heraus, dass vor allem die Retraktion der Zunge dazu führt, dass die Patienten nach Radiotherapie nicht adäquat schlucken können. Auch in der Studie von Langendijk war die Durchschnittsdosis der Mundhöhle in der univariaten Analyse ein signifikanter Vorhersageparameter für die PEG-Abhängigkeit sechs Monate nach Therapieende [42].

Die Durchschnittsbestrahlungsdosis der Glandulae parotidae war in der univariaten Analyse ebenfalls signifikant (Tabelle 26). Bei Dysfunktion der Ohrspeicheldrüsen kommt es zu Xerostomie, was zu Mukositis und Kariesbildung führen kann. Viele andere Studien zeigten einen signifikanten Einfluss der Schädigung der Glandulae parotidae auf die Entwicklung von Dysphagie. In einer Studie von Eisbruch et al. und einer Studie von Maes et al. wurde durch IMRT Planung die Bestrahlung der Glandulae parotidae verringert [94, 95]. Diese Patienten entwickelten seltener eine Xerostomie, als Patienten, die eine dreidimensionale Planung erhielten. In der Studie von Langendijk et al. wurde in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der „V25“ sowie der Durchschnittsdosis der Glandulae parotidae, und Schluckstörungen sechs Monate nach Therapieende gefunden [42].

Auch die Durchschnittsbestrahlungsdosis der Glandulae submandibulares zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer künstlichen Ernährung über mehr als vier Tage (Tabelle 25). Wird die Speicheldrüse zerstört, fällt die Produktion der schützenden Schleimschicht auf dem Epithel weg. Dadurch ist das Eindringen von schädlichen Stoffen und Krankheitserregern erleichtert, was das Risiko einer Mukositis erhöht. Jedoch muss bedacht werden, dass die Glandula parotis, genau wie ist die Glandula submandibularis, ein sehr kleines Volumen ist, und die Konturierung schwierig ist und folglich das Risiko einer ungenauen Konturierung erhöht ist.

#### **4.2.4 Diskussion der nicht signifikanten Faktoren**

Die Untersuchung der Gingivaschleimhaut zeigte, dass ihre Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer künstlichen Ernährung hat (Tabelle 15). Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass die Gingivaschleimhaut nicht unmittelbar beim Kauen oder Schlucken beansprucht wird.

Das Patientengeschlecht hatte in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Dysphagie, was in vielen anderen Studien bestätigt wurde [44-48, 52, 74, 78] (Tabelle 14). Auch für das Lebensalter konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung von Schluckstörungen erkennen (Tabelle 14). In der Literatur gibt es zu diesem Kriterium sehr uneinheitliche Ergebnisse. In einigen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen Alter und Dysphagie festgestellt [46, 74, 78]. Andere Autoren fanden eine Korrelation zwischen hohem Alter über 65 oder 70 Jahren und Häufigkeit von Schluckstörungen [49-52]. In einer Studie von Langendijk et al. war das Lebensalter über 65 Jahre ein signifikanter Faktor [75]. Bei älteren Patienten dauern Heilungsprozesse nach Operationen und Radiotherapie länger, was diese Ergebnisse erklären kann.

Eine Korrelation zwischen BMI und Dysphagie- bedingter PEG Anlage wurde in unserer Studie, im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, nicht bestätigt (Tabelle 14) [28, 46, 52]. Eine mögliche Erklärung. Ein ausgeprägter Gewichtsverlust vor Beginn der Therapie war assoziiert mit schlechterer lokaler Tumorkontrolle und einer schlechteren Überlebensrate [96].

In vielen Studien, wie auch in unserer Studie, bestand bei Rauchern ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Dysphagie (Tabelle 14) [28, 59, 97]. In einer Studie von Caglar et al. [74] wurde die Korrelation zwischen Rauchen und videofluoroskopisch nachgewiesenen Aspiration und Stenosen im Pharynx untersucht. Bei Patienten, die während der Therapie einen fortgesetzten Nikotinabusus hatten, wurden signifikant mehr Stenosen nachgewiesen als bei Nichtrauchern. Dies kann durch eine gestörte Wundheilung bei

chronischem Nikotinabusus erklärt werden. Die Wunden im Pharynx verheilen langsamer und gegenüber liegende Wandabschnitte wachsen eher zusammen und bilden Stenosen. Es muss kritisch angemerkt werden, dass bei unserer retrospektiven Studie nicht möglich war, zu erheben zu welcher Zeit die Patienten geraucht hatten. Das heißt, es wurde nicht differenziert zwischen Patienten, die Jahre vor der Diagnose geraucht hatten, Patienten die nach der Tumordiagnose das Rauchen aufgaben, und Patienten die während der Radiotherapie weiterrauchten. Aus diesem Grund schlossen wir den Faktor Nikotinabusus aus der weiteren multivariaten Analyse aus.

Auch bei der Erhebung des Alkoholkonsums konnten wir retrospektiv nicht nachvollziehen zu welchem Zeitpunkt die Patienten übermäßig viel Alkohol konsumierten. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung von Schluckstörung während der Radiochemotherapie feststellen (Tabelle 14). In der Veröffentlichung von Caglar et al. [74] wurde ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang erkannt. Schweinfurt et al. stellten fest, dass ein Alkoholabusus von über 55 Gramm pro Tag ein signifikant höheres Risiko für eine künstliche Ernährung darstellt [44].

Ein Dysphagie wurde in vielen Studien signifikant häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem TNM Tumorstadium festgestellt (Tabelle 14), was durch invasiveres Tumorwachstum mit Zerstörung der Mukosa, Nerven, Muskeln und anderen Strukturen die beim Schlucken eine Rolle spielen, erklärt werden kann [5, 7, 28, 44-46, 49, 52, 78]. Außerdem benötigen fortgeschrittene Tumoren eine aggressivere Therapie mit höheren Bestrahlungsdosen, größeren Bestrahlungsfeldern, größerer Geweberesektion und Therapie begleitender Chemotherapie. In unserer Auswertung zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für das T-Stadium. Eine mögliche Erklärung wäre, dass in unserer Studie das T Stadium und das N Stadium einzeln ausgewertet wurde. Die Bestrahlungsfeldgröße hängt nicht nur vom T-Stadium, sondern auch von der Anzahl und der Lokalisation der befallenen Lymphknoten ab. Somit kann das Bestrahlungsfeld auch bei kleinem T-Stadium groß sein, mit konsekutiv höherer Strahlenbelastung und stärkeren Nebenwirkungen. In mehreren Studien, konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Entwicklung von Dysphagie erhoben werden [47, 59, 74].

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für die Tumorlokalisierung im Oropharynx (Tabelle 14). In anderen Studien hatte ein Befall der Zungenbasis einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Dysphagie [28, 44].

In einer Studie von Caglar et al. [74] wurde die Korrelation zwischen Tumordifferenzierung zu videofluoroskopisch nachgewiesenen Aspiration und Stenosen im Pharynx untersucht. Die Ergebnisse waren nicht signifikant, was in unserem Patientenkollektiv bestätigt wurde (Tabelle 14).

In der univariaten Auswertung zeigte sich, dass durch eine operative Tumorentfernung ein signifikant höheres Risiko für eine künstliche Ernährung über mehr als vier Tage bestand. In der multivariaten Analyse war dieser Faktor nicht signifikant (Tabelle 14 und 29). Das kann daran liegen, dass einerseits nach Tumoroperation weniger Bestrahlungsdosis benötigt wird, was Risikoorgane schon und vor Schluckstörungen bewahrt. Andererseits werden bei einer Operation, Strukturen zerstört, die wichtig für den Schluckvorgang sind, wodurch es vermehrt zu Dysphagie kommt [44, 98].

Cheng et al. [49] fanden in ihrer Studie heraus, dass PEG's häufiger angelegt wurden bei

Patienten mit Tracheostoma, was wir nicht bestätigen konnten (Tabelle 14).

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei einer akzelerierten oder hyperfraktionierten Bestrahlungsplanung mehr akute Nebenwirkungen als bei normofraktionierter Bestrahlung entstehen [99, 100]. Das gesunde Gewebe hat weniger Zeit sich zu regenerieren, wodurch der Schaden bzw. die Mukositis verstärkt wird. Al-Sarraf et al. und Adelstein et al. fanden heraus, dass akzeleriert bestrahlte Patienten eine signifikant höhergradige Mukositis entwickelten als normofraktioniert bestrahlte Patienten [99, 100]. Auch Poulsen et al. [7] und Behide et al. [61] erkannten, dass akzeleriert bestrahlte Patienten signifikant häufiger PEG's erhielten als konventionell bestrahlte. Genau wie Langendijk et al. konnten wir in unserer Studie dieses Ergebnis nicht bestätigen (Tabelle 14) [75]. In unserem Patientenkollektiv erhielten jedoch zu wenige Patienten eine akzelerierte Bestrahlung, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu ziehen.

#### 4.2.5 Ko- Korrelationen der dosimetrischen Risikofaktoren

In unserer Studie zeigte sich, dass die Durchschnittsbestrahlungsdosis fast aller am Schluckakt beteiligten Strukturen einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Schluckstörung hatte. Die Bestrahlungsexposition dieser Strukturen war in unserer Studie hoch ko-korreliert (Tabelle 28, Abbildung 60). Die hohe Ko-Korrelation kann erklären, dass in vielen anderen Studien ebenfalls die Durchschnittsbestrahlungsdosis fast aller am Schluckakt beteiligten Organe einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Schluckstörungen hatte [9, 59, 67, 73, 74]. Die hohe Ko-Korrelation kann ebenfalls erklären warum in verschiedenen Studien unterschiedliche Risikostrukturen als beste Prädiktoren für die Entwicklung von Dysphagie identifiziert wurden, da in der multivariaten Analyse alle hoch ko-korrelierte Faktoren, bis auf einen, ausgeschlossen werden. In keiner uns bekannten Studie wurde die enge Ko-Korrelation der Durchschnittsbestrahlungsdosen der getesteten Risikostrukturen bisher explizit beschrieben.

Dementsprechend könnte im oben beschriebenen Modell (PEG- *Score*) die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“ durch all diese hoch korrelierten Risikostrukturen (Musculus constrictor pharyngis superior, „Pharyngealer Hohlraum“, „Pharynxwand“, „Oropharynxwand“ und „Pharynxhinterwand“) ersetzt werden, ohne dass der „PEG-*Score*“ nennenswert an prädiktivem Wert verlieren würde.

#### 4.3 Diskussion des PEG Scores:

In der multivariaten Analyse aller Faktoren waren die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“, der ECOG *Score* (0 und 1 vs. 2 und 3) und der Faktor „Chemotherapie ja vs. nein“ signifikant (Tabelle 29). Wie oben im Ergebnisteil beschrieben entwickelten wir auf dieser Grundlage einen *Score*, an dem die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung, bzw. einer PEG Anlage abgelesen werden kann (Abbildung 61). In anderen Studien wurden ebenfalls *Scores* entwickelt, welche die Wahrscheinlichkeit einer PEG- Anlage vorhersagen sollen.

In der o.g. Studie von Langendijk et al., auf deren Basis wir die vier künstlichen Risikovolumina entwickelten, wurde ein *Score* erstellt, mit dem die Wahrscheinlichkeit von Dysphagie Anhand der Durchschnittsbestrahlungsdosis des Ringvolumens, vorhergesagt werden kann [42].

In einer weiteren Studie von Langendijk et al. entstand ein *Score*, mit dessen Hilfe man das Risiko einer Dysphagie sechs Monate nach Therapieende voraussagen kann. Es wurden Risikofaktoren identifiziert, denen jeweils unterschiedlich viele Punkte zugeordnet wurden. Anhand der Summe der Punkte des Patienten kann anhand einer Grafik die Wahrscheinlichkeit für Dysphagie Grad zwei bis vier ablesen werden [75].

Mangar et al. ermittelten, dass in ihrem Patientenkollektiv bei Vorliegen eines AJCC Tumorstadium drei bis vier, einem ECOG Status von zwei und drei und einem Nikotinabusus von mehr als 20 Zigaretten pro Tag, das Risiko einer PEG- Anlage über 75 Prozent lag [28].

In einer Untersuchung von Poulsen et al. wurde ein *Score* entwickelt, der die vertikale Bestrahlungsfeldlänge, das Tumorstadium, die Bestrahlungsfractionierung und den ECOG *Score* berücksichtigte [7].

In einer Studie von Christianen et al. wurde ein *Score* entwickelt, der die Wahrscheinlichkeit für eine Dysphagie Grad zwei oder größer, in Abhängigkeit von der Durchschnittsbestrahlungsdosis des M. constrictor pharyngis superior und des supraglottischen Larynx vorhersagt [41].

Die Aussagekraft des PEG *Scores* ist aus verschiedenen Gründen limitiert. Einerseits wurde die Untersuchung an einem relativ kleinen Patientenkollektiv von 101 Patienten durchgeführt. Das Verhältnis von erhobenen Parametern zu Patientenzahl war vergleichsweise hoch. Des Weiteren wurde unsere Untersuchung retrospektiv durchgeführt und unser Patientengut war sehr heterogen. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Erhebung der Chemotherapie. Wir untersuchten lediglich ob der Patient eine Chemotherapie erhalten hatte oder ob er keine Chemotherapie erhalten hatte. Wir differenzierten nicht zwischen einzelnen Chemotherapeutika oder dem Regime. Außerdem wurde in unserer Studie nur die akute Dysphagie während der Strahlentherapie untersucht und nicht, wie in anderen Studien, eine Evaluation der späten Dysphagie sechs Monate nach Therapieende durchgeführt. Es ist deshalb zu diskutieren ob die Daten ausreichen um eine Empfehlung für die Anlage einer prophylaktischen PEG zu geben. In einer Studie von „van der Laan“ wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Entwicklung von akuter Dysphagie und Langzeitdysphagie festgestellt [101]. Eine klinische Anwendung des PEG *Scores* sollte zu diesem Zeitpunkt nur bei einem sehr geringen Risiko im PEG *Score* (unter 20 Prozent) oder sehr hohen Risiko (über 60 Prozent) erfolgen. Um den PEG *Score* insgesamt benutzen zu können sollten die Daten an einem zweiten Patientenkollektiv unabhängig validiert werden.

## **5 Schlussfolgerung**

Die präziseste Vorhersage der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung bei Patienten mit Tumoren im Hals- und Kopfbereich, die mit Radiotherapie behandelt werden, scheint unter Berücksichtigung sowohl klinischer als auch dosimetrischer Faktoren zu gelingen. Die Durchschnittsbestrahlungsdosis des „Oropharyngealen Hohlraumes“ (Oropharynx mit einem ein Zentimeter breiten Randsaum) (Abbildung 3, 4, 12, 14), eine begleitende Chemotherapie und ein ECOG *Score* größer als eins waren unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über mehr als vier Tage. Modelle, in denen entweder nur klinische oder nur dosimetrische Faktoren berücksichtigt wurden, zeigten weniger genaue Prädiktionen. Der von uns entwickelte *Score* kann dabei helfen Patienten zu identifizieren, die

von einer prophylaktischen PEG- Anlage vor Therapiebeginn profitieren würden. Unter Berücksichtigung der drei von uns gefundenen relevanten Parametern qualifizieren sich jedoch fast alle Patienten mit Kopf- und Halstumoren für eine PEG-Anlage, außer Patienten mit einem ECOG *Score* Null und Eins ohne Chemotherapie und einer niedrigen Bestrahlungsdosis des Oropharynx. Folglich wird sich die Indikation für eine prophylaktische PEG Anlage in Zukunft erweitern.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Sankaranarayanan, R., et al., *Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis*. Anticancer Res, 1998. **18**(6B): p. 4779-86.
2. Dimery, I.W. and W.K. Hong, *Overview of combined modality therapies for head and neck cancer*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(2): p. 95-111.
3. Adelstein, D.J., E.H. Tan, and P. Lavertu, *Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy*. Crit Rev Oncol Hematol, 1996. **24**(2): p. 97-116.
4. Russo, G., et al., *Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer*. Oncologist, 2008. **13**(8): p. 886-98.
5. Newman, L.A., et al., *Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(5): p. 589-92.
6. Ang, K.K., et al., *Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 2940-50.
7. Poulsen, M.G., et al., *Predictors of acute grade 4 swallowing toxicity in patients with stages III and IV squamous carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy alone*. Radiother Oncol, 2008. **87**(2): p. 253-9.
8. Chufal, K.S., et al., *Analysis of prognostic variables among patients with locally advanced head and neck cancer treated with late chemo-intensification protocol: impact of nodal density and total tumor volume*. Jpn J Clin Oncol, 2006. **36**(9): p. 537-46.
9. Levendag, P.C., et al., *Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship*. Radiother Oncol, 2007. **85**(1): p. 64-73.
10. Lavertu, P., et al., *Aggressive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer: an 8-year single-institution experience*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **125**(2): p. 142-8.
11. Calais, G., et al., *Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(24): p. 2081-6.
12. Brizel, D.M., et al., *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 1998. **338**(25): p. 1798-804.
13. Brookes, G.B., *Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1985. **93**(1): p. 69-74.
14. Goodwin, W.J., Jr. and J. Torres, *The value of the prognostic nutritional index in the management of patients with advanced carcinoma of the head and neck*. Head Neck Surg, 1984. **6**(5): p. 932-7.
15. Duncan, W., et al., *Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer*. Radiother Oncol, 1996. **41**(3): p. 203-7.
16. Robertson, A.G., et al., *Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: a linear quadratic analysis*. Radiother Oncol, 1998. **48**(2): p. 165-73.
17. Bettany, G.E. and J. Powell-Tuck, *Malnutrition: incidence, diagnosis, causes, effects and indications for nutritional support*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995. **7**(6): p. 494-500.
18. Pirlich, M., et al., *Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease*. Dig Dis, 2003. **21**(3): p. 245-51.
19. Bese, N.S., J. Hendry, and B. Jeremic, *Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(3): p. 654-61.
20. Pajak, T.F., et al., *Elapsed treatment days--a critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG report*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**(1): p. 13-20.
21. Wang, C.C. and J.T. Efid, *Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma*

- of the larynx? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **29**(4): p. 657-60.
22. Scolapio, J.S., et al., *Prophylactic placement of gastrostomy feeding tubes before radiotherapy in patients with head and neck cancer: is it worthwhile?* *J Clin Gastroenterol*, 2001. **33**(3): p. 215-7.
  23. Lee, J.H., et al., *Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. **124**(8): p. 871-5.
  24. Tyldesley, S., et al., *The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **36**(5): p. 1205-9.
  25. Beaver, M.E., et al., *Predictors of weight loss during radiation therapy.* *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001. **125**(6): p. 645-8.
  26. Dimulescu, I.I., et al., *Characterization of RNA in Cytologic Samples Preserved in a Methanol-Based Collection Solution.* *Mol Diagn*, 1998. **3**(2): p. 67-71.
  27. Takwoingi, Y.M. and J.H. Dews, *A simple technique for nasogastric feeding tube insertion.* *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005. **262**(5): p. 423-5.
  28. Mangar, S., et al., *Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review.* *Radiother Oncol*, 2006. **78**(2): p. 152-8.
  29. Baredes, S., D. Behin, and E. Deitch, *Percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer.* *Ear Nose Throat J*, 2004. **83**(6): p. 417-9.
  30. Gauderer, M.W., J.L. Ponsky, and R.J. Izant, Jr., *Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique.* *J Pediatr Surg*, 1980. **15**(6): p. 872-5.
  31. Nguyen, N.P., et al., *Safety and effectiveness of prophylactic gastrostomy tubes for head and neck cancer patients undergoing chemoradiation.* *Surg Oncol*, 2006. **15**(4): p. 199-203.
  32. Zuercher, B.F., P. Grosjean, and P. Monnier, *Percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients: indications, techniques, complications and results.* *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010.
  33. Stayner, J.L., et al., *Feeding tube placement: errors and complications.* *Nutr Clin Pract*, 2012. **27**(6): p. 738-48.
  34. Vijayakrishnan, R., D. Adhikari, and C.P. Anand, *Recurrent tense pneumoperitoneum due to air influx via abdominal wall stoma of a PEG tube.* *World J Radiol*, 2010. **2**(7): p. 280-2.
  35. Teichgraber, U.K., et al., *Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems.* *Eur Radiol*, 2011.
  36. Sakamoto, N., et al., *Ultrasound-Guided Radiological Placement of Central Venous Port via the Subclavian Vein: A Retrospective Analysis of 500 Cases at a Single Institute.* *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010.
  37. Cavanna, L., et al., *Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: a prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations.* *World J Surg Oncol*, 2010. **8**: p. 91.
  38. Groos, S., G. Hunefeld, and L. Luciano, *Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa.* *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1996. **28**(1): p. 61-74.
  39. Pironi, L., et al., *Morphologic and cytoproliferative patterns of duodenal mucosa in two patients after long-term total parenteral nutrition: changes with oral refeeding and relation to intestinal resection.* *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1994. **18**(4): p. 351-4.
  40. Jeejeebhoy, K.N., *Total parenteral nutrition: potion or poison?* *Am J Clin Nutr*, 2001. **74**(2): p. 160-3.
  41. Christianen, M.E., et al., *Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study.* *Radiother Oncol*, 2012. **105**(1): p. 107-14.
  42. P Doornaert, B.J.S., D.H.F. Rietveld, C.R. Leemans, J.A. Langendijk, *The mean radiation dose in pharyngeal structures is a strong predictor of acute and persistent swallowing dysfunction and quality of life in head and neck radiotherapy.* 49<sup>th</sup> Annual ASTRO Meeting, 2007.
  43. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
  44. Schweinfurth, J.M., G.N. Boger, and P.J. Feustel, *Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients.* *Head Neck*, 2001. **23**(5): p. 376-82.
  45. Mekhail, T.M., et al., *Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube?* *Cancer*, 2001. **91**(9): p. 1785-90.
  46. Clavel, S., et al., *Enteral Feeding During Chemoradiotherapy for Advanced Head-and-Neck Cancer: A Single-Institution Experience Using a Reactive Approach.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
  47. Gardine, R.L., et al., *Predicting the need for prolonged enteral supplementation in the patient with head*

- and neck cancer. *Am J Surg*, 1988. **156**(1): p. 63-5.
48. Konski, A.A., et al., *Disadvantage of men living alone participating in Radiation Therapy Oncology Group head and neck trials*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(25): p. 4177-83.
  49. Cheng, S.S., et al., *Variables associated with feeding tube placement in head and neck cancer*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. **132**(6): p. 655-61.
  50. Sonis, S.T., *Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients*. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2010. **4**(1): p. 26-30.
  51. Piquet, M.A., et al., *Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy*. *Support Care Cancer*, 2002. **10**(6): p. 502-4.
  52. Clavel, S., et al., *The role of computed tomography in the management of the neck after chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(2): p. 567-73.
  53. Munshi, A., et al., *Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it?* *Nutr Cancer*, 2003. **47**(2): p. 136-40.
  54. Mills, E., et al., *Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Med*, 2011. **124**(2): p. 144-154 e8.
  55. Campos, A.C., M. Butters, and M.M. Meguid, *Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients*. *Head Neck*, 1990. **12**(2): p. 137-42.
  56. Murray, K.A. and L.A. Brzozowski, *Swallowing in patients with tracheotomies*. *AACN Clin Issues*, 1998. **9**(3): p. 416-26; quiz 456-8.
  57. Adelstein, D.J., et al., *Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer With hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(5): p. 1405-10.
  58. Calais, G., et al., *[Stage III and IV cancers of the oropharynx: results of a randomized study of Gortec comparing radiotherapy alone with concomitant chemotherapy]*. *Bull Cancer*, 2000. **87 Spec No**: p. 48-53.
  59. Jensen, K., K. Lambertsen, and C. Grau, *Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters*. *Radiother Oncol*, 2007. **85**(1): p. 74-82.
  60. Dragovic, J., et al., *Accelerated fractionation radiotherapy and concomitant chemotherapy in patients with stage IV inoperable head and neck cancer*. *Cancer*, 1995. **76**(9): p. 1655-61.
  61. Bhide, S.A., et al., *Characteristics of response of oral and pharyngeal mucosa in patients receiving chemo-IMRT for head and neck cancer using hypofractionated accelerated radiotherapy*. *Radiother Oncol*, 2010. **97**(1): p. 86-91.
  62. Caudell, J.J., et al., *Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(2): p. 403-9.
  63. Teguh, D.N., et al., *Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(4): p. 1119-27.
  64. Donaldson, S.S., *Nutritional consequences of radiotherapy*. *Cancer Res*, 1977. **37**(7 Pt 2): p. 2407-13.
  65. Litton, W.B. and J.R. Leonard, *Aspiration after partial laryngectomy: cineradiographic studies*. *Laryngoscope*, 1969. **79**(5): p. 887-908.
  66. Lazarus, C.L., et al., *Swallow recovery in an oral cancer patient following surgery, radiotherapy, and hyperthermia*. *Head Neck*, 1994. **16**(3): p. 259-65.
  67. Eisbruch, A., et al., *Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(5): p. 1425-39.
  68. Horiot, J.C., et al., *Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy*. *Radiother Oncol*, 1992. **25**(4): p. 231-41.
  69. Fietkau, R., et al., *[Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors]*. *Strahlenther Onkol*, 1991. **167**(12): p. 693-700.
  70. V. G. Budach, M.S., W. Budach, M. Baumann, D. Geismar, G. Grabenbauer, I. Lammert, K. Jahnke, P. Wust and K.-D. Wernecke, *Accelerated hyperfractionated chemoradiation (C-HART) plus 5-FU/MMC is superior to HART for inoperable locally advanced head and neck cancer. Final results of the German ARO 95-06 Multicentre Trial*, in *ournal of Clinical Oncology*. 2004.
  71. Matuschek, C., et al., *Feasibility of 6-month maintenance cetuximab after adjuvant concurrent*

- chemoradiation plus cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Strahlenther Onkol*, 2013. **189**(8): p. 625-31.
72. Forastiere, A.A., et al., *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(22): p. 2091-8.
  73. Feng, F.Y., et al., *Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **68**(5): p. 1289-98.
  74. Caglar, H.B., et al., *Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(4): p. 1110-8.
  75. Langendijk, J.A., et al., *A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer*. *Radiother Oncol*, 2009. **90**(2): p. 189-95.
  76. McLaughlin, B.T., et al., *Management of patients treated with chemoradiotherapy for head and neck cancer without prophylactic feeding tubes: the University of Pittsburgh experience*. *Laryngoscope*, 2010. **120**(1): p. 71-5.
  77. Bhide, S.A., et al., *Correlation between dose to the pharyngeal constrictors and patient quality of life and late dysphagia following chemo-IMRT for head and neck cancer*. *Radiother Oncol*, 2009. **93**(3): p. 539-44.
  78. Dirix, P., et al., *Dysphagia after chemoradiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **75**(2): p. 385-92.
  79. Brouwer, C.L., et al., *The effects of computed tomography image characteristics and knot spacing on the spatial accuracy of B-spline deformable image registration in the head and neck geometry*. *Radiat Oncol*, 2014. **9**: p. 169.
  80. Michael Schünke, E.S., Udo Schulte, Markus Voll, Karl Wsker, ed. *Prometeus Lernetlas der Anatomie Hals und Innere Organe*. 2005 ed. Prometeus Lernetlas der Anatomie Hals und Innere Organe. Vol. 1. 2005, Georg Tieme Verlag KG: Stuttgart. 371.
  81. Donaldson, S.S. and R.A. Lenon, *Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy*. *Cancer*, 1979. **43**(5 Suppl): p. 2036-52.
  82. Mittal, B.B., et al., *Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **57**(5): p. 1219-30.
  83. Tarnawski, R., et al., *How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(1): p. 229-36.
  84. Bliss, D.Z., et al., *Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding*. *Ann Intern Med*, 1998. **129**(12): p. 1012-9.
  85. Riera, L., et al., *Percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2002. **64**(1): p. 32-4.
  86. Kulbersh, B.D., et al., *Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life*. *Laryngoscope*, 2006. **116**(6): p. 883-6.
  87. Brookes, G.B., *Nutritional status in head and neck cancer: observations and implications*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1983. **8**(3): p. 211-20.
  88. Wopken, K., et al., *Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer*. *Radiother Oncol*, 2014. **113**(1): p. 95-101.
  89. Brouwer, C.L., et al., *Differences in delineation guidelines for head and neck cancer result in inconsistent reported dose and corresponding NTCP*. *Radiother Oncol*, 2014. **111**(1): p. 148-52.
  90. Eisbruch, A., et al., *Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(2 Suppl): p. S40-2.
  91. Christianen, M.E., et al., *Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach*. *Radiother Oncol*, 2016. **118**(2): p. 298-303.
  92. Mullen, J.L., et al., *Implications of malnutrition in the surgical patient*. *Arch Surg*, 1979. **114**(2): p. 121-5.
  93. Pauloski, B.R., et al., *Relationship between swallow motility disorders on videofluorography and oral intake in patients treated for head and neck cancer with radiotherapy with or without chemotherapy*. *Head Neck*, 2006. **28**(12): p. 1069-76.
  94. Eisbruch, A., et al., *Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 695-704.

95. Maes, A., et al., *Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy*. *Radiother Oncol*, 2002. **63**(2): p. 203-11.
96. van den Broek, G.B., et al., *Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma*. *Cancer*, 2004. **101**(8): p. 1809-17.
97. Rugg, T., M.I. Saunders, and S. Dische, *Smoking and mucosal reactions to radiotherapy*. *Br J Radiol*, 1990. **63**(751): p. 554-6.
98. Aguilar, N.V., M.L. Olson, and D.P. Shedd, *Rehabilitation of deglutition problems in patients with head and neck cancer*. *Am J Surg*, 1979. **138**(4): p. 501-7.
99. Adelstein, D.J., et al., *A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results*. *Head Neck*, 1997. **19**(7): p. 567-75.
100. Al-Sarraf, M., et al., *Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG Study*. *Cancer*, 1987. **59**(2): p. 259-65.
101. van der Laan, H.P., et al., *Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia*. *Radiother Oncol*, 2015. **115**(1): p. 56-62.

## 7 Danksagung

Ich bedanke mich für die Hilfe bei der Methodik, der Auswertung und der Interpretation der Ergebnisse sowie für die Überlassung des Themas durch Herrn Prof. Budach, für die Betreuung bei der Durchführung der Doktorarbeit durch Frau Dr. med. Christiane Matuschek, Herrn Dr. med. Michael Daum-Marzian, Herrn Prof. Edwin Bölke, für die Beratung bei der Datenanalyse und Interpretation der Ergebnisse durch Herrn Kai Kammers sowie für die Beratung bei der Niederschrift der Doktorarbeit bei meinen Eltern Cornelia und Friedhelm Geigis und Sebastian Jongen.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: „Pharyngealer Hohlraum“ 1 .....	14
Abb. 2: „Pharyngealer Hohlraum“ 2 und „Oropharyngealer Hohlraum“ 1 .....	14
Abb. 3: „Pharyngealer Hohlraum“ und „Oropharyngealer Hohlraum“ 1 .....	14
Abb. 4: „Pharyngealer Hohlraum“ und „Oropharyngealer Hohlraum“ 2 .....	14
Abb. 5: „Pharynxwand“ .....	15
Abb. 6: „Pharynxwand“ und „Oropharynxwand“ 1 .....	15
Abb. 7: „Pharynxwand“ und „Oropharynxwand“ 2 .....	15
Abb. 8: „Pharynxwand“ und „Oropharynxwand“ 3 .....	15
Abb. 9: „Pharyngealer Hohlraum“ in 3D.....	15
Abb. 10: „Pharynxwand“ in 3D.....	15
Abb. 11: „Oropharynxwand“ in 3D.....	16
Abb. 12: „Oropharyngealer Hohlraum“ in 3D .....	16
Abb. 13: „Oropharynxwand“ in 3D schräg .....	16
Abb. 14: „Pharyngealer Hohlraum“ und „Oropharyngealer Hohlraum“ sagittal .....	16
Abb. 15: „Pharynxwand“ in 3D schräg .....	17
Abb. 16: M. constrictor pharyngis superior 1 .....	18
Abb. 17: M. constrictor pharyngis superior 2 .....	18
Abb. 18: M. constrictor pharyngis superior 3 .....	18
Abb. 19: M. constrictor pharyngis superior in 3D von ventral .....	18
Abb. 20: M. constrictor pharyngis superior in 3D von lateral .....	18
Abb. 21: „Pharynxhinterwand“ 1 .....	19
Abb. 22: „Pharynxhinterwand“ 2 .....	19
Abb. 23: Maxilläre Gingivaskleimhaut.....	20

Abb. 24: Mandibuläre Gingivaschleimhaut.....	20
Abb. 25: Mundhöhle 1.....	21
Abb. 26: Mundhöhle 2.....	21
Abb. 27: Mundhöhle 3.....	21
Abb. 28: Mundhöhle in 3D.....	21
Abb. 29: Nasopharynx 1.....	22
Abb. 30: Nasopharynx 2.....	22
Abb. 31: Nasopharynx 3.....	22
Abb. 32: Larynx 1.....	23
Abb. 33: Larynx 2.....	23
Abb. 34: Streudiagramm „Pharynxhinterwand“.....	24
Abb. 35: Streudiagramm „Pharynxhinterwand“ und Larynx.....	25
Abb. 36: Streudiagramm Larynx.....	25
Abb. 37: Streudiagramm Larynx und Nasopharynx.....	26
Abb. 38: Streudiagramm Nasopharynx 1.....	26
Abb. 39: Streudiagramm Nasopharynx 2.....	27
Abb. 40: Streudiagramm Mundhöhle 1.....	27
Abb. 41: Streudiagramm: Mundhöhle 2.....	28
Abb. 42: Streudiagramm Mundhöhle und Glandula Parotis rechts.....	28
Abb. 43: Streudiagramm Parotis rechts und links.....	29
Abb. 44: Streudiagramm Parotis links.....	29
Abb. 45: Streudiagramm Parotis gesamt.....	30
Abb. 46: Streudiagramm Parotis gesamt und Glandula submandibularis rechts.....	30
Abb. 47: Streudiagramm Glandula submandibularis rechts und links.....	31
Abb. 48: Streudiagramm Glandula submandibularis links.....	31
Abb. 49: Streudiagramm Glandula submandibularis links und bds.....	32
Abb. 50: Streudiagramm Glandula submandibularis bsd. und Gingivaschleimhaut.....	32
Abb. 51: Streudiagramm maxilläre Gingivaschleimhaut.....	33
Abb. 52: Streudiagramm maxilläre und mandibuläre Gingivaschleimhaut.....	33
Abb. 53: Streudiagramm Gingivaschleimhaut unten.....	34
Abb. 54: Streudiagramm Gingivaschleimhaut und M. constrictor pharyngis superior (hier „ <i>Superior pharyngeal constrictor</i> “ ).....	34
Abb. 55: Streudiagramm M. constrictor pharyngis superior (hier „ <i>Superior pharyngeal constrictor</i> “) und „Pharyngealer Hohlraum“ (hier „ <i>Vola Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx</i> “ ).....	35
Abb. 56: Streudiagramm „Pharyngealer Hohlraum“ (hier „ <i>Vola Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx</i> “) und „Pharynxwand“ (hier „ <i>Volb Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx ohne Lumen</i> “ ).....	35
Abb. 57: Streudiagramm „Pharynxwand“ (hier „ <i>Volb Pharyngeal lumen + 1cm margin mit Nasopharynx ohne Lumen</i> “) und „Oropharyngealer Hohlraum“ (hier „ <i>Volc Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx</i> “ ).....	36
Abb. 58: Streudiagramm „Oropharyngealer Hohlraum“ (hier „ <i>Volc Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx</i> “) und „Oropharynxwand“ (hier „ <i>Vold Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx ohne Lumen</i> “ ).....	36
Abb. 59: Streudiagramm „Oropharynxwand“ (hier „ <i>Vold Pharyngeal lumen + 1cm margin ohne Nasopharynx ohne Lumen</i> “) und Gingivaschleimhaut.....	37
Abb. 60: Korrelation der Dosisvariablen welche in die multivariate Analyse eingehen (Die X- und Y- Achse repräsentieren die Durchschnittsdosen, außer bei Histogrammen in denen die Y-Achse die Fallnummer der bestimmten Dosis bezeichnet. Die Punkte repräsentieren die Originaldaten eines jeden Falles. Die elliptischen Linien stellen das 95% Konfidenzintervall dar. Alle Variablen waren signifikant korreliert ( $p < 0,001$ ).....	46
Abb. 61: PEG- <i>Score</i> ( <i>Score</i> um die Wahrscheinlichkeit für eine künstliche Ernährung zu schätzen) Variablen: „Oropharyngealer Hohlraum“: P-Wert: 0,006; ECOG: 0-1 vs. 2-3: P-Wert: 0,039; Chemotherapie ja vs. nein: P-Wert: 0,044.....	48

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ECOG Score.....	4
Tabelle 2: Patientencharakteristika.....	12
Tabelle 3: Begrenzungen der vier artifiziellen, am Schluckvorgang beteiligten Risikovolumina.....	14
Tabelle 4: Begrenzung M. constrictor pharyngis superior.....	17
Tabelle 5: Begrenzung Hinterwand des M. constrictor pharyngis superior.....	19

Tabelle 6: Begrenzung der maxillären und mandubulären Gingivaschleimhaut .....	19
Tabelle 7: Begrenzung der Mundhöhle.....	20
Tabelle 8: Begrenzung des Nasopharynx .....	22
Tabelle 9: Larynxgrenzen.....	23
Tabelle 10: Durchschnittsbestrahlungsdosen der Risikostrukturen 1 .....	24
Tabelle 11: Durchschnittsbestrahlungsdosen der Risikostrukturen 2 .....	24
Tabelle 12: Re- Kategorisierung des T-Stadiums .....	37
Tabelle 13: Re-Kategorisierung des AJCC Stadiums .....	38
Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Analyse der klinischen Variablen.....	40
Tabelle 15: Univariate Analyse der maxillären und mandibulären Gingivaschleimhaut .....	40
Tabelle 16: Univariate Analyse der Mundhöhle .....	41
Tabelle 17: Univariate Analyse des M. constrictor pharyngis superior .....	41
Tabelle 18: Univariate Analyse der „Pharynxhinterwand“ .....	41
Tabelle 19: Univariate Analyse von „Pharyngealer Hohlraum“ .....	42
Tabelle 20: Univariate Analyse von „Pharynxwand“ .....	42
Tabelle 21: Univariate Analyse von „Oropharyngealer Hohlraum“ .....	42
Tabelle 22: Univariate Analyse von „Oropharynxwand“ .....	42
Tabelle 23: Univariate Analyse Nasopharynx .....	43
Tabelle 24: Univariate Analyse Larynx .....	43
Tabelle 25: Univariate Analyse Glandulae submandibulares .....	43
Tabelle 26: Univariate Analyse Glandulae parotideae.....	44
Tabelle 27: Variablen, die in die multivariaten Analyse eingingen.....	45
Tabelle 28: Bestimmtheitsmaß (R <sup>2</sup> ) zwischen den dosimetrischen Variablen der multivariaten Analyse .....	45
Tabelle 29: Signifikante Variablen der multivariaten Analyse.....	46

**Eidesstattliche Versicherung:**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

04.11.2016, Caroline Geigis

Unterschrift