

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach

**Beurteilung des prädiktiven und präventiven Potentials von
Risikostrukturen bei der Entstehung akuter Mukositis und
Dysphagie unter multimodaler Therapie**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Henning Jordan
2019

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Martin Wagenmann

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Matuschek, C., Bolke, E., Geigis, C., Kammers, K., Ganswindt, U.,
Scheckenbach, K., Gripp, S., Simiantonakis, J., Hoffmann, T. K., Greve, J.,
Gerber, P. A., Orth, K., Roeder, H., Hautmann, M. G., Budach, W. (2016)
Influence of dosimetric and clinical criteria on the requirement of artificial nutrition
during radiotherapy of head and neck cancer patients (74)
Radiotherapy and Oncology, Volume 120, Seiten 28-35
DOI: 10.1016/j.radonc.2016.05.017
ISSN: 0167-8140

Zusammenfassung

Hintergrund: Mukositis (MU) und Dysphagie (DYS) sind typische Therapiekomplicationen von Radiotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich. Das Auftreten von MU und DYS unter einem multimodalen Therapieregime aus Operation, Radiotherapie, konkomitierender Chemotherapie einschließlich monoklonaler Antikörpertherapie ist unvollkommen beschrieben. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Energiedosis innerhalb von Risikostrukturen (OAR) und Radiotherapie-induzierter MU und DYS sind bekannt. Eine zuverlässige Vorhersage und Prävention von MU und DYS ist derzeit jedoch nicht möglich. Zielführend könnte einerseits die Identifikation priorisierter OARs sein. Andererseits muss ein problembezogener Mangel an Dosis-Wirkungsbeziehungen aufgearbeitet werden.

Ziele: Diese Arbeit beschreibt zunächst die Prävalenz, den Schweregrad und den zeitlichen Verlauf akuter Therapiekomplicationen unter adjuvanter Radiochemotherapie und Cetuximab-Gabe. Anschließend soll das prädiktive und präventive Potential patientenspezifischer klinischer Parameter und vorrangig dosimetrischer Parameter von OARs bei der Entstehung von akuter schwerer MU/DYS beurteilt werden. Außerdem unternimmt die Studie den Versuch Dosis-Volumen-Beschränkungen von OARs im Kopf-Hals-Bereich weiterzuentwickeln.

Methodik: Die Studienpopulation war das homogene Patientenkollektiv (n=83) der multizentrischen ACCRA-Studie (**A**djuvant **C**etuximab + **C**hemor**adi**ation in Head and Neck Cancer). Die adjuvante Radiotherapie (Integrierte Boost-IMRT-Technik, Gesamtdosis von 61,6 Gy) mit begleitender medikamentöser Therapie (Cisplatin und 5-FU an Tag 1-5 und 29-33, 6 Monate Cetuximab-Erhaltungstherapie) erfolgte im Zeitraum von Q2/08 bis Q3/12. Der Schweregrad akuter Therapiekomplicationen wurde mittels CTCAE v3.0 festgehalten. In der Software Oncentra Masterplan erfolgte eine Re-Konturierung von jeweils 30 OARs in die originalen CT-Bestrahlungspläne der Patienten. Die Radiotherapie konnte somit retrospektiv nachsimuliert werden und die erwartete Dosis in OARs anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen bestimmt werden. Eine univariate und multivariate Analyse (UVA, MVA) der Risikofaktoren erfolgte als binär logistische Regressionsanalyse in SPSS v22.

Ergebnisse: 40,8% der Patienten entwickelten DYS^{°3/4} und 37,8% akute MU^{°3/4}. Mit Hilfe von klinischen Parametern konnte das Auftreten akuter MU^{°3/4} und DYS^{°3/4} nicht vorausgesagt werden. In der UVA zeigten sich multiple statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen untersuchten OARs und den beiden Endpunkten akute MU^{°3/4} und DYS^{°3/4}. In der MVA war die V50 [%] von Gesamt_PCM_1cm die einzig verbliebene Variable mit prädiktiver Qualität (AUC= 0,778) akuter DYS^{°3/4} (p=0,023). Für MU^{°3/4} ergab sich in der MVA ein dreifaktorielles prädiktives Modell (Gesamttrefferquote = 83%) aus V40 [ml] von Gingivaschleimhaut_gesamt, V50 [%] von Inferior_PCM und der Durchschnittsdosis von Submandibularis_rechts (SMG).

Schlussfolgerung: Unter der Studienmedikation war kein Anstieg der Prävalenz und des Schweregrades akuter MU^{°3/4} und DYS^{°3/4} gegenüber dem Erwartungswert zu beobachten. SMG-schonende Radiotherapie könnte über die Reduktion von Xerostomie auch das Auftreten von akuter MU^{°3/4} reduzieren. Pharyngeale und gingivale OARs bieten Möglichkeiten zur Schleimhaut-schonenden Radiotherapie. Die V50 von Gesamt_PCM_1cm eignet sich als prädiktive dosimetrische Variable akuter DYS^{°3/4}.

Summary

Background: Mucositis (MU) and dysphagia (DYS) are typical complications of radiotherapy in treatment of patients with epithelial head-and-neck-tumor. The appearance of MU and DYS under treatment with a multimodal regime of surgery, radiotherapy and concomitant chemotherapy including a monoclonal antibody therapy has not been described sufficiently till date. Some correlations between dose within organs at risk (OAR) and radiotherapy-induced MU and DYS are known. However, a precise prediction and prevention of MU and DYS isn't currently possible. Partly, this is due to a lack of dose-effect-relationships. Besides, a useful approach could be the identification of prioritized OARs.

Purpose/Objectives: On the one hand, this study describes the prevalence, the severity and the duration of acute complications under treatment with adjuvant radiochemotherapy and Cetuximab. On the other hand, the predictive and preventive potential of patient-specific clinical parameters and prior dosimetric parameters of OARs and their contribution to the appearance of acute, severe MU/DYS is evaluated. Moreover, this study purposes to extend the knowledge of dose-volume-limitations of OARs in the head and neck area.

Material/Methods: The homogenous population (n=83) of the study consists of the multicenter-study "ACCRA" (adjuvant cetuximab + chemoradiation in head and neck cancer). The adjuvant radiotherapy (integrated boost-IMRT, total dose of 61,6 Gy) with concomitant chemotherapy (cisplatin and 5-FU day 1-5 und day 29-33, 6 months of cetuximab as maintenance) was given in the period of Q2/08 to Q3/12. The severity of acute complications of the applied therapy was recorded by CTCAE v3.0. A re-contouring of 30 OARs for each case was done with the help of the software "Oncentra Masterplan" by using original plans of radiation. Hence, the radiotherapy could be simulated retrospectively again. The expected dose within OARs could be determined based on dose-volume-histograms. Binary-logistic regressions were used for univariate and multivariate analysis (UVA, MVA) of the risk factors (SPSS v22).

Results: 40,8% of the population developed DYS^{3/4} and 37,8% acute MU^{3/4}. The appearance of acute MU^{3/4} and DYS^{3/4} couldn't be anticipated by considering only clinical parameters. In the UVA, multiple dose-effect-relationships of examined OARs were statistically significant to the endpoints MU^{3/4} and DYS^{3/4}. In the MVA, V50 [%] of *Gesamt_PCM_1cm* (volume of the whole pharyngeal constrictor muscle with one centimeter margin) was the only variable with a predictive quality (AUC= 0,778) of acute DYS^{3/4} (p=0,023). A three-factorial predictive model (total hit rate = 83%) including V40 [ml] of *Gingivaschleimhaut_gesamt* (volume which presents the whole gingival tissue), V50 [%] of *Inferior_PCM* (volume of the inferior constrictor muscle) and mean dose of *Submandibularis_rechts* (volume of the right submandibular gland) was designed for MU^{3/4}.

Conclusion: In comparison to the expected values, an increasing prevalence and severity of acute MU^{3/4} and DYS^{3/4} couldn't be noted under the multimodal therapy. Submandibularis-sparing radiotherapy could reduce MU^{3/4} by concurrently reducing xerostomia. Pharyngeal and gingival OARs offer opportunities to mucosa-sparing radiotherapy. The V50 of *Gesamt_PCM_1cm* is a suitable dosimetric variable to predict acute DYS^{3/4}.

Abkürzungen

3DCRT	3D-konformale Radiotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
ACCRA	Adjuvant Cetuximab + Chemoradiation in Head and Neck Cancer
AE	Adverse Event
AJCC	American Joint Committee of Cancer
AV	Abhängige Variable
BMI	Body Mass Index
BOT	Base of tongue
C-R-kCh	Operation + postoperative Radiotherapie + konkomitierende Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EGFR	Epidermaler-Growth-Factor-Rezeptor
EORTC	European Organization Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
HN-SCC	Head and neck squamous cell cancer
IMRT	Intensitätsmodulierende Radiotherapie
IPCM	Musculus constrictor pharyngis inferior
KKS	Koordinierungszentrum für klinische Studien
KI	Konfidenzintervall
kSMG	kontralaterale Glandula submandibularis
M.	Musculus
mAk	monoklonale Antikörpertherapie
MD	Mean dose (Durchschnittsdosis)
MDADI	M.D. Anderson Dysphagia Inventory
MPCM	Musculus constrictor pharyngis medius
MRT	Magnetresonanztomographie
MVA	Multivariate Analyse
NCI	National Cancer Institute
OAR	Organ at risk
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
PCM	Musculus constrictor pharyngis
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PSS-HN	The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer
PTV	Planning target volume
R-kCh	Radiotherapie + konkomitierende Chemotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SMG	Glandula submandibularis
SPCM	Musculus constrictor pharyngis superior
TDRS	Total Dysphagia Risk Score
UICC	Union internationale contre le cancer
UV	Unabhängige Variable
UVA	Univariate Analyse
VMAT	Volumenmodulierende Radiotherapie
V_D	Partialvolumen
\bar{x}	Mittelwert

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Mukositis	3
1.2 Dysphagie	4
1.3 Radiotherapie und <i>Organs at risk</i> bei HN-SCC	6
2 Ziele der Arbeit	8
3 Material und Methoden	10
3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	10
3.1.1 Datenverarbeitung	10
3.2 Kategorisierung der Risikofaktoren	13
3.2.1 Klinische Parameter	13
3.2.2 Dosimetrische Parameter der OARs	15
3.2.2.1 Software	15
3.2.2.2 Dosis-Volumen-Histogramm	16
3.3 Konturierungsvorgaben der OARs	18
3.3.1 OARs des Zahnfleisches	18
3.3.2 OARs der Speicheldrüsen	19
3.3.3 OARs des Mundraumes	20
3.3.4 OARs des Rachens	22
3.3.5 OARs der Speiseröhre	28
3.3.6 OARs des Kehlkopfes	29
3.3.7 Geometrische OARs	31
3.4 Datenerhebung akuter Adverse Events	35
3.5 Statistische Methode und Datenverarbeitung	36
3.5.1 Univariate Analyse	36
3.5.2 Multivariate Analyse	36
3.5.3 ROC-Kurven	37
4 Ergebnisse	38
4.1 Patientencharakteristika	38
4.1.1 Dropouts	39
4.2. Chemotherapie	40
4.3 Radiotherapie	41
4.4 Prävalenz, Schweregrad und zeitlicher Verlauf der AEs	42
4.4.1 Dsyphagien	42
4.4.2 Mukositis	44
4.4.3 Sonstige akute Adverse Events	46
4.4.4 Xerostomie	47
4.5. Univariate Analyse	48
4.5.1 Auswertung der klinischen Parameter	48
4.5.2 Auswertung der dosimetrischen Parameter	50

4.5.2 Multivariate Analyse der dosimetrischen Daten	52
5 Diskussion	58
5.1 Diskussion der Methodik	58
5.2 Andere Einflussfaktoren auf AEs	60
5.2.1 Chemotherapie	60
5.2.2 Operation	61
5.2.3 Genetischer Hintergrund	62
5.3 Diskussion der Ergebnisse	63
5.3.1 Klinische Parameter	63
5.3.2 Diskussion zum Endpunkt Dysphagie	64
5.3.3 Diskussion zum Endpunkt Mukositis	69
5.4 Beurteilung des präventiven Potentials	75
5.4.1 Präventives Potential sonstiger Maßnahmen	76
5.4.2 Präventives Potential der Radiotherapie	77
6 Schlussfolgerungen	79
7 Quellenverzeichnis	81
8 Anhang	96

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schweregradeinteilung von Mukositis nach CTCAE v3.0	2
Abb. 2: Schweregradeinteilung von Dysphagie nach CTCAE v3.0	2
Abb. 3: Schweregradeinteilung von Xerostomie nach CTCAE v3.0	3
Abb. 4: Studiendesign der ACCRA-Studie	11
Abb. 5: Rekonstruiertes Dosis-Volumen-Histogramm eines ACCRA-Patienten	17
Abb. 6: Gingivaschleimhaut_oben	18
Abb. 7: Gingivaschleimhaut_unten	19
Abb. 8: Gingivaschleimhaut_gesamt	19
Abb. 9: Parotis_li/re und Submandibularis_li/re	20
Abb. 10: Mundhöhle	21
Abb. 11: Mandibula	21
Abb. 12: Base of tongue	22
Abb. 13: Nasopharynx	23
Abb. 14: Oropharynx	23
Abb. 15: Oropharynx_1cm	24
Abb. 16: Superior_PCM	24
Abb. 17: Middle_PCM	25
Abb. 18: Inferior_PCM	26
Abb. 19: Cricopharyngeus	26
Abb. 20: Gesamt_PCM	27
Abb. 21: Gesamt_PCM_1cm	27
Abb. 22: Oesophagus	28
Abb. 23: Oesophagus_inlet_muscles und Oesophagus_cervical	29
Abb. 24: Larynx	30
Abb. 25: Supraglottic_Larynx	30
Abb. 26: Glottic_Larynx	31
Abb. 27: Pharynxlumen	32
Abb. 28: Pharyngeal_zylinder	32
Abb. 29: Pharyngeal_ring	33
Abb. 30: Oropharyngeal_zylinder	33
Abb. 31: Oropharyngeal_ring	34
Abb. 32: Oral_funnel	34
Abb. 33: Durchschnittsdosen der OARs	42
Abb. 34: Prävalenz von akuter Dysphagie im ACCRA-Kollektiv	43
Abb. 35: Dysphagie - Zeitlicher Verlauf unter ACCRA-Patienten	44
Abb. 36: Prävalenz von akuter Mukositis im ACCRA-Kollektiv	45
Abb. 37: Mukositis - Zeitlicher Verlauf unter ACCRA-Patienten i	46
Abb. 38: Xerostomie - Zeitlicher Verlauf unter ACCRA-Patienten	48
Abb. 39: ROC-Kurve - Gesamt_PCM_1cm_V50 und Dysphagie ^{°3/4}	53
Abb. 40: Gesamt_PCM_1cm_V50 und Wahrscheinlichkeit von Dysphagie ^{°3/4}	53
Abb. 41: Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 und Wahrscheinlichkeit von Mukostis ^{°3/4}	55
Abb. 42: Inferior_PCM_V50 und Wahrscheinlichkeit von Mukostis ^{°3/4}	55
Abb. 43: Submandibularis_rechts_MD und Wahrscheinlichkeit von Mukostis ^{°3/4}	56
Abb. 44: ROC-Kurven - Dosimetrische Parameter aus der MVA und Mukositis ^{°3/4}	56
Abb. 45: Graphische Darstellung des prädiktiven Mukositis-Modells	57

1 Einleitung

Im Jahr 2012 erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland 9290 Männer und 3650 Frauen an einem malignen Tumor in der Mundhöhle oder im Bereich des Rachens. Im selben Jahr ermittelte das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut 3110 männliche und 490 weibliche Patienten mit neuauftretendem Kehlkopfkrebs (1). Europaweit treten jedes Jahr ca. 139.000 neue Fälle dieser Kopf- und Halstumoren auf (2). Bei der großen Mehrheit ($\geq 90\%$) der Tumoren im Kopf- und Halsbereich handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (HN-SCC)(3).

Viele HN-SCC werden erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Unter den amerikanischen Patienten mit HN-SCC haben bei Erstdiagnose bereits 43% eine Lymphknotenbeteiligung und 10% Fernmetastasen (4). Bei kurativem Therapieansatz und gegebener Operabilität ist die chirurgische Exzision bei fortgeschrittenen HN-SCC in der Regel die bevorzugte Therapieoption (5). Radiotherapie wird zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle vorwiegend postoperativ eingesetzt (6). Nach der Jahrtausendwende zeigten zwei große Phase III Studien einen Vorteil der Kombination aus Radiotherapie und konkomitierender Chemotherapie (R-kCh) gegenüber alleiniger postoperativer Radiotherapie hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und krankheitsfreiem Überleben (7, 8). Eine multidisziplinäre onkologische Therapie bei fortgeschrittenen HN-SCC (AJCC Stage III-IV) ist heute als Standard anzusehen (2).

Besteht nach erfolgter Operation ein hohes Risiko für das lokale Wiederauftreten der Erkrankung, ist es Ziel der adjuvanten Radiotherapie das Tumorbett mit hohen Energiedosen zu bestrahlen (9, 10).

Von einem Adverse Event (AE) wird in der Onkologie gesprochen, wenn im Rahmen einer klinischen Studie zu einem Arzneimittel oder einer Therapie ein unerwünschtes Ereignis an einem Patienten auftritt (11). Bei einem AE ist im Gegensatz zu einer Nebenwirkung nur der zeitliche Zusammenhang von Bedeutung, während ein kausaler Zusammenhang fakultativ ist (12).

Seit jeher gehören orale Mukositis, Dysphagie und Xerostomie zu den typischen Komplikationen einer Radiotherapie im Kopf und Halsbereich (13). Mukositis ist durch das Auftreten einer Entzündung im Bereich von Schleimhäuten definiert. Unter Dysphagie versteht man eine Veränderung oder Störung der Schluckfähigkeit vom Mund bis zum Mageneingang. Trockenheit der Mundschleimhaut wird als Xerostomie bezeichnet (14).

Mit der Veröffentlichung der Common Toxicity Criteria Version 2 (CTC v2.0) durch das National Cancer Institute (NCI) im Jahr 1998, wurden Mukositis, Dysphagie und Xerostomie erstmals gemeinsam als akute AEs im Rahmen einer Radiotherapie definiert und eine Schweregradeinteilung vorgenommen. Xerostomie wird heute eher als Spätfolge von Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich verstanden (15). In den Abb. 1-3 sind die Schweregradeinteilungen der 2006 veröffentlichten CTCAE v3.0 (Nachfolgeversion von CTC v2.0) zu finden.

AE Mukositis

1	2	3	4	5
Erythema of the mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences	Death
<u>Upper aerodigestive tract sites</u> : Minimal symptoms, normal diet; minimal respiratory symptoms but not interfering with function	<u>Upper aerodigestive tract sites</u> : Symptomatic but can eat and swallow modified diet; respiratory symptoms interfering with function but not interfering with ADL	<u>Upper aerodigestive tract sites</u> : Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally; respiratory symptoms interfering with ADL	Symptoms associated with life-threatening consequences	Death

Abb. 1: **Schweregradeinteilung von Mukositis nach CTCAE v3.0**, Obere Zeile: Erscheinungsbild in klinischer Untersuchung; Untere Zeile: Funktionelles/Symptomatisches Erscheinungsbild (11)

AE Dysphagie

1	2	3	4	5
Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, perforation)	Death

Abb. 2: **Schweregradeinteilung von Dysphagie nach CTCAE v3.0** (11)

AE Xerostomie

1	2	3	4
Symptomatic (dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Symptomatic and significant oral intake alteration (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Symptoms leading to inability to adequately aliment orally; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	—

Abb. 3: *Schweregradeinteilung von Xerostomie nach CTCAE v3.0* (11)

Dysphagie, Mukositis und Xerostomie sind jedoch alles andere als historische Therapiekomplicationen. Sie haben noch heute einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten im Anschluss an eine Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich (16-18). Mit der Ergänzung der Radiotherapie um eine begleitende systemische Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren ist zwar die Gesamtüberlebensrate verbessert worden, jedoch ließ sich parallel ein Anstieg akuter Therapiekomplicationen beobachten (8, 19).

1.1 Mukositis

Mukositis leichter Schweregrade tritt bei Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich sowohl bei Patienten mit Oropharynx- und Mundhöhlen- als auch bei Kehlkopf-Karzinom nahezu bei jedem Patienten auf (20). Trotti et al. (2003) beobachteten 43% Mukositis^{°3/4} unter Patienten mit R-kCh (19). Elting et al. (2008) ermittelten in Patientenbefragungen hingegen 85% Mukositis^{°3/4} bei Mundhöhlen- und Oropharynx-Karzinomen unter gleichem Therapieregime (20). Die Datenlage zu Inzidenz, Schweregrad und zeitlichem Auftreten von Mukositis unter multimodalem Therapieregime aus Operation, Radiotherapie und konkomitierender Chemotherapie (C-R-kCh) einschließlich monoklonaler Antikörpertherapie (mAk) ist begrenzt.

Die Pathogenese einer Mukositis geht neusten Erkenntnissen nach weit über die historische Betrachtungsweise hinaus, wonach durch eine unspezifische Noxe, wie Chemotherapie oder Radiotherapie, ein direkter zytotoxischer Schaden der Schleimhautepithelstammzellen verursacht wird (21). Die Initiierung der multifaktoriellen Kaskade biologischer Prozesse, die letztendlich zum klinisch sichtbaren AE Mukositis führt, kann jedoch durch Radiotherapie-induzierte DNA-

Strangbrüche und das Freiwerden von reaktiven Sauerstoffverbindungen verursacht werden (21). So gilt akute Mukositis als dosislimitierende Nebenwirkung von Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich (21).

Klinisch manifestiert sich Mukositis durch ein Erythem der Mundschleimhaut, die Bildung von Pseudomembranen und Ulzerationen (Abb. 1) (22, 23). Mukositis führt zu erheblichen oralen und pharyngealen Schmerzen (24, 25). Auch durch einen gesteigerten Bedarf an Analgetika können die Beschwerden häufig nur inadäquat gelindert werden (26). Konsekutiv ergeben sich Einschränkungen der vitalen Funktionen Essen, Trinken, Schlafen und Sprechen (27). Mangelernährung, Gewichtsverlust und Dehydratation können die Folge sein (22, 28). Mukositis kann zusätzliche Hospitalisierungen, eine unterstützte Flüssigkeitszufuhr oder sogar den Einsatz einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) notwendig machen (29). Therapie-Unterbrechungen, die die Bewältigung der Tumorerkrankung gefährden können, treten unter Patienten mit Mukositis häufiger auf (30). Außerdem entstehen durch das aufwendige Management von Mukositis angesichts der Steigerung personeller Ressourcen und teurer Therapiemaßnahmen bedeutsame Mehrkosten (24). Da die Behandlung radiotherapie-induzierter Mukositis insgesamt limitiert ist, kommt der Prävention eine besondere Rolle zu (25, 26).

1.2 Dysphagie

Der normale Schluckakt ist ein komplexer Prozess, an dem sowohl eine Vielzahl an muskulären, knöchernen, knorpeligen und bindegewebigen Strukturen als auch Abschnitte des zentralen und peripheren Nervensystems beteiligt sind (31). Zur Beschreibung der komplizierten Abläufe zwischen der Nahrungsaufnahme und dem Weitertransport zum Magen wird eine Phaseneinteilung des Schluckvorgangs angewandt. Etabliert ist die Einteilung in eine orale Vorbereitungs-, eine orale Transport-, eine pharyngeale und eine ösophageale Phase (32). Dysphagien entstehen, wenn es zu Störungen innerhalb der einzelnen Phasen oder ihres Zusammenspiels kommt.

Im Zusammenhang von Radiotherapie bei HN-SCC-Patienten werden akute und chronische Dysphagien beobachtet (33). Dysphagien können bei Patienten mit Kopf- und Halstumor im Vorfeld, während und nach der Radiotherapie auftreten (34). Dysphagien, die unter laufender Therapie oder im Anschluss an eine Radiotherapie auftreten, resultieren aus strahleninduzierten Schäden anatomischer Strukturen, die in den Schluckakt involviert sind.

Akute Dysphagien sind mit Inflammation in Weichteilgeweben, Ödem, verminderter Produktion von Speichel und Schmerzen assoziiert (35). Sie können rückläufig sein, jedoch besteht die hochgradige Gefahr persistierender oder sogar progredienter Beschwerden (33, 36). Akute Dysphagien gelten als starke prädiktive Faktoren für die Entwicklung von Spätdysphagien (37).

Abhängig von Fortschritt der Tumorerkrankung, Intensität des Therapieregimes, oder Zeitpunkt und Art der Erfassung treten Dysphagien in unterschiedlichem Schweregrad und unterschiedlicher Häufigkeit auf (38). Angaben zur Häufigkeit von akuter Dysphagie im Rahmen multimodaler Therapie sind begrenzt. In der Arbeit von Werbrouck et al. (2009) wurden unter C-R-kCh 35,7% Dysphagien^o3/4 beobachtet (39).

Unabhängig von der Ursache führen Dysphagien zu verlängerten Mahlzeiten, Reduktion der Nahrungsaufnahme und zu Gewichtsverlust (40). Massiver Gewichtsverlust, der ohnehin oft kachektischen Tumorpatienten, und Einschränkungen der oralen Nahrungsaufnahme führen nicht selten zur Notwendigkeit einer PEG-Implantation. Dies gilt als klinisch etabliertes Verfahren, birgt als invasive Maßnahme jedoch grundsätzlich ein Komplikationspotential (41, 42). Bei Patienten mit hohem Dysphagie-Risiko werden nicht selten prophylaktische PEG-Implantationen vorgenommen, obwohl dieses Vorgehen umstritten ist (43).

Aspirationen sind wohl die gefährlichste Folge von radiotherapie-induzierten Dysphagien (44). Nyguen et al. (2006) ermittelten mittels Barium-Breischluck-Untersuchungen eine Prävalenz von schweren Aspirationen von 33% unter R-kCh (45). Bei primärer Tumorlokalisierung im Larynx könnte die Prävalenz noch

deutlicher höher sein (46). Aspirationen verlaufen häufig stumm und können zu Aspirationspneumonien führen, deren Verlauf letal sein kann (45, 47).

Auch soziokulturelle Einschränkungen können sich für Dysphagie-Patienten ergeben. Gemeinsames Essen und Trinken wird in allen Kulturen als soziale Aktivität wahrgenommen (48). Ekberg et al. (2002) berichteten, dass ein Drittel der Patienten mit Dysphagien aufgrund ihrer Beschwerden auf gemeinsame Mahlzeiten mit anderen verzichteten (40). Soziale Isolation ist ein häufig beobachtetes Phänomen von Patienten mit Dysphagien (49). Neben Einschränkungen auf der sozialen Ebene, beeinflussen Dysphagien auch die Emotionalität der betroffenen Patienten. Bis zu 40% der Patienten mit Dysphagien geben an während der Mahlzeit Angst oder Panik erlebt zu haben (40).

1.3 Radiotherapie und *Organs at risk* bei HN-SCC

Grundsätzlich verfolgt Radiotherapie die Absicht hohe Energiedosen im Tumorgewebe/Zielvolumen und minimale Energiedosen im umliegenden Normalgewebe zu erzeugen (50).

Im Planungsprozess einer Radiotherapie werden „*Organs at risk*“ (OARs) konturiert. Unter OARs versteht man Risikoorgane, die kritischen anatomischen Strukturen entsprechen und wichtige funktionelle Eigenschaften besitzen. So können OARs an physiologischen Prozessen wie dem Schluckakt oder der Aufrechterhaltung der Homöostase der Mundschleimhaut beteiligt sein. OARs sind in der Nähe des Zielvolumens lokalisiert. Sie müssen bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden, da Radiotherapie zu pathologischen Veränderungen im Normalgewebe mit irreversiblen Funktionsstörungen führen kann. Eine Quantifizierung der voraussichtlichen Dosis in den OARs kann mit Hilfe von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) visualisiert werden (51).

Um mittels neuer Techniken, wie Intensitäts- oder Volumenmodulierender Radiotherapie (IMRT/VMAT), das Auftreten von AEs wirkungsvoll zu minimieren, sind detaillierte Informationen über Dosis-Wirkungsbeziehungen von OARs essentiell.

Die Glandulae parotidae (PG) wurden als OARs für das Auftreten von Xerostomie identifiziert. Dosisbeschränkungen für die PG wurden entwickelt (52, 53). Eine Reduktion der Dosis in den PG und der Einsatz von IMRT konnten das Auftreten von Langzeit-Xerostomie mindern (54-57). Radiotherapie bei HN-SCC sollte deshalb heute nach Möglichkeiten *PG-schonend* durchgeführt werden.

Darüber hinaus existieren Hinweise, dass hohe Energiedosen im Musculus constrictor pharyngis (PCM) und im Bereich des Larynx zum Auftreten von Dysphagie beitragen können (58-60). Radiotherapie-induzierte Schäden der Schleimhäute innerhalb der Mundhöhle gelten als Auslöser von Mukositis (61). Aktuell ist die Datenlage zu Dosis-Wirkungsbeziehungen von OARs und die Einigkeit unter Radiotherapeuten über eine mögliche Priorisierung der OARs im Kopf- und Halsbereich limitiert.

Um präventive Strategien zur effektiven Verminderung des Auftretens von akuter Mukositis und Dysphagie zu entwickeln, sind deshalb weitere Untersuchungen notwendig.

2 Ziele der Arbeit

Anhand einer klinisch retrospektiven Studie sollen dosimetrische Daten von potentiellen OARs im Kopf- und Halsbereich auf Grundlage von originalen Bestrahlungspläne von HN-SCC-Patienten gewonnen werden. Durch die Verwendung der originalen Bestrahlungspläne kann die Radiotherapie *in silico* rekonstruiert werden. So kann nachträglich ermittelt werden, wie hoch die Energiedosis in unterschiedlichen OARs während der eigentlichen Radiotherapie gewesen ist. Insgesamt werden 30 OARs untersucht, deren Gesamtheit sich aus wissenschaftlich erprobten und neu definierten OARs zusammensetzt. Sowohl dosimetrische Daten als auch klinische Parameter sollen auf Zusammenhänge mit dem Auftreten akuter schwerer Mukositis und Dysphagie untersucht werden. Akute Mukositis^{°3/4} und akute Dysphagie^{°3/4} stellen die primären Endpunkte dieser Studie dar.

Rückschlüsse über die Häufigkeit, den Schweregrad und den zeitlichen Verlauf von AEs dienen Ärzten als Hilfe, um Patienten sichere Auskünfte über den Therapieverlauf mitteilen zu können. Sind Patienten auf Komplikationen der Radiotherapie vorbereitet, könnte dies ihre Compliance fördern.

Prädiktive Aussagen über das Auftreten schwerer AE können praktisch angewandt werden. Ist ein Patient noch vor Beginn der Radiotherapie aufgrund seiner klinischen Erscheinung hoch gefährdet für die Entwicklung schwerer AE, könnte die Verwendung eines individualisierten Bestrahlungsplans in Erwägung gezogen werden. Eine Anpassung der Radiotherapie wäre auch denkbar, wenn Patienten schon im Rahmen der Bestrahlungsplanung durch inakzeptable Dosiswerte in OARs als Hochrisikopatienten identifiziert werden könnten. Selbst wenn eine Anpassung des Bestrahlungsplans aus onkologischen Gesichtspunkten nicht zu realisieren ist, könnte die Identifizierung von Hochrisikopatienten die Therapieeinleitung von AE beschleunigen. Auch andere präventive Maßnahmen, wie z.B. die Anleitung zu funktionellen Schluckübungen, könnten risikoabhängig kosteneffizient eingesetzt werden.

Die Identifikation von OARs mit hoher Relevanz für das Auftreten von AE ist Grundvoraussetzung für Präventionsstrategien, die eine Reduktion des toxischen Effekts von Radiotherapie im Normalgewebe beabsichtigen. Um solche Präventionsstrategien weiterzuentwickeln, sind neben der Akzeptanz einer evidenzbasierten Konturierung, Kenntnisse über Dosis-Wirkungsbeziehungen von OARs notwendig. Da Normalgewebe unterschiedliche Toleranzdosen besitzen, ist eine OAR-spezifische Beurteilung von Dosis-Wirkungsbeziehungen erforderlich (50).

Mit der Integration detaillierter Kenntnisse über Dosis-Wirkungsbeziehungen von OARs in die Bestrahlungsplanung, ließe sich die Inzidenz von AE und iatrogenem Patientenleid reduzieren. Bei einem Rückgang der Inzidenz schwerer akuter Mukositis und Dysphagie würde vermutlich auch eine Reduktion von Begleitkomplikationen, wie der Notwendigkeit einer PEG oder dem Auftreten lebensbedrohlicher Aspirationen, beobachtet werden können.

Zusammengefasst lauten die Ziele der folgenden Studie:

- a) Erkenntnisse über Prävalenz, Schweregrad und zeitlichen Verlauf von akuten AEs unter multimodaler Therapie
- b) Evaluation des Risikopotentials klinischer Parameter bei der Entstehung von akuter Mukositis und Dysphagie^{°3/4}
- c) Evaluation des prädiktiven und präventiven Potentials von OARs bei der Entstehung von akuter Mukositis und Dysphagie^{°3/4}
- d) Weiterentwicklung von Dosis-Volumen-Beschränkungen potentieller OARs im Kopf-Hals-Bereich

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Die Untersuchungen dieser Studie wurden anhand des Kollektivs der ACCRA-Studie (**A**djuvant **C**etuximab + **C**hemoradiation in Head & Neck Cancer, EudraCT-Nummer: 2007-002659-17) durchgeführt. Die multizentrische, unkontrollierte Phase II Studie „ACCRA“ umfasste ein Kollektiv von 83 HN-SCC-Patienten, die deutschlandweit im Zeitraum von Q2/2008 bis Q3/2012 behandelt wurden. Die beteiligten Institute der ACCRA-Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Alle Studienteilnehmer/innen waren an einem fortgeschrittenen malignen epithelialen Tumor im Kopf- und Halsbereich erkrankt. Primär erfolgte einheitlich eine operative Therapie. Aufgrund spezieller histopathologischer Befunde wurden die Studienteilnehmer postoperativ als Hochrisikopatienten für das lokale Wiederauftreten der Erkrankung definiert (Tabelle 2).

Nach Studienaufnahme wurden sie innerhalb von neun Wochen adjuvant radiochemotherapiert. Die Chemotherapie setzte sich aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin zusammen und wurde gemeinsam mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab simultan zur adjuvanten Radiotherapie verabreicht. Die adjuvante Radiotherapie erfolgte mittels IMRT-Technik und integriertem Boost. Die formulierte Zieldosis des *Planning Target Volume 1* (PTV1), welches das ehemalige Tumorbett beinhaltete, war 61,6 Gy.

Eine Übersicht der jeweiligen Therapiephasen und der Beobachtungszeitpunkte der ACCRA-Studie ist in Abb. 4 dargestellt. Tabelle 2 listet die unabdingbaren Einschlusskriterien der Studie auf. Tabelle 3 zeigt die Ausschlusskriterien der ACCRA-Studie.

3.1.1 Datenverarbeitung

Während der retrospektiven Untersuchungen dieser Studie wurden alle Patientendaten pseudoanonymisiert behandelt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission Düsseldorf liegt vor (Studiennummer: 4701).

Studiendesign der ACCRA-Studie

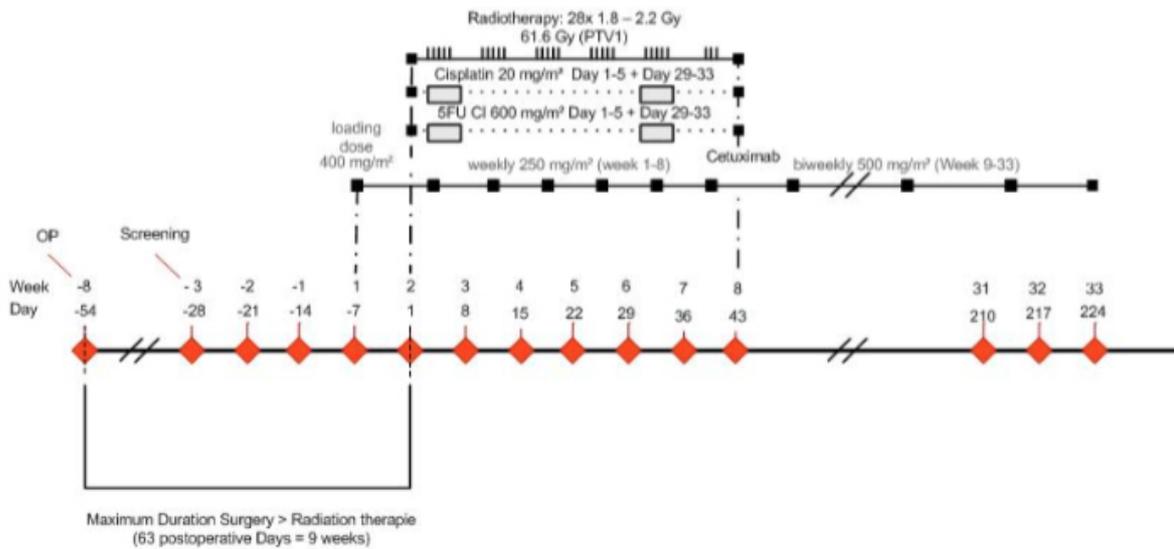


Abb. 4: **Studiendesign der ACCRA-Studie**, Zeitstrahl von Operation bis Beobachtungswoche 33 (◆)
Ablauf der der 28 Fraktion der Radiotherapie über einen Zeitraum von fünfenehalb Wochen (|||||),
Darstellung des Therapiezeitpunktes und der Dosierung der adjuvanten Chemotherapie (■), Auszug aus
Studienprotokoll

Verteilung der ACCRA-Patienten

Radioonkologisches Institut der Universitätsklinik	n
Düsseldorf	16
Freiburg	15
Heidelberg	15
Tübingen	12
Jena	7
München	7
Ulm	5
Berlin	4
Essen	2

Tabelle 1: **Involvierte Institute der multizentrischen ACCRA-Studie**, Angabe der Patientenverteilung unter den neun beteiligten Instituten

Einschlusskriterien der ACCRA-Studie

- § Schriftliches Einverständnis
- § Männer und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren
- § Chirurgische Resektion eines Plattenepithel-CA vor maximal 9 Wochen mit hohem Risiko für ein lokales Rezidiv, Tumorlokalisation in Hypopharynx, Larynx, Oropharynx oder Mundhöhle
- § Hochrisikopatient/in für ein lokales Rezidiv (*Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien*)
 - R0-Resektion mit <5mm Sicherheitsabstand
 - R1-Resektion
 - Extrakapsuläre Lymphknoten Extension
- § Keine vorherige Chemo- und/oder Radiotherapie eines Karzinoms im Kopf- und Halsbereich
- § *Performance status* ECOG: 0-1
- § Kontrazeption bei weiblichen Partner von männlichen Studienteilnehmern,
- § Bereitschaft zur Kontrazeption weiblicher Patienten während und bis zwei Monate über die Gabe der Studiendosis hinaus
- § Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion
 - Neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$, Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dl
 - Bilirubin $\leq 2,0$ mg/dl, AST, ALT, AP, γ -GT ≤ 3 x ULN
 - Kreatinin Clearance ≥ 60 ml/min
- § Abwesenheit von Fernmetastasen

Tabelle 2: **Einschlusskriterien der ACCRA-Studie**, alle der aufgeführten Kriterien mussten zur Studienaufnahme erfüllt sein, Auszug aus Studienprotokoll

Ausschlusskriterien der ACCRA-Studie

- § Ungültige Einverständniserklärung
- § Nasopharynxkarzinom
- § R2-Resektion
- § *Performance Status* ECOG >1
- § Vorherige Chemo- oder Radiotherapie eines Karzinoms im Kopf und Halsbereich
- § Vorherige Therapie mit Blockierung des Epidermalen-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR)
- § Andere schwere Erkrankungen oder eingeschränkter Gesundheitszustand:
 - instabile Herzerkrankung trotz Therapie, strukturelle Herzerkrankung, NYHA Grad 3/4
 - Klinisch signifikantes abnormales Echokardiogramm oder LVEF unter dem erwarteten Normalwert
 - signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen einschließlich Demenz und Krampfleiden
 - Aktive disseminierte intravasale Gerinnung
 - Aktive unkontrollierte Infektionserkrankung, besonders HIV-Infektion
 - Andere vorliegende medizinischen Voraussetzungen, die eine Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten
- § Symptomatische periphere Neuropathie ≥ 2 oder Ototoxizität ≥ 2 nach NCI-CTC v3.0, außer wenn diese durch eine mechanische Beeinträchtigung bzw. durch den Tumorprogress bedingt sind
- § Teilnahme an einer anderen klinisch-therapeutischen Studie

- oder Einnahme anderer Testsubstanzen in den vorherigen 30 Tagen
- § Bekannte Allergie/Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten der Studientherapie
 - § Schwangerschaft (Nachweis durch Serum/Urin β -HCG) oder Stillzeit
 - § Bekannter Drogenabusus
 - § Andere vorherige Malignome im Zeitraum von 5 Jahren, abgesehen von Basalzellkarzinomen des Gesichts und prä-invasiven Karzinomen der Cervix
 - § Geschäftsunfähigkeit oder limitierte Aufnahmefähigkeit
 - § Sensitivität und Unverträglichkeit gegenüber 5-FU
 - § Sensitivität und Unverträglichkeit gegenüber Platin-Verbindungen
 - § Bekannte Unverträglichkeit gegenüber Cetuximab > Grad 3
 - § Erwartete *Incompliance* des Patienten
 - § Zahnärztlicher Widerspruch zur Studienteilnahme in Vorsorgeuntersuchung
-

Tabelle 3: **Ausschlusskriterien der ACCRA-Studie**, bei Erfüllung eines oder mehrerer der angegebenen Kriterien erfolgte keine Zulassung zur Studie

3.2 Kategorisierung der Risikofaktoren

3.2.1 Klinische Parameter

In der Literatur existieren einige wenige Studien, die sich mit dem Risikopotential klinischer Parameter bei der Entstehung von Mukositis und Dysphagie infolge von Radiotherapie bei HN-SCC auseinandergesetzt haben (24, 33, 38, 62, 63). Im Folgenden sind die potentiellen klinischen Risikofaktoren aufgelistet, die in dieser Studie bezüglich ihres Einflusses auf das Auftreten von akuter Mukositis $\geq 3/4$ und akuter Dysphagie $\geq 3/4$ untersucht werden sollen.

- a) Geschlecht
- b) Alter
- c) Body Mass Index (BMI)
- d) Körperoberfläche
- e) Gewichtsverlust
- f) Raucherstatus
- g) Packyears
- h) Anzahl der Zigaretten pro Tag
- i) Aufgabe des Rauchens im Therapieverlauf
- j) Alkoholkonsum
- k) Diabetes
- l) ECOG Performance Status

- m) Cetuximab-Gabe
- n) Unterbrechung der Radiotherapie
- o) UICC-Status
- p) T-Status
- q) N-Status
- r) Grading
- s) Lokalisation des Primärtumors

Einzelne Beobachtungen zeigen, dass ältere Patienten sowohl häufiger an akuter Mukositis als auch akuter und chronischer Dysphagie leiden (33, 63, 64).

Auch ein niedriger BMI vor Therapiebeginn wurde als potentieller Risikofaktor für das Entstehen milder bis schwerer Mukositis bezeichnet (65).

Der Einfluss von Nikotin- und Alkoholkonsum auf das Auftreten der definierten, primären Endpunkte soll mittels der Variablen f)-j) untersucht werden. Nikotinabusus ist neben Alkoholkonsum ein wesentlicher Risikofaktor der zur Tumorentstehung im Kopf- und Halsbereich beiträgt (66). Rauchen Patienten während der Radiotherapie kann dies Auswirkungen auf das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben haben (67). Es gibt Hinweise für eine Verlängerung der Dauer von Mukositis im Rahmen von Radiotherapie unter Rauchern (68). Verzicht auf Alkohol gilt als globale Maßnahme zur Vorbeugung von strahleninduzierter Mukositis (69). Intervallskalierte und kategoriale unabhängige Variablen (UV), wie „Raucherstatus“ (f) wurden dichotom rekategorisiert. Gelegenheitsraucher und dauerhafte Raucher wurden zusammengefasst. Ebenso wurden die Angaben „gelegentlicher Alkoholkonsum“, „Trockene/r Alkoholiker/in“ und „regelmäßiger Alkoholkonsum“ bei *Screening* in der UV „Alkoholkonsum“ zusammengefasst und der strikten Verneinung von Alkohol gegenübergestellt.

Diabetes wird aktuell nicht als Risikofaktor oraler Mukositis betrachtet (70). Trotzdem ist durch Förderung oraler Infektionen ein Risikopotential denkbar (71). Floride Infektionen könnten den Schweregrad oraler Mukositis erhöhen, das Schlucken erschweren oder die orale Nahrungsaufnahme gänzlich unmöglich machen (72).

Um das statistische Modell zu vereinfachen, erfolgte auch eine dichotome Rekategorisierung der Daten des Tumorstaging. T1- und T2-Tumoren wurden als Tumoren mit geringer Ausdehnung und T3- und T4-Tumoren als Tumoren mit großer Ausdehnung zusammengefasst. In gleicher Weise wurden G1- und G2-Tumoren als Tumoren mit gut bis mäßig differenziertem Gewebe und höhergradige G3- und G4-Tumoren zusammengefasst. Die Patienten wurden als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) oder Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen kategorisiert (N>0). Eine Kategorisierung erfolgte ebenfalls in Patienten mit niedrigem UICC-Stadium (I/II) und Patienten mit hohem UICC-Stadium (III/IV). In einer großen dänischen Studie mit 1476 Patienten fanden Mortensen et al. (2013) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung schwerer akuter Dysphagien unter Patienten mit T3- und T4-Tumoren und Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (33).

3.2.2 Dosimetrische Parameter der OARs

Im Mittelpunkt dieser Studie stehen Dosis-assoziierte Therapiekomplicationen. Um Aussagen über Dosis-Wirkungsbeziehungen von OARs im Kopf- und Halsbereich zu machen, wurden 30 OARs nach strikten Konturierungsvorgaben (3.3) erstellt. Die Konturierungsvorgaben ausgewählter OARs orientieren sich an einer Arbeit von Christianen et al. (2001), in der Richtlinien zur Konturierung am Schluckakt beteiligter OARs verfasst wurden (73). Vergleichbare allgemeingültige Konturierungsvorhaben für Autoren, die den Studienendpunkt Mukositis unter Betrachtung von Dosis-Wirkungsbeziehungen untersuchen, existieren derzeit nicht.

3.2.2.1 Software

Mit Hilfe der Planungssoftware Oncentra Masterplan® Version 4.1 SP2 der Firma Elekta (ehemals Nucletron B.V.) wurden die Konturierungen der 30 OARs vorgenommen. Die Konturierungen wurden in den originalen CT-Bildern, die zur technischen Planung der Radiotherapie dienten, durchgeführt. Eine retrospektive Simulierung der eigentlichen Radiotherapie war dadurch möglich.

Oncentra Masterplan® war zum Zeitpunkt der Untersuchungen am Universitätsklinikum Düsseldorf im klinischen Gebrauch. Bundesweit kam jedoch zum Untersuchungszeitpunkt unterschiedliche Planungssoftware in den einzelnen an der ACCRA-Studie beteiligten Institute zum Einsatz. Nach Zusammenführung der CT-Bilder und Bestrahlungspläne, konnten 55 Datensätze in die Software *Oncentra Masterplan®* integriert werden. Aufgrund technischer Inkompatibilitäten konnten 28 Bestrahlungspläne nicht in *Oncentra Masterplan®* nachkonturiert werden. Trotzdem konnten in *Oncentra Masterplan®* nach abgeschlossener Konturierung von ca. 1650 OARs 55 patientenspezifische Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt werden.

3.3.2.2 Dosis-Volumen-Histogramm

Oncentra Masterplan® ermittelt nach abgeschlossener Konturierung die Größe eines OAR in ml und die OAR-spezifische durchschnittliche Dosis (*Mean dose, MD*) in Gray. Anhand von DVH kann der Untersucher die erwartete Dosisverteilung einzelner OARs ablesen. Abb. 5 zeigt ein beispielhaftes DVH mit realistischer Dosis-Volumen-Verteilung von fünf OARs eines ACCRA-Patienten. Mit Hilfe eines DVH kann beispielsweise festgestellt werden, wie groß das Partialvolumen (V_D) eines OAR ist, das mit 60 Gy (V_{60}) bestrahlt wird. Partialvolumina lassen sich in Prozent und bei Kenntnis der Größe der OARs auch in ml ausdrücken.

Für jedes OAR entstanden als unabhängige Variablen die MD und die Partialvolumina V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{50} , V_{60} und V_{65} . Partialvolumina wurden in Prozent und in ml erfasst.

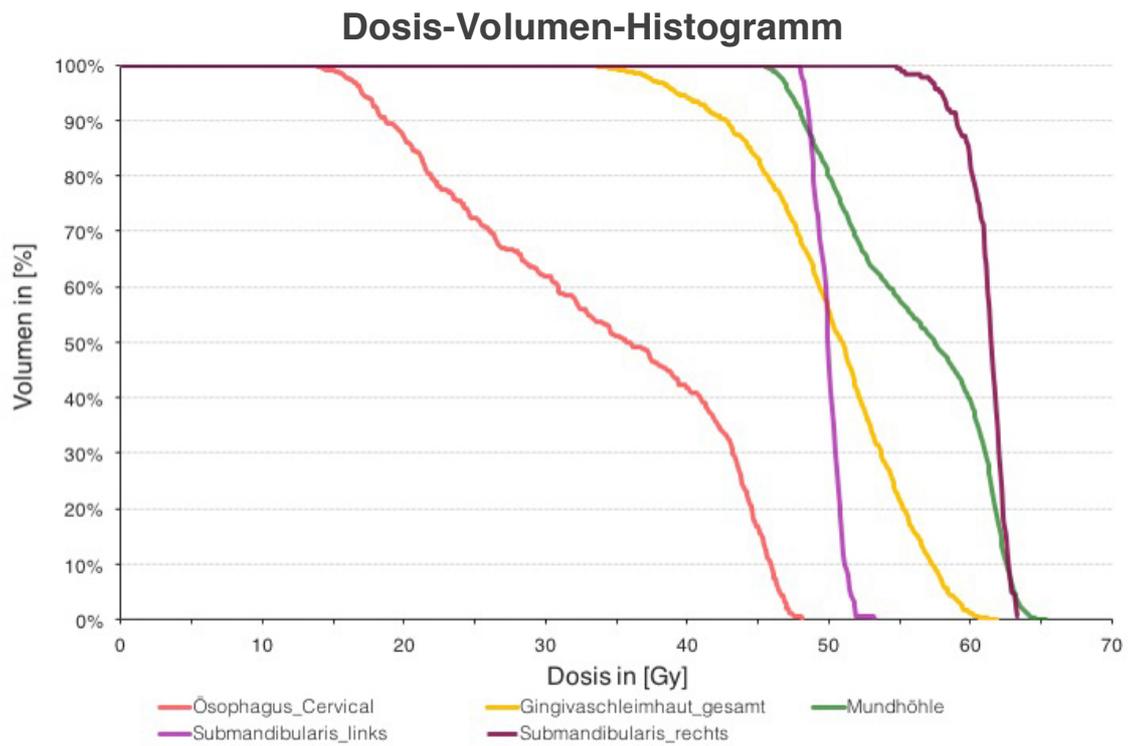


Abb. 5: **Rekonstruiertes Dosis-Volumen-Histogramm eines ACCRA-Patienten**, aus Gründen der Übersichtlichkeit sind ausschließlich 5 der 30 OARs dargestellt

3.3 Konturierungsvorgaben der OARs

Um eine Vergleichbarkeit der OARs unterschiedlicher wissenschaftlicher Studien zu gewährleisten, müssen OARs mit präzisen anatomischen Grenzen angegeben werden. Die ausführliche Beschreibung der einzelnen OARs ist gewählt, damit sie deckungsgleich in anderen Studien untersucht werden können. Unter den folgenden 30 OARs befinden sich mit *Oropharynx* und *Oropharynx_1cm* zwei neu definierte OARs. *Pharyngeal_zyylinder*, *Pharyngeal_ring*, *Oropharyngeal_zyylinder* und *Oropharyngeal_ring* wurden erstmals am Düsseldorfer Institut in einer klinischen Studie konturiert (74).

3.3.1 OARs des Zahnfleisches

Gingivaschleimhaut_oben

Die Konturierung des OAR des Oberkieferzahnfleisches/*Gingivaschleimhaut_oben* (Abb. 6) erfolgte mit einer Stärke von 3mm. Kranial wurde auf Höhe der Oberkante des Palatum durum mit der Konturierung begonnen. Nach kaudal reichte das OAR bis zur Unterkante der Oberkieferzähne (Abb. 6, rechts). Die festgelegte Stärke des Konturierungsinstruments wurde streng eingehalten. Dadurch endete das OAR 3mm ventral und lateral der Zahnreihe (Abb. 6, Mitte). Der Ramus mandibulae bildete die dorsale Begrenzung. Über die Außenkontur hinübertretende Konturierungen wurden gelöscht. Auch bei *Gingivaschleimhaut_unten* wurde so vorgegangen.



Abb. 6: *Gingivaschleimhaut_oben*, 3D-Ansicht (links), Darstellung der kranialen Grenze (Mitte), Darstellung der kaudalen Grenze (rechts)

Gingivaschleimhaut_unten

In Analogie zum OAR der oberen Gingivaschleimhaut reichte *Gingivaschleimhaut_unten* (Abb. 7) von der Unterkante der Oberkieferzähne bis nach kaudal zum Mittelpunkt des kraniokaudalen Durchmessers der Mandibula

(Abb. 7, rechts). Das OAR endete ventral und lateral 3mm der Zahnreihe (Abb. 7, Mitte). Die dorsale Grenze lag in der gleichen Frontalebene wie die dorsale Grenze von *Gingivaschleimhaut_oben*.

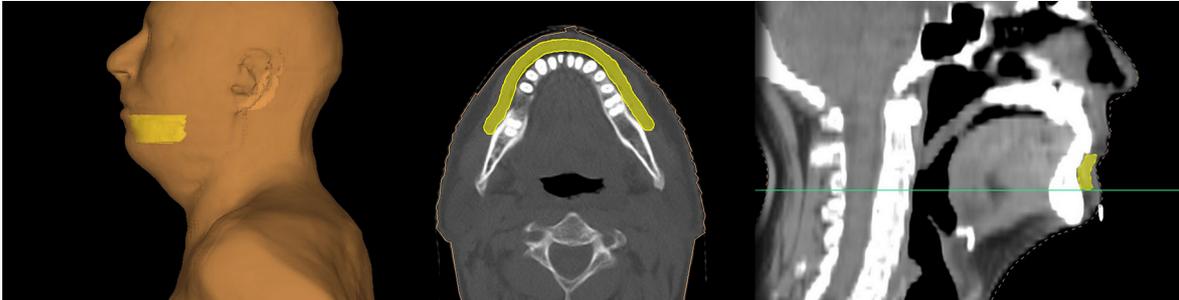


Abb. 7: *Gingivaschleimhaut_unten*, 3D-Ansicht (links), 3mm-Konturierung entlang der unteren Zahnreihe (Mitte), Kaudale Grenze (rechts)

Gingivaschleimhaut_gesamt

Das OAR der gesamten Gingivaschleimhaut (Abb. 8) wurde durch einen Zusammenschluss der beiden OARs *Gingivaschleimhaut_oben* und *Gingivaschleimhaut_unten* (Abb. 8) gebildet.



Abb. 8: *Gingivaschleimhaut_gesamt*, 3D-Ansicht von *Gingivaschleimhaut_oben* und *Gingivaschleimhaut_unten* von ventral (links), Darstellung der *Gingivaschleimhaut_gesamt* im sagitalen CT-Bild (Mitte) 3D-Ansicht der *Gingivaschleimhaut_gesamt* (rechts)

3.3.2 OARs der Speicheldrüsen

Glandulae parotideae und Glandulae submandibularis

Die Glandulae parotideae und die Glandulae submandibularis wurden sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite entsprechend ihrer Darstellung im CT-Bild konturiert (Abb. 9). Auf diese Weise entstanden die vier OARs *Parotis_li*, *Parotis_re*, *Submandibularis_li* und *Submandibularis_re*.

Bei der Konturierung von *Parotis_re* und *Parotis_li* war besonders auf die Abschnitte dorsal und medial des Ramus mandibulae zu achten (Abb. 9, unten).

Beim Vorliegen von Glandulae accessoriae wurde das zusätzliche Drüsengewebe

in die OARs miteingeschlossen. Bei starker Artefaktbildung diene die kontralaterale Speicheldrüse als Orientierungshilfe. Die Glandulae submandibulares waren meist in größerer Ausdehnung am Übergang zwischen Corpus und Cornu majus des Os hyoideum zu erkennen (Abb. 9, rechts unten).

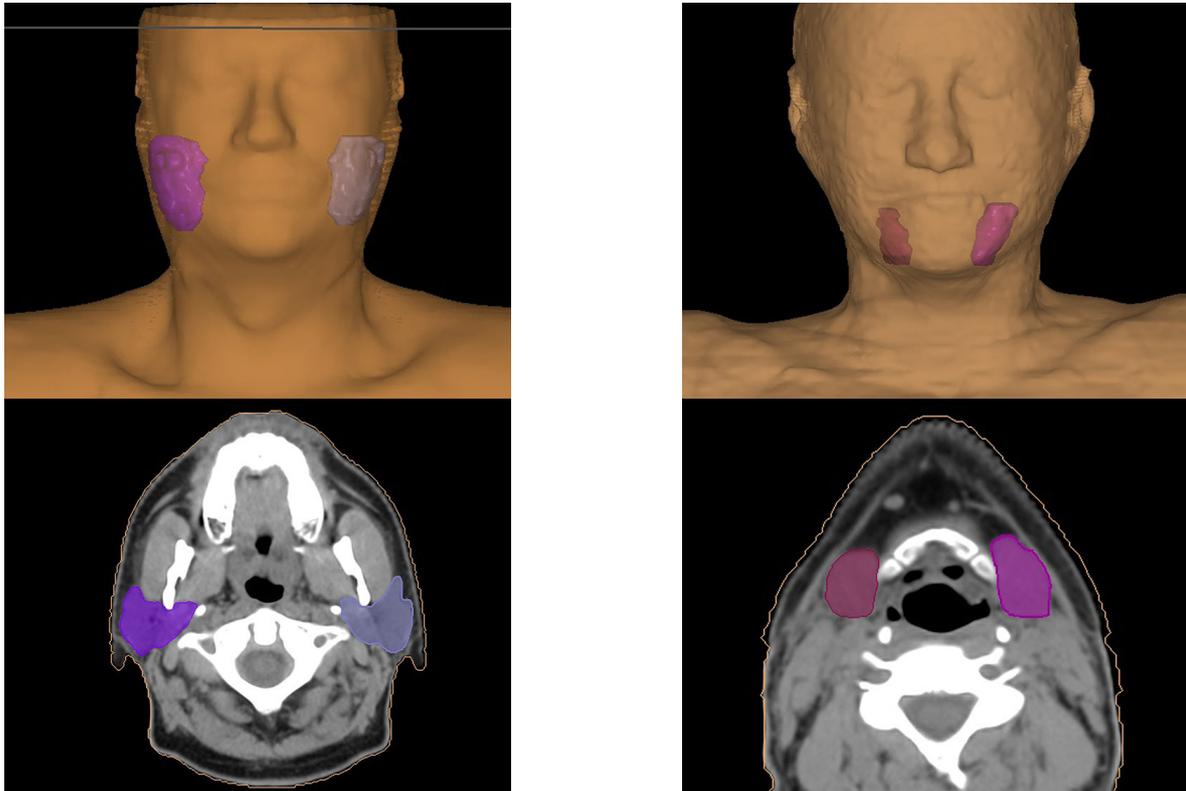


Abb. 9: *Parotis_li/re* und *Submandibularis_li/re*, Glandulae parotidae (links), Glandulae submandibularis (rechts), Darstellung der OARs der großen Speicheldrüsen in der 3D-Ansicht (oben) und im transversalen CT-Bild (unten)

3.3.3 OARs des Mundraumes

Mundhöhle

Die Konturierung des OAR *Mundhöhle* (Abb. 10) begann kranial unterhalb des Palatum molle et durum. Nach kaudal wurde *Mundhöhle* samt Mundbodenmuskulatur bis zum Erscheinen des M. geniohyoideus ventral des Os hyoideum konturiert. Der M. geniohyoideus wurde in *Mundhöhle* nicht mitberücksichtigt. *Mundhöhle* enthielt neben der Zungenmuskulatur, den M. geniohyoideus, den M. mylohyoideus und den Venter anterior des M. digastricus. Nach ventral und lateral reichte die Konturierung bis zur lingualen Seite der Zahnreihe, der Maxilla oder der Mandibula. Im oberen Abschnitt bildeten Palatum

molle und Uvula die dorsale Grenze. In unteren Abschnitten wurde bis zur Mitte des ventrodorsalen Durchmessers des Pharynxlumens konturiert (Abb. 10, Mitte).

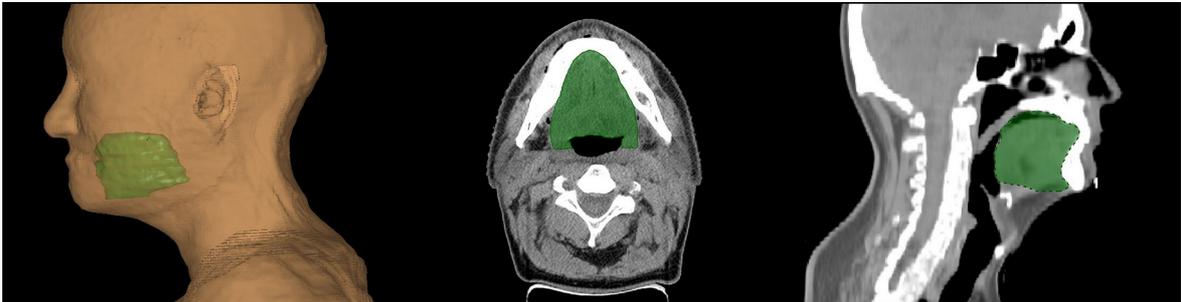


Abb. 10: **Mundhöhle**, 3D-Ansicht (links), Mundhöhle im Transversalschnitt mit Verlängerung des OAR nach dorsal um den halben ventrodorsalen Durchmesser des Pharynxlumens (Mitte), Mundhöhle in der CT-Sagitalebene (rechts)

Mandibula

Die Konturierung des OAR *Mandibula* entsprach der anatomischen Abbildung des Unterkieferknochens im CT-Bild (Abb. 11). Unterkieferzähne wurden in Abschnitten, in denen sie noch von Knochengewebe umgeben waren, mitkonturiert (Abb. 11, Mitte).

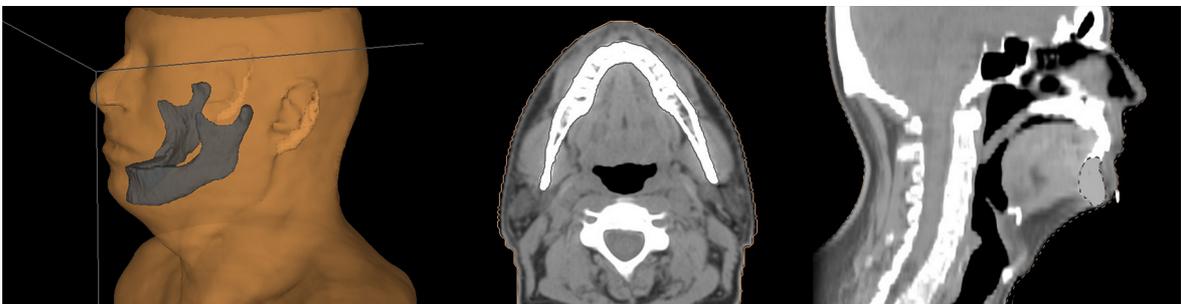


Abb. 11: **Mandibula**, 3D-Ansicht (links), anatomiegetreue Konturierung der Mandibula mit Unterkieferzähnen in der CT-Transversalebene (Mitte), Darstellung des OAR in der CT-Sagitalebene (rechts)

Base of tongue (BOT)

Im hinteren Drittel der Mundhöhle liegende Binnen- und Außenmuskulatur der Zunge, sowie die Radix linguae, wurden mit Hilfe des OAR *BOT* (Abb. 12) untersucht. Für die Konturierung wurde zunächst die Distanz zwischen der Mandibularrückfläche und dem Pharynxlumen bestimmt. Die gemessene Distanz wurde gedrittelt und der Übergang zwischen mittlerem und hinterem Drittel als ventrale Grenze des OAR definiert (Abb. 12, Mitte / rechts). Der breiteste Querdurchmesser des Pharynxlumens gab die lateralen Grenzen vor. Das Pharynxlumen fungierte ebenfalls als dorsale Grenze. Allerdings wurde *BOT* bei

kleinem Pharynxlumen bis zum Mittelpunkt des ventrodorsalen Lumendurchmessers nach dorsal verlängert. Das Tuberculum anterius des Atlas, das im Knochenfenster am besten auffindbar war, stellte die kraniale Grenze dar. Kaudal bildete die Oberkante des Corpus des Os hyoideum die Grenzstruktur (Abb. 12, rechts). Im Sonderfall der operativen Resektion des Os hyoideum wurde die kaudale Grenze drei Schichten unterhalb der Unterkante der Mandibula festgelegt. Die Uvula wurde nicht konturiert. *BOT* diente selbst als Grenzstruktur für weitere OAR, z.B. *Middle_PCM*.

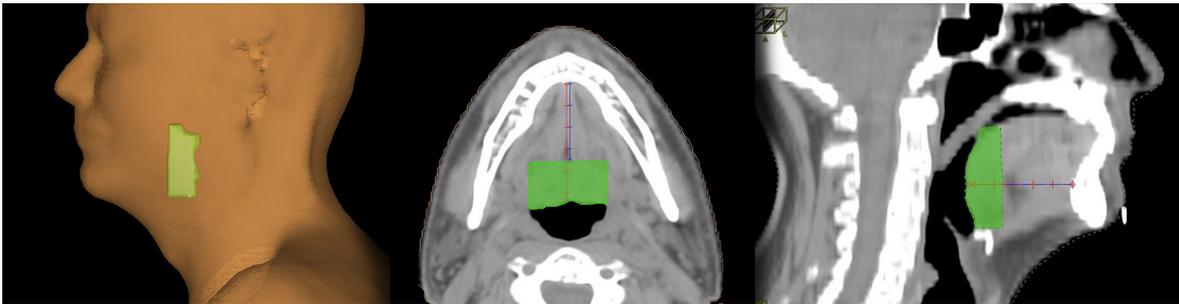


Abb. 12: **Base of tongue**, 3D-Ansicht von lateral (links), Darstellung von Messinstrumenten (rot, blau) zur Bestimmung der ventralen Grenze von BOT durch Drittelung der Mundhöhle (Mitte), Darstellung der Drittelung der Mundhöhle im sagitalen CT-Bild einschließlich der Oberkante des Os hyoideum als kaudale Grenze von BOT (rechts)

3.3.4 OARs des Rachens

Nasopharynx

Das OAR *Nasopharynx* repräsentierte Anteile des M. constrictor pharyngis im Nasopharynx. Kranial wurde unterhalb der Schädelbasis mit der Konturierung begonnen. Die Uvula stellte die kaudale Grenze dar (Abb. 13, rechts). Wenn die Uvula aufgrund von Artefakten oder operativen Veränderungen nicht abgrenzbar war, wurde die erste Schicht kaudal des Tuberculum anterius des Atlas als alternative kaudale Grenze genutzt. Ventral begrenzte das Pharynxlumen das OAR. Lateral wurde *Nasopharynx* durch das Pharynxlumen begrenzt. Die Konturierung erfolgte strikt mit einer Stärke von 2mm (Abb. 13, Mitte). Die dorsale Grenze lag damit 2mm dorsal des Pharynxlumens.

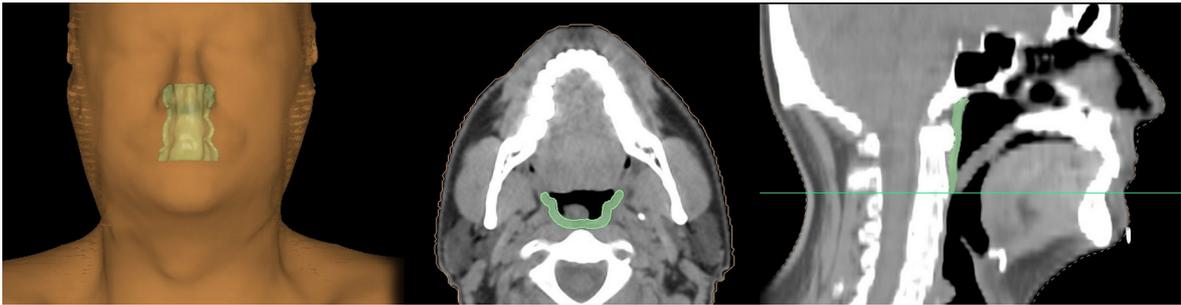


Abb. 13: **Nasopharynx**, 3D-Ansicht (links), 2mm-Konturierung entlang der Pharynxlumens (Mitte), Darstellung des Palatum molle als kaudale Grenze des OAR in der CT-Sagittalebene (rechts)

Oropharynx

Unmittelbar kaudal von *Nasopharynx* begann das OAR *Oropharynx* (Abb. 14). Dementsprechend wurde die kraniale Grenze durch die Uvula gebildet (Abb. 14, rechts). Da der M. constrictor pharyngis im Oropharynx des Rachens an Größe gewinnt und sich im CT-Bild oft besser als im Nasopharynx abgrenzen lässt, wurde er hier abbildungsgetreu konturiert. Die ventrale Grenze stellte das Pharynxlumen dar (Abb. 14, Mitte). Die Konturierung endete auf Höhe der Schicht, welche die Unterkante der Mandibula beinhaltete. Bei Teilresektion des Unterkieferknochens wurde die Oberkante des Zungenbeins als kaudale Grenze verwendet.

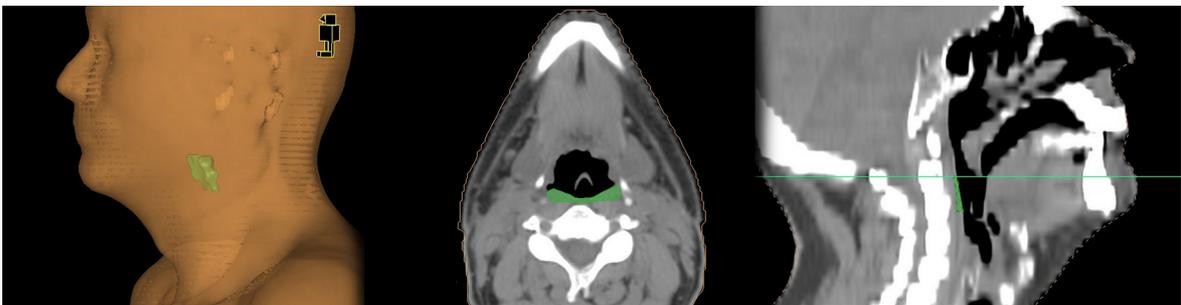


Abb. 14: **Oropharynx**, 3D-Ansicht (links), abbildungsgetreue Konturierung des M. constrictor pharyngis im Oropharynx (Mitte), Palatum molle als kraniale Grenze im CT-Sagitalschnitt (rechts)

Oropharynx_1cm

Trotz aller technischen Möglichkeiten bleibt im Bestrahlungsprozess immer eine gewisse Unsicherheit über die Position von OARs (50). Um dieser Tatsache gerecht zu werden, können OARs mit einem Sicherheitssaum konturiert werden. *Oropharynx_1cm* wurde mit einem Sicherheitssaum von 1cm nach ventral, dorsal und lateral konturiert (Abb. 15, Mitte). *Oropharynx_1cm* ging aus dem OAR

Oropharynx hervor. Die kraniale und kaudale Grenze war folglich bei *Oropharynx* und *Oropharynx_1cm* identisch (Abb. 15, rechts).

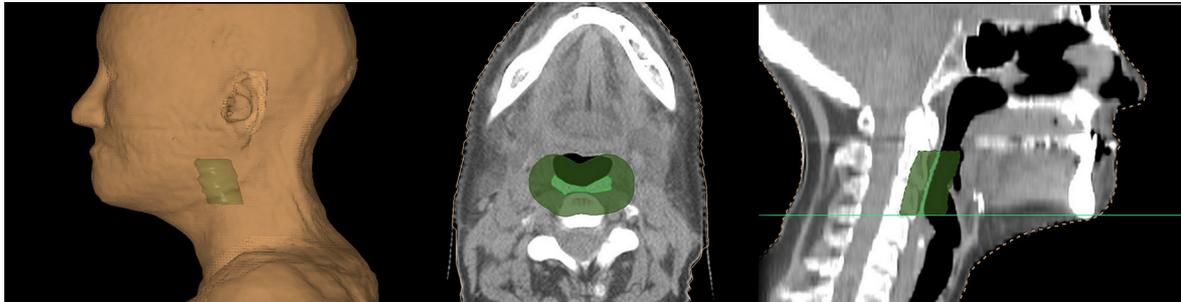


Abb. 15: **Oropharynx_1cm**, 3D-Ansicht (links), Darstellung Sicherheitssaums um Oropharynx (hellgrün) in der CT-Transversalebene (Mitte), kaudale Grenze auf Höhe der Unterkante der Mandibula (rechts)

Superior_PCM

Das OAR *Superior_PCM* sollte den anatomischen Verlauf des M. constrictor pharyngis superior (SPCM) so präzise wie möglich wiedergeben. Zur Erleichterung der Konturierung wurden die kaudalen Anteile der Laminae mediales und laterales des Processus pterygoideus ossis sphenoidalis als kraniale Grenze verwendet (Abb. 16, Mitte). Diese waren im Knochenfenster leicht von Gefäßen abgrenzbar. Der Muskel wurde entsprechend seiner Darstellung im CT-Bild bogenförmig um das Pharynxlumen konturiert. Kaudal wurde bis zur Unterkante des Wirbelkörpers C2 konturiert (Abb. 16, rechts) Nach dorsal wurde *Superior_PCM* von der prävertebralen Muskulatur begrenzt. Ventral bildeten Hamulus pterygoideus, Mandibula, *Base of tongue*, und das Pharynxlumen in kraniokaudalem Verlauf die Grenzstrukturen. *Superior_PCM* und die folgenden Einzelvolumina des PCM wurden mit der Stärke von 2mm konturiert.

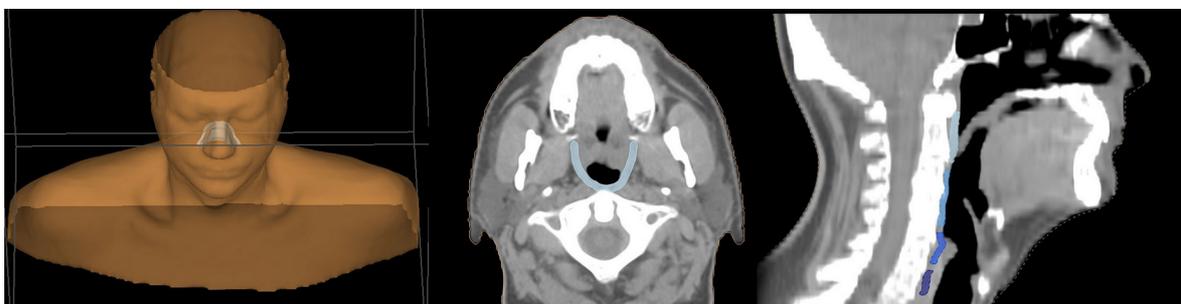


Abb. 16: **Superior_PCM**, 3D-Ansicht von kranial-ventral (links), Processus pterygoideus als ventrale Grenze des OAR (Mitte), Darstellung von Superior_PCM und den drei weiteren Einzelvolumina des M. constrictor pharyngis (rechts)

Middle_PCM

Die Oberkante des dritten Halswirbelkörpers (C3) wurde als kraniale Grenze des OAR des M. constrictor pharyngis medius (MPCM) gewählt. Die Unterkante des Os hyoideum wurde als kaudale Grenze von *Middle_PCM* definiert (Abb. 17, links). In kranialen Abschnitten bildete das OAR *Base of tongue* die ventrale Begrenzung (Abb. 17, Mitte). Im kaudalen Abschnitt war die Vorderkante des Pharynxlumens die ventrale Begrenzung. Die prävertebrale Muskulatur begrenzte das OAR nach dorsal. Die Cornuae majus des Os hyoideum waren lateral grenzbildend. Die Konturierung erfolgte mit 2mm-Stärke.

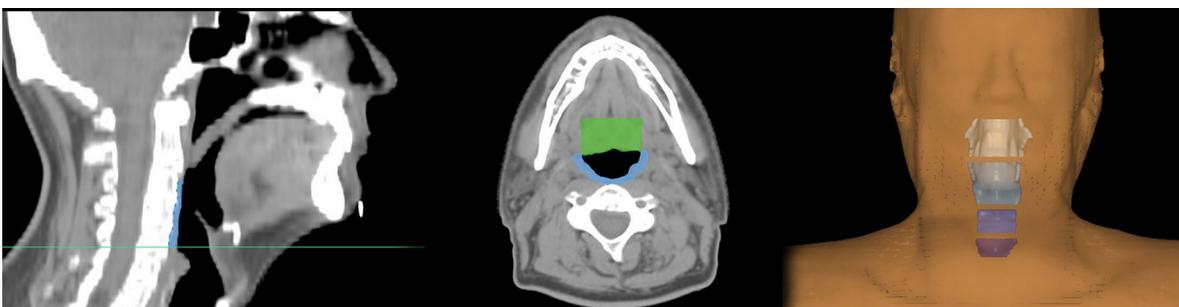


Abb. 17: *Middle_PCM*, Darstellung der Unterkante des Os hyoideum als kaudale Grenze von *Middle_PCM* (links), *Middle_PCM* (hellblau) und das grenzbildende OAR *Base of tongue* (grün) (Mitte), 3D-Ansicht der vier Einzelvolumina des PCM mit *Middle_PCM* an zweiter Position von oben (rechts)

Inferior_PCM

Der M. constrictor pharyngis inferior (IPCM) wird anatomisch in eine Pars thyropharyngea und eine Pars cricopharyngea eingeteilt (75).

Die Pars thyropharyngea musculi constrictoris pharyngis inferioris wurde durch das OAR *Inferior_PCM* dargestellt (Abb. 18). Kranial wurde die Konturierung kaudal der Unterkante des Os hyoideum begonnen (Abb. 18, links). Als kaudale Grenze dienten die Unterkanten der Cartilagine arytaenoideae, welche mit Hilfe der Larynxknorpelfensterung leicht auffindbar waren (Abb. 18, Mitte). Neben dem Pharynxlumen begrenzte das Weichteilgewebe des Kehlkopfes *Inferior_PCM* nach ventral. Die prävertebrale Muskulatur begrenzte das OAR nach dorsal. Die lateralen Grenzen bildeten die Cornuae superioris des Schildknorpels. Es wurde mit einer Stärke von 2mm konturiert.



Abb. 18: *Inferior_PCM*, Darstellung der kranialen Grenze von auf Höhe der Unterkante des Os hyoideum (links), 2mm-Konturierung auf Höhe der Unterkante der Cartilagine arytaenoideae (Mitte), 3D-Ansicht der Einzelvolumina des PCM mit *Inferior_PCM* an dritter Stelle von oben (rechts)

Cricopharyngeus

Das OAR *Cricopharyngeus* (Abb. 19) entsprach der anatomischen Pars cricopharyngea musculi constrictor pharyngis inferioris. Dieser Muskelanteil wird häufig auch als eigenständiger Muskel, als *M. cricopharyngeus*, bezeichnet. Die Konturierung von *Cricopharyngeus* begann in der ersten Schicht kaudal der Stellknorpel. Definitionsgemäß wurde die dorsale Unterkante des Ringknorpels als kaudale Begrenzung verwendet (Abb. 19, Mitte). Nach ventral wurde bis zur Rückseite des Ringknorpels konturiert. Die prävertebrale Muskulatur diente als dorsale Grenze. Schildknorpel, Schilddrüse und umliegendes Weichteilgewebe schlossen das OAR nach lateral ab. Die Konturierung erfolgte mit 2mm-Stärke.

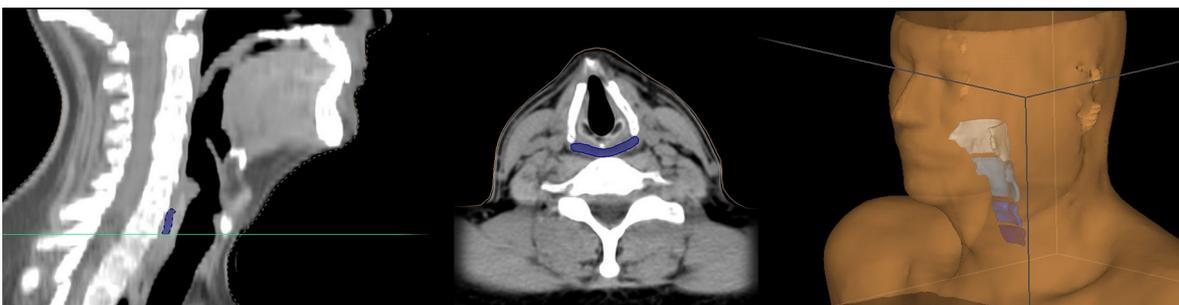


Abb. 19: *Cricopharyngeus*, kaudale Grenze des OAR auf Höhe der Unterkante des Ringknorpels (Mitte), 3D-Ansicht von *Cricopharyngeus* als kaudaler Abschluss der Einzelvolumina des PCM (rechts)

Gesamt_PCM

Das OAR *Gesamt_PCM* (Abb. 20) entstand durch Zusammensetzung der bereits konturierten Einzelvolumina: *Superior_PCM*, *Middle_PCM*, *Inferior_PCM* und *Cricopharyngeus*. Durch die Zusammensetzung der Einzelvolumina in *Gesamt_PCM* sollte ein OAR geschaffen werden, das die Gesamtheit des Muskelgewebes des *M. constrictor pharyngis* beinhaltet.

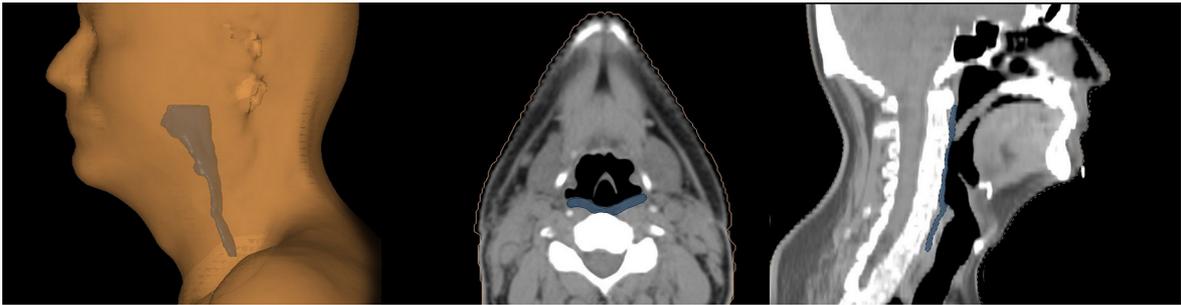


Abb. 20: **Gesamt_PCM**, 3D-Ansicht von lateral (links), 2mm-Konturierung dorsal des Pharynxlumens (Mitte), Darstellung von Gesamt_PCM nach Zusammensetzung der Einzelvolumina des M. constrictor pharyngis im sagitalen CT-Bild (rechts)

Gesamt_PCM_1cm

Das OAR *Gesamt_PCM_1cm* (Abb. 21) beinhaltet neben der Zusammensetzung der Einzelvolumina des PCM einen Sicherheitssaum von 1cm. Der Sicherheitssaum wurde, wie bei *Oropharynx_1cm*, nur in der Transversalebene gebildet. *Gesamt_PCM_1cm* lässt sich in Oncentra Masterplan® aus dem *Gesamt_PCM* generieren.

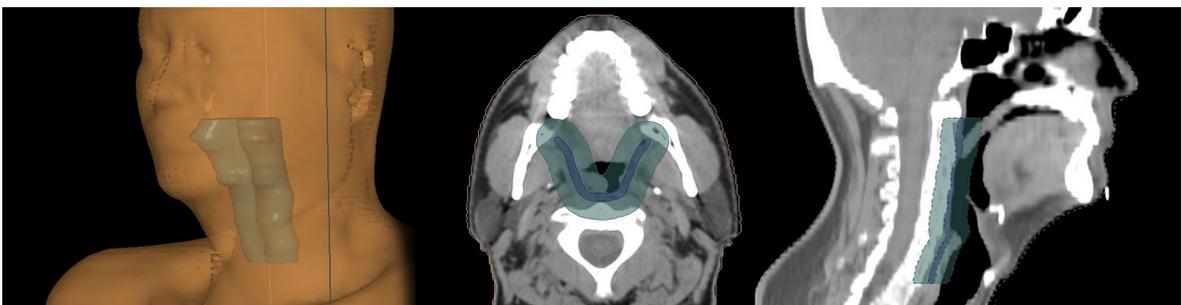
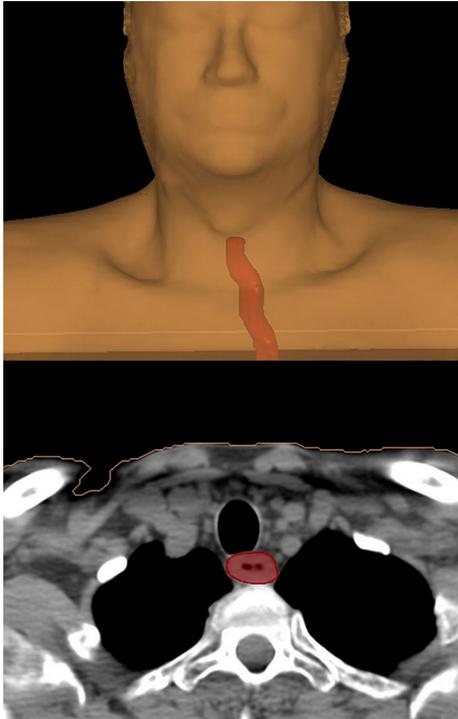


Abb. 21: **Gesamt_PCM_1cm**, 3D-Ansicht (links), Darstellung von Gesamt_PCM und Gesamt_PCM_1cm auf Höhe der Oberkieferzähne im transversalen CT-Bild (Mitte), Darstellung von Gesamt_PCM und Gesamt_PCM_1cm im sagitalen CT-Bild (rechts)

3.3.5 OARs der Speiseröhre

Ösophagus



Da sich die Speiseröhre in den CT-Bildern meist gut abgrenzen lässt, wurde das OAR *Oesophagus* entsprechend des anatomischen Verlaufs konturiert (Abb. 22). Das Ösophaguslumen wurde miteingeschlossen (Abb. 22, unten). Kranial wurde kaudal der Schicht mit der Konturierung begonnen, die die dorsale Unterkante des Ringknorpels beinhaltet. Die Konturierung des OAR *Oesophagus* wurde unabhängig von der Anzahl der aufgenommenen CT-Schichten bis nach kaudal fortgesetzt. Dadurch ergaben sich unterschiedliche kaudale Begrenzungen.

Abb. 22: *Oesophagus*, 3D-Ansicht (oben), Darstellung des Einschlusses des Ösophaguslumens im transversalen CT-Bild (unten)

Oesophagus_inlet_muscles

Die Speiseröhre wurde zusätzlich im Bereich des oberen Ösophagussphinkters (OÖS) ab der Schicht kaudal der dorsalen Unterkante des Ringknorpels konturiert. Dies entsprach der ersten Schicht kaudal des OAR *Cricopharyngeus*. Das entstandene OAR wurde *Oesophagus_inlet_muscles* genannt (Abb. 23). Die kraniokaudale Größenausdehnung des OÖS wurde auf einen Zentimeter geschätzt, daher wurden bei einem Schichtabstand von 0,3 cm drei Transversalschnitte berücksichtigt. Ventral war das Lumen der Trachea grenzbildend (Abb. 23, Mitte). Dorsal begrenzte die prävertebrale Muskulatur das OAR.

Oesophagus_cervical

Die Pars cervicalis des Ösophagus sollte mit Hilfe des OAR *Oesophagus_cervical* (Abb. 23) in die Untersuchungen miteingeschlossen werden. Die kraniale Grenze lag ungefähr einen Zentimeter kaudal der dorsalen Untergrenze des Ringknorpels. Damit begann die Konturierung unmittelbar kaudal von

Oesophagus_inlet_muscles. Nach kaudal wurde die Speiseröhre bis zur Fossa jugularis sterni entsprechend des anatomischen Verlaufs konturiert (Abb. 23, rechts).



Abb. 23: *Oesophagus_inlet_muscles* und *Oesophagus_cervical*, 3D-Ansicht von ventral (links), Darstellung von *Oesophagus_inlet_muscles* dorsal des Pharynxlumens (Mitte), *Oesophagus_inlet_muscles* (rot) kranial von *Oesophagus_cervical* (rosa) mit Darstellung der Fossa jugularis als kaudale Grenze von *Oesophagus_cervical* (rechts)

3.3.6 OARs des Kehlkopfes

Larynx

Das OAR *Larynx* (Abb. 24) umfasste alle wesentlichen Strukturen des Kehlkopfes. Die kraniale Grenze lag auf Höhe der Epiglottis (Abb. 24, rechts). Nach kaudal reichte *Larynx* bis zu den Cornuae inferiores der Cartilago thyroidea bzw. bis zur dorsalen Unterkante des Ringknorpels. In den oberen Abschnitten wurde *Larynx* ventral durch das Os hyoideum und die Membrana thyroidea begrenzt. MPCM und IPCM fungierten hier als dorsale Grenze.

In den unteren Abschnitten war die infrahyoidale Muskulatur die ventrale Grenzstruktur. Die Konturierung wurde hier dorsal bis zur Rückseite des Ringknorpels vorgenommen. Nach lateral erfolgte die Grenzbildung von kranial nach kaudal durch das Os hyoideum, die Membrana thyroidea, die Außenseite des Schildknorpels und die Außenseite des Ringknorpels.

Der luftgefüllte Larynxinnenraum, inklusive der Recessus piriformis und der Valleculae epiglotticae, wurden nicht mitkonturiert (Abb. 24, Mitte / rechts). Die Plicae vocalis und die inneren Kehlkopfmuskeln wurden dagegen in das OAR miteingeschlossen.

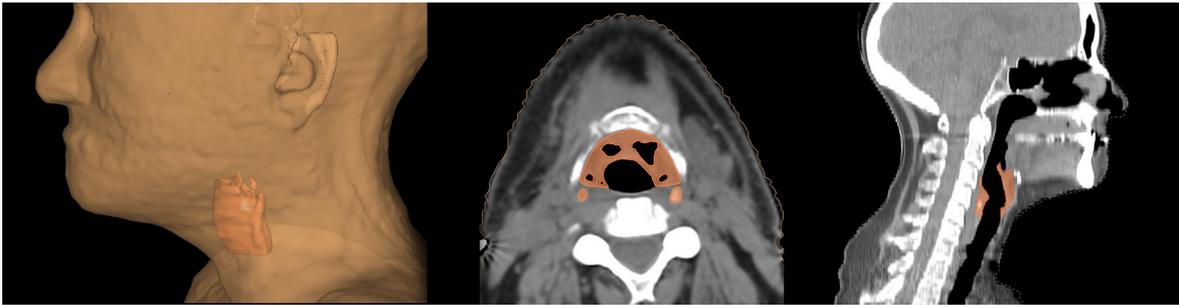


Abb. 24: **Larynx**, 3D-Ansicht von lateral (links), Darstellung von Larynx unter Aussparung des Larynxinnenraums und der Recessus piriformis im transversalen CT-Bild (Mitte), Darstellung von Larynx inklusive Epiglottis im sagitalen CT-Bild (rechts)

Supraglottic_Larynx

Supraglottic_Larynx bildet eines von zwei separaten OARs des Kehlkopfes (Abb. 25). Es umfasste die kranialen Abschnitte des Larynx. Kranial begann die Konturierung auf Höhe der Spitze der Epiglottis (Abb. 25, rechts). Die Stellknorpel waren in *Supraglottic_Larynx* nicht enthalten, denn die kaudale Grenze des OAR lag oberhalb der Stellknorpel. Im Gegensatz zu *Larynx* lag die ventrale Grenze an der Innenseite des Schildknorpels. Der Schildknorpel wurde also folglich nicht mitkonturiert (Abb. 25, Mitte). Auch die zum Schildknorpel gehörenden Cornuae superiores et inferiores wurden ausgeschlossen. Diese Modifizierung von *Supraglottic_Larynx* sollte den Schwerpunkt des OAR auf das Weichteilgewebe des oberen Kehlkopfes und die Epiglottis legen.

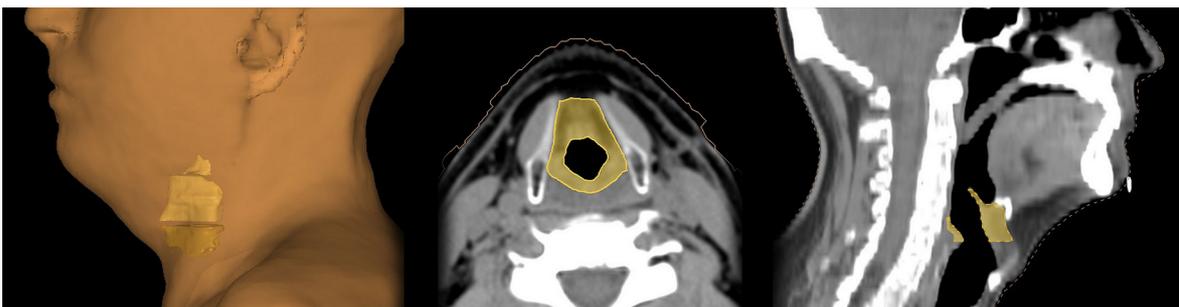


Abb. 25: **Supraglottic_Larynx**, 3D-Ansicht des oberen Supraglottic_Larynx und des unteren Glottic_Larynx von lateral (links), Darstellung von Supraglottic_Larynx unter Aussparung des lateral gelegenen Schildknorpels (Mitte), Darstellung von Supraglottic_Larynx inklusive Epiglottis im sagitalen CT-Bild (rechts)

Glottic_Larynx

Das zweite separate OAR des Kehlkopfes war *Glottic_Larynx* (Abb. 26). Es beinhaltete die unteren Abschnitte des Kehlkopfes. Die Konturierung begann kaudal von *Supraglottic_Larynx* auf der Höhe der Oberkante des Stellknorpels. In den nach kaudal folgenden Schichten wurde der Ringknorpel noch bis zum

Verschwinden des Stellknorpels konturiert (Abb. 26, links). In den kaudalen Schichten, in denen der Stellknorpel nicht mehr zu erkennen war, wurde nur noch das Weichteilgewebe zwischen Ring- und Schildknorpel konturiert (Abb. 26, rechts). Anstatt der knorpeligen Anteile sollte das Binde- und Muskelgewebe im Mittelpunkt der Untersuchung stehen.



Abb. 26: **Glottic_Larynx**, kraniale Abschnitte des OAR im transversalen CT-Bild (links), Glottic_Larynx in der CT-Sagittalebene (Mitte), Konturierung von Weichteilgewebe zwischen Schild- und Ringknorpel in kaudalen Abschnitten von Glottic_Larynx (rechts)

3.3.7 Geometrische OARs

Pharynxlumen

Als Grundbaustein weiterer OARs wurde *Pharynxlumen* (Abb. 27) konturiert. Kranial reichte *Pharynxlumen* bis zur Schädelbasis und kaudal bis zur Spitze der Epiglottis (Abb. 27, rechts). Falls sich die Epiglottis aufgrund von Artefaktbildung nicht eindeutig zu bestimmen ließ, wurden die Cornuae superius cartilaginis thyroideae als kaudale Grenze verwendet. Da das luftgefüllte Pharynxlumen kontinuierlich in die Mundhöhle übergeht, musste eine einheitliche ventrale Grenze definiert werden. Im Nasopharynx war der Vomer die ventrale Grenze (Abb. 27, Mitte). Die Frontalebene durch den Vomer wurde auch am Übergang des Pharynxlumens zur Mundhöhle als ventrale Grenze gewählt.

Pharynxlumen diene ausschließlich als Hilfsstruktur. Zusammenhänge mit dem Auftreten von AEs waren bei diesem Volumen nicht zu erwarten.



Abb. 27: **Pharynxlumen**, 3D-Ansicht von lateral (links), Darstellung von Pharynxlumen mit dem Vomer als ventrale Grenze im Bereich des Nasopharynx (Mitte), Darstellung der Epiglottis als kaudale Grenze des Pharynxlumen im sagitalen CT-Bild (rechts)

Pharyngeal_zylinder

Das OAR *Pharyngeal_zylinder* (Abb. 28) entstand auf Basis von *Pharynxlumen*. Ausschließlich in der Transversalebene wurde ein 1cm breiter Sicherheitssaum um *Pharynxlumen* erstellt. In Abb. 28 ist die Schädelbasis als kraniale und die Epiglottis als kaudal Begrenzung zu erkennen. In einzelnen Ausnahmefällen wurde das Volumen bei schlechter Abgrenzbarkeit der Epiglottis bis zu den Cornua superiores der Cartilago thyroidea nach kaudal fortgesetzt. Gleiches galt für *Pharyngeal_ring*, *Oropharyngeal_zylinder* und *Oropharyngeal_ring*.

Die Erzeugung von *Pharyngeal_zylinder* ermöglichte neben der Beurteilung des Pharynxlumens und des M. constrictor pharyngis auch den Einschluss von Anteilen des M. tensor veli palatini, M. levator veli palatini und des M. palatopharyngeus in die Auswertung.

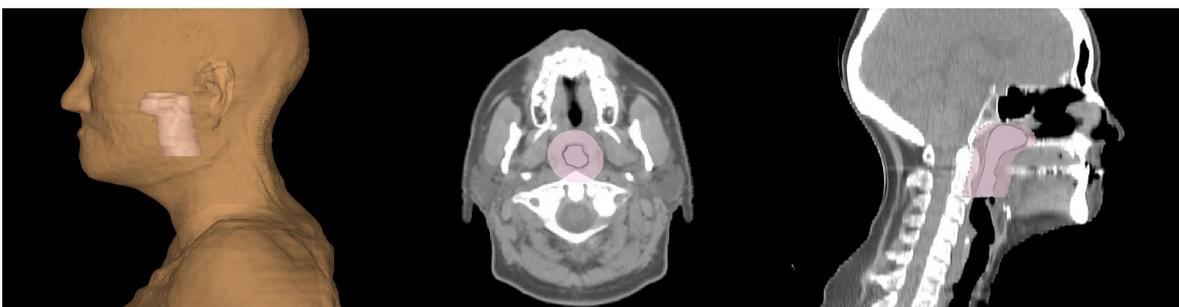


Abb. 28: **Pharyngeal_zylinder**, 3D-Ansicht von lateral (links), Darstellung von Pharyngeal_zylinder im transversalen CT-Bild auf Höhe des Oberkiefers (Mitte), Einschluss des Pharynxlumen im sagitalen CT-Bild (rechts)

Pharyngeal_ring

Das Volumen *Pharyngeal_ring* (Abb. 29) unterschied sich von *Pharyngeal_zylinder* lediglich durch den Ausschluss des Pharynxlumens. Es

repräsentierte somit einen 1cm-Sicherheitsaum um das Pharynxlumen. In den Abb. 29 wird das Fehlen des luftgefüllten Pharynxlumens deutlich.

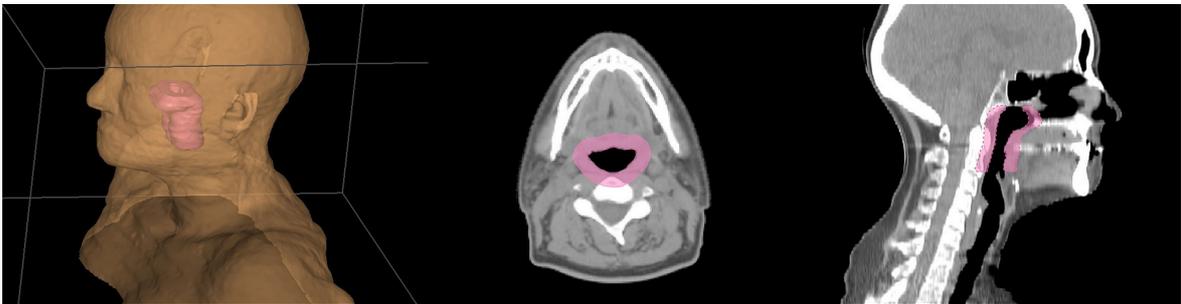


Abb. 29: **Pharyngeal_ring**, 3D-Ansicht von lateral-kränial (links), Pharyngeal_ring in der CT-Transversalebene auf Höhe von C2 (Mitte), Ausschluss des Pharynxlumens im sagitalen CT-Bild (rechts)

Oropharyngeal_zylinder

Ein zweites zylinderförmiges OAR namens *Oropharyngeal_zylinder* wurde konturiert (Abb. 30). Es unterschied sich von *Pharyngeal_zylinder* ausschließlich durch die Wahl einer anderen kranialen Grenze. Im dargestellten sagitalen CT-Bild (Abb. 30, rechts) ist zu sehen, dass *Oropharyngeal_zylinder* kranial nicht bis zur Schädelbasis, sondern nur bis zur Oberkante des Dens axis reichte. Abb. 30 demonstriert den Einschluss des Pharynxlumens.



Abb. 30: **Oropharyngeal_zylinder**, 3D-Ansicht von lateral (links), Einschluss des Pharynxlumens in das OAR im transversalen CT-Bild (Mitte), Oberkante des Dens axis als kraniale Grenze (rechts)

Oropharyngeal_ring

In Analogie zu *Pharyngeal_ring* wurde *Oropharyngeal_ring* (Abb. 31) aus *Oropharyngeal_zylinder* erzeugt. Dazu wurde das luftgefüllte Pharynxlumen erneut ausgeschlossen. Die Grenzen unterschieden sich somit nicht von *Oropharyngeal_zylinder*.

Die Erzeugung der vier Zylinder- und Ringvolumina war ein Versuch potentielle Risikostrukturen in zweckmäßige und unkompliziert reproduzierbare OARs für den klinischen Alltag umzusetzen.

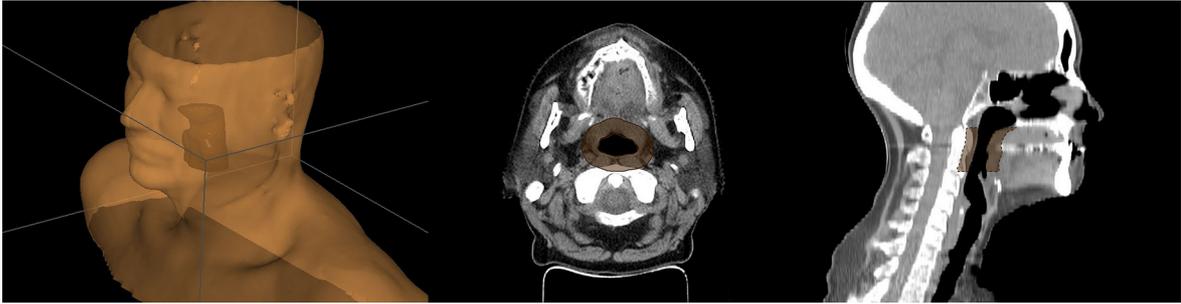


Abb. 31: **Oropharyngeal_ring**, 3D-Ansicht von kranial-lateral (links), Darstellung von Oropharyngeal_ring in der CT-Transversalebene (Mitte), Ausschluss des Pharynxlumens im Volumen im sagitalen CT-Bild (rechts)

Oral_funnel

Mit *Oral_funnel* (Abb. 32) wurde ein trichterförmiges OAR geschaffen, welches eine Vielzahl von Strukturen enthielt, die ganz offensichtlich am Schluckvorgang beteiligt sind und gleichzeitig weite Teile der Mundschleimhaut repräsentiert. Es setzte sich aus den OAR *Mundhöhle* und *Oropharyngeal_zylinder* zusammen (Abb. 32, rechts). Da eine Konzentration auf kleine und einzelne OARs in der klinischen Forschung beobachtbar ist, sollte *Oral_funnel* den alternativen Nutzen großer OARs prüfen.



Abb. 32: **Oral_funnel**, 3D-Ansicht von lateral (links), Darstellung von Oral_funnel auf Höhe der Unterkieferzähne im transversalen CT-Bild (Mitte), Darstellung der OARs Mundhöhle (grün) und Oropharyngeal_zylinder (braun) vor Fusion zu Oral_funnel (rechts)

3.4 Datenerhebung akuter Adverse Events

Die Patienten wurden durch Radioonkologen mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung von HN-SCC auf das Vorliegen akuter AEs untersucht. Da die Studie multizentrisch organisiert war, wurden die AEs durch mehrere Untersucher erhoben. Als Klassifikationssystem für akute Dysphagie, Mukositis und Xerostomie sowie andere AEs diente CTCAE Version 3.0. Die Dokumentation der AEs im Rahmen der Radiochemotherapie erfolgte anhand einer sogenannten *Case Report Form* (CRF, Auszüge im Anhang), die von den Initiatoren der ACCRA-Studie entwickelt wurde. Die Häufigkeit von AEs im Rahmen der Studienmedikation wurde prospektiv erfasst.

Die Untersuchungen wurden erstmalig eine Woche vor Beginn der Radiotherapie (*Week1*) durchgeführt, um das Vorliegen von AEs vor Einsatz der Studienmedikation zu dokumentieren. Daraufhin wurden die Patienten bis einschließlich zur siebten Woche nach Beginn (*Week8*) der Radiotherapie wöchentlich untersucht. Anschließend wurde im zweiwöchigen Rhythmus bis *Week33* untersucht. Die abschließenden *Follow-Up*-Untersuchungen im dreimonatigen Rhythmus spielten für die Beurteilung der akuten AEs im Rahmen der Radiochemotherapie eine untergeordnete Rolle.

Bei einem akuten AEs handelt es sich gemäß der Kriterien von Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) um ein unerwünschtes Ereignis, das innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Radiotherapie auftritt (76). Ein akutes AE trat demzufolge bis *Week14* auf.

Die gesammelten Daten aus den unterschiedlichen Instituten wurden pseudoanonymisiert an das Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) in Düsseldorf übermittelt.

3.5 Statistische Methode und Datenverarbeitung

Sowohl die Daten der klinischen und dosimetrischen Parameter als auch die Daten zum Auftreten von akuten AEs wurden in Excel-Tabellen zusammengeführt (Microsoft® Excel für Mac, Version 15.26). Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (Version 22.0.0.2. für Mac OS X).

Mit akuter Dysphagie $\geq 3/4$ und akuter Mukositis $\geq 3/4$ wurden zwei primäre Endpunkte gewählt, die sich binär verhielten (Auftreten / kein Auftreten). Die primären Endpunkte fungierten folglich als abhängige Variablen (AV).

3.5.1 Univariate Analyse

Zunächst erfolgte die Evaluierung des Einflusses der klinischen Parameter auf die gewählten Endpunkte. Die klinischen Parameter wurden univariat auf eine statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) Korrelation zu den AV überprüft. Dafür kamen binär logistische Regressionen nach Wald-Statistik zum Einsatz.

Auch für die Evaluierung des Einflusses der Dosis in den konturierten OARs wurden binär logistische Regressionen nach Wald-Statistik durchgeführt. Als UV gingen je OAR neben der MD auch die Partialvolumina V20-V65, jeweils sowohl in ml als auch in Prozent, in die Berechnung mit ein. In einem ersten Schritt wurde jede dosimetrische UV in einer univariate Analyse (UVA) mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ auf ihr Fähigkeit der Vorhersage des binären Endpunktes untersucht.

3.5.2 Multivariate Analyse

In einem zweiten Schritt sollten die signifikanten Ergebnisse der UVA multivariat untersucht werden. Bei einer großen Anzahl an dosimetrischen UV ($n=390$) war mit einer Vielzahl an signifikanten Ergebnissen in der UVA zu rechnen. Um ein unzulässiges statistisches Modell bei einem verhältnismäßig kleinen Kollektiv ($n=83$) zu vermeiden, wurden nur die UV mit dem kleinsten p-Wert je OAR in eine anschließende multivariate Analyse (MVA) eingeschlossen.

Eine Selektion von UV vor der MVA war auch bei Gleichheit des p-Wertes notwendig. In diesem Fall wurde die UV mit der positiveren Odds-Ratio in die MVA

aufgenommen. Dosimetrische Variablen mit einer Odds-Ratio <1 wurden von der weiterführenden Analyse ausgeschlossen, um das Modell auf Risikostrukturen zu beschränken. Die MVA der dosimetrischen UV wurden ebenfalls als binär logistische Regressionen mit dem Schrittweise Rückwärts Verfahren (Ausschluss nach Wald $p < 0,1$) gerechnet.

Aus den signifikanten Ergebnissen der MVA sollten sich die OARs mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft zum Auftreten akuter Dysphagie^{°3/4} und akuter Mukositis^{°3/4} im Studienkollektiv ablesen lassen.

3.5.3 ROC-Kurven

Zur Veranschaulichung der prädiktiven Aussagekraft signifikanter Ergebnisse der MVA wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) angefertigt. ROC-Kurven geben die Sensitivität („Richtig Positiven“) und die Rate der „Falsch-Positiven“ prädiktiver Variablen graphisch wieder. Sie helfen bei der Wahl geeigneter Grenzwerte medizinischer Testverfahren (77).

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Patientencharakteristika		Absolut	Relativ	n
Patientenanzahl	Rekrutierte Patienten	83		
	<i>Drop-outs</i>	6	7,2%	
Geschlecht	Männlich	63	80,8%	78
	Weiblich	15	19,2%	
Alter	Mittelwert	55,28		78
	Median	55		
	Spannweite	29-70		
BMI [kg/m ²]	Mittelwert	23,97		77
KO [m ²]	Mittelwert	1,88		77
Raucherstatus	Nichtraucher	38	50,0%	76
	Gelegenheitsraucher	2	2,6%	
	Raucher	36	47,4%	
Alkoholkonsum	Regelmäßig	16	21,1%	76
	Trockene Alkoholiker	11	14,5%	
	Gelegentlich	28	36,8%	
	Kein Alkohol	21	27,6%	
Diabetes	Ja	7	8,9%	79
	Nein	72	91,1%	
ECOG	Stadium 0	51	68,0%	75
	Stadium 1	24	32,0%	
Tod im Verlauf	Ja	11	14,1%	78
	Nein	67	85,9%	
Hochrisikopatient	R0 <5mm	41	54,7%	75
	R1	29	61,3%	75
	Extranodales Wachstum	48	63,2%	76
UICC	I	1	1,3%	77
	II	11	14,3%	
	III	12	15,6%	
	IV	53	68,8%	
T-Stadium	T1	19	24,4%	78
	T2	36	46,2%	
	T3	16	20,5%	
	T4	7	9,0%	
N-Status	N0	11	14,1%	78
	N1	16	20,5%	
	N2	47	60,2%	
	N3	4	5,1%	

Grading	G1	1	1,3%	78
	G2	49	62,8%	
	G3	27	34,6%	
	G4	1	1,3%	
Lokalisation	Larynx	6	7,7%	78
	Mundhöhle	21	26,9%	
	Oropharynx	51	65,4%	

Tabelle 4: *Patientencharakteristika der ACCRA-Studie*

4.1.1 Dropouts

Im Verlauf der Beobachtung schieden sechs Studienteilnehmer vorzeitig aus der Studie aus. Zwei Patienten erhielten die Studienmedikation nicht. Drei Patienten erfüllten nicht alle Einschlusskriterien und mussten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Ein Patient schied aufgrund von schweren Begleiterkrankungen aus der Studie aus.

Im Verlauf der Studie kam es beim Vorliegen schwerer Tumorerkrankungen erwartungsgemäß zum Tod einzelner Studienteilnehmer/innen. Tabelle 5 listet die eingetretenen Todesfälle nach Zeitpunkt des Todes im Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren auf. Bekannte Todesursachen sind mitaufgeführt. Obwohl die genaue Todesursache nicht immer sicher ermittelt werden konnte, sind unklare Todesursachen am wahrscheinlichsten auf einen Fortschritt der Grunderkrankung zurückzuführen.

Mortalität im Verlauf der Nachbeobachtung		
ACCRA-Nr.	Zeitpunkt des Todes [Monaten]	Todesursache
8005	1,9	Peritonitis bei PEG
1003	*2,0	unklar
5004	4,7	Asystolie
11005	7,3	unklar
1014	7,7	unklar
5003	8,5	unklar
8001	9,3	unklar
4004	10,1	Tumorprogress
1005	16,4	unklar
1011	21,3	unklar

Tabelle 5: *Mortalität im Verlauf der ACCRA-Studie*, Ausgangspunkt für die Ermittlung des Todeszeitpunktes war der Beginn der Radiochemotherapie (Week2), *geschätzte Angabe

4.2. Chemotherapie

Die Chemotherapie bestand aus Cisplatin mit einer Dosierung von 20mg/m² und 5-FU mit einer Dosierung von 600mg/m². Beide Chemotherapeutika wurden an Tag 1-5 und Tag 29-33 verabreicht. Die Durchführbarkeit des im Studienprotokoll verankerten Chemotherapieregimes wurde bereits durch eine Zwischenanalyse aus dem Radioonkologischen Institut der Universität Düsseldorf gezeigt (78).

Die Chemotherapie wurde mit Cetuximab ergänzt. Cetuximab wurde mit einer Dosierung von 400mg/m² erstmal eine Woche vor Beginn der Radiotherapie eingesetzt. Bis zum Ende der Radiotherapie folgten wöchentliche Gaben (250mg/m²). Die geplante sechsmonatige Erhaltungstherapie von Cetuximab sollte anschließend mit zweiwöchentlichen Gaben von 500mg/m² fortgesetzt werden.

Im Gegensatz zur Chemotherapie waren Unterbrechungen und Therapieabbrüche der Cetuximab-Gabe häufig. Häufigster Grund für Therapieunterbrechungen waren akneähnliche Hauterscheinungen mit konsekutiver Therapieablehnung. Bis zu 15% der Patienten zeigten allergische Reaktionen gegenüber Cetuximab (Tabelle 8). Zwei Patienten hatten lebensbedrohliche allergische Reaktionen vom Grad 4. Auch Cetuximab-typische Nagelveränderungen wurden beobachtet (Tabelle 8) (79).

Mukositis wurde dreimal im Rahmen von Unterbrechungen und Abbrüchen der Cetuximab-Gabe als mögliche Ursache erwähnt. Dysphagie wurde von den Untersuchern nicht im Zusammenhang mit Chemotherapieunterbrechungen oder –Abbrüchen genannt. Die Kreuztabellen 6 und 7 zeigen das Auftreten akuter Mukositis und Dysphagie °3/4 in Gegenüberstellung zur Vollständigkeit der Chemotherapie- und Cetuximab-Gabe.

Dysphagie°3/4 und Chemotherapie- (CHX) / Cetuximab-Gabe

	Auftreten von Dysphagie °3/4		Gesamt
	ja	nein	
CHX nach Studienprotokoll*	12 (16,9%)	17 (23,9%)	29
CHX beendet*, Cetuximab abgebrochen	13 (18,3%)	20 (28,2%)	33

CHX abgebrochen, Cetuximab erfolgt	1 (1,4%)	0 (0%)	1
CHX und Cetuximab abgebrochen	3 (4,2%)	5 (7,0%)	8
Gesamt	29	42	71

Tabelle 6: *Gegenüberstellung der Vollständigkeit der CHX- und Cetuximab-Gabe und akuter Dysphagie^{°3/4}, *Dosisreduktionen wurden toleriert*

Mukositis^{°3/4} und Chemotherapie- (CHX) / Cetuximab-Gabe			
	Auftreten von Mukositis ^{°3/4}		Gesamt
	ja	nein	
CHX nach Studienprotokoll*	10 (13,9%)	19 (26,4%)	29
CHX beendet*, Cetuximab abgebrochen	13 (18,1%)	21 (29,2%)	34
CHX abgebrochen, Cetuximab erfolgt	1 (1,4%)	0 (0%)	1
CHX und Cetuximab abgebrochen	4 (5,6%)	4 (5,6%)	8
Gesamt	28	44	72

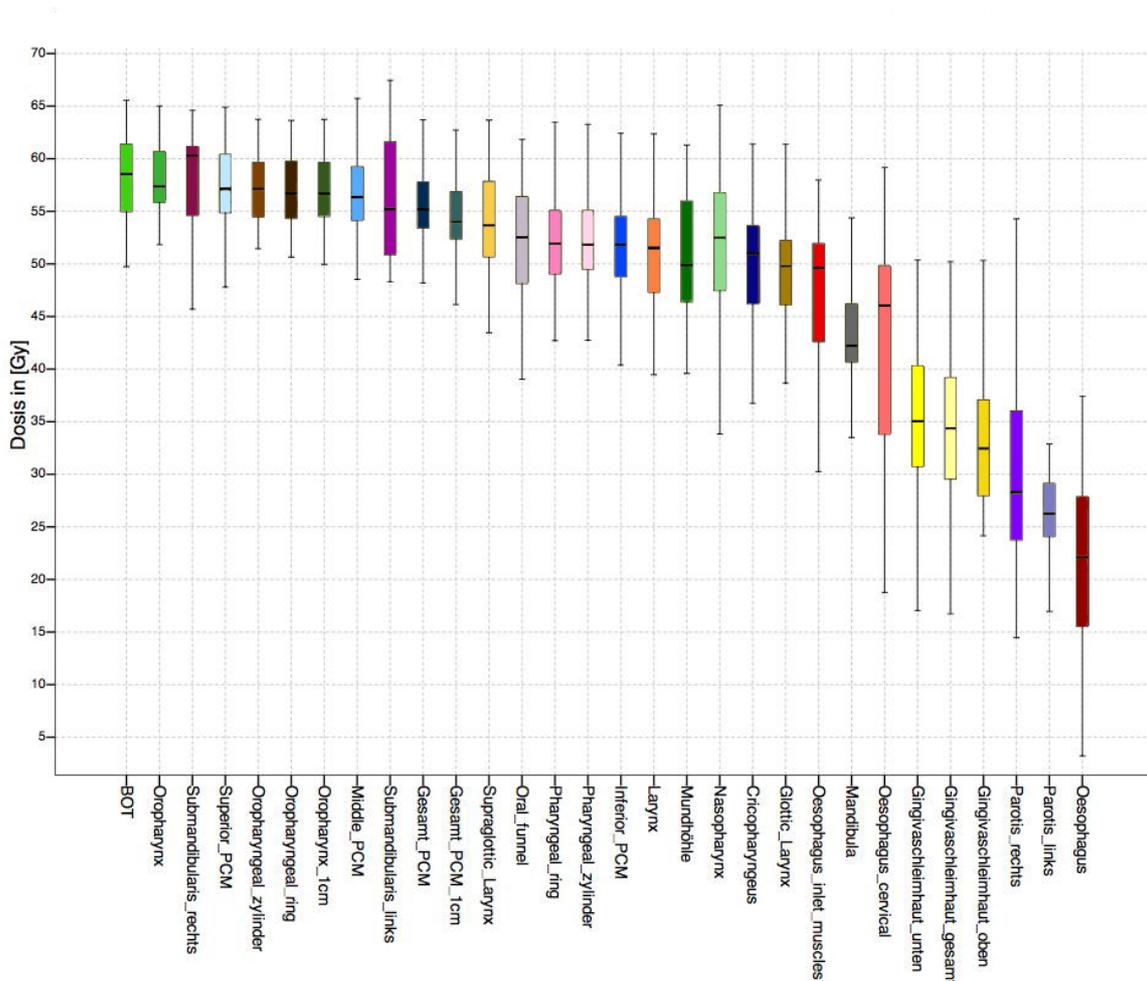
Tabelle 7: *Gegenüberstellung der Vollständigkeit der CHX- und Cetuximab-Gabe und akuter Mukositis^{°3/4}, *Dosisreduktionen wurden toleriert*

4.3 Radiotherapie

Die adjuvante Radiotherapie der ACCRA-Patienten erfolgte maximal neun Wochen nach primärer operativer Versorgung über einen Zeitraum von fünfeinhalb Wochen. Die Behandlung erfolgte einmal pro Tag bei fünf Fraktionen pro Woche. Bei insgesamt 28 Fraktionen wurde für PTV1 61,6 Gy (2,2 Gy/Fraktion), für PTV2 56 Gy (2,0 Gy/Fraktion) und für PTV3 50,4 Gy (1,8 Gy) als totale Zieldosis definiert. Die Zielvolumina wurden simultan mittels IMRT-Technik und integriertem Boost bestrahlt.

Als Dosisbeschränkungen für Normalstrukturen, die sich mit den gewählten OARs deckten, wurde für die Mandibula 70 Gy angegeben. Außerdem wurde für die Glandulae parotidae angegeben, dass entweder die durchschnittliche Dosis in beiden Speicheldrüsen <26 Gy oder wenigstens 50% beider Speicheldrüsen <30 Gy oder wenigstens 20ml des kombinierten Volumens aus beiden Speicheldrüsen <20 Gy Energiedosis erreichen sollten. Für die Glandulae submandibularis und die Mundhöhle wurde lediglich das Ziel formuliert, die Dosis nach bester Möglichkeit zu reduzieren.

Nach erfolgter Radiotherapie zeigte die Ermittlung der Mittelwerte für PTV1 (59,09 Gy), PTV2 (56,49 Gy) und PTV3 (53,25 Gy), dass die totalen Zieldosen eingehalten wurden. Die geringen Abweichungen von den definierten Zieldosen ergaben sich durch vereinzelte Therapieunterbrechungen. Die Mittelwerte der Durchschnittsdosis in den jeweiligen Risikoorganen sind in Abb. 33 dargestellt.



4.4 Prävalenz, Schweregrad und zeitlicher Verlauf der AEs

4.4.1 Dysphagien

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums entwickelten 90,7% der Patienten Dysphagien[°]1-4. Insgesamt 29 Patienten (40,8%) litten unter schweren Dysphagien[°]3/4 (Abb. 34). Lebensbedrohliche Dysphagien von Grad 4 wurden bei acht Patienten beobachtet.

Bei 28 der 29 Patienten mit Dysphagien^{°3/4} traten die Symptome erstmals in den ersten 90 Tagen (*Week2-14*) nach Beginn der Radiotherapie auf (Abb. 35). Die schweren Dysphagien traten somit fast ausschließlich als Frühkomplikation auf. In der statistischen Analyse wurden alle 29 Fälle schwerer Dysphagie^{°3/4} als akute AEs behandelt, da im vorliegenden Einzelfall bei fehlenden Daten von einem Neuauftreten des AEs bis *Week14* auszugehen war.

Verteilung der Schweregrade akuter Dysphagien

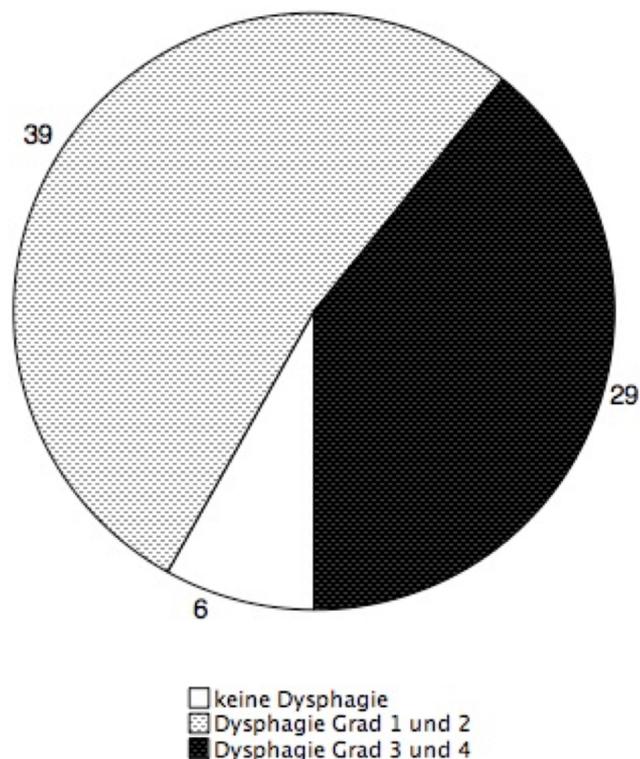


Abb. 34: *Prävalenz von akuter Dysphagie im ACCRA-Kollektiv, n=74*

Mit 89,3% wurden die Beschwerden von Dysphagie^{°3/4} in großer Mehrheit als „schwer“ eingestuft. Die Verbindung zur Studienmedikation unter Patienten mit Dysphagie^{°3/4} wurde bei zwei Patienten als „sicher“, bei vier Patienten als „wahrscheinlich“, bei 16 Patienten als „möglich“, bei drei Patienten als „unwahrscheinlich“ und bei drei Patienten als „zusammenhangslos“ bezeichnet. In 45,8% der Fälle von Dysphagie^{°3/4} wurde eine Relation zur Studientherapie als „möglich“ bewertet. Eine „sichere“ Relation zur Studienmedikation wurde in 3,4% der Fälle angegeben.

Von 26 der 29 Patienten mit Dysphagie $\geq 3/4$ ließ sich der zeitliche Verlauf der Dysphagien bis Woche 33 wiedergeben (mindestens bei 50% der wöchentlichen Kontrollen anwesend). Im Mittel litten die Patienten 6,5 Wochen unter Dysphagie $\geq 3/4$. Die Dauer von Dysphagie $\geq 3/4$ lag zwischen einer und 19 Wochen. Abb. 35 gibt eine Übersicht über das Vorliegen von Dysphagien im Studienkollektiv zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Bei rückläufiger Teilnehmerzahl in den *Follow-Up*-Untersuchungen ($n_{\text{Follow-Up}2} = 45$) wurde bei mindestens sechs Patienten Dysphagie $\geq 3/4$ festgestellt.

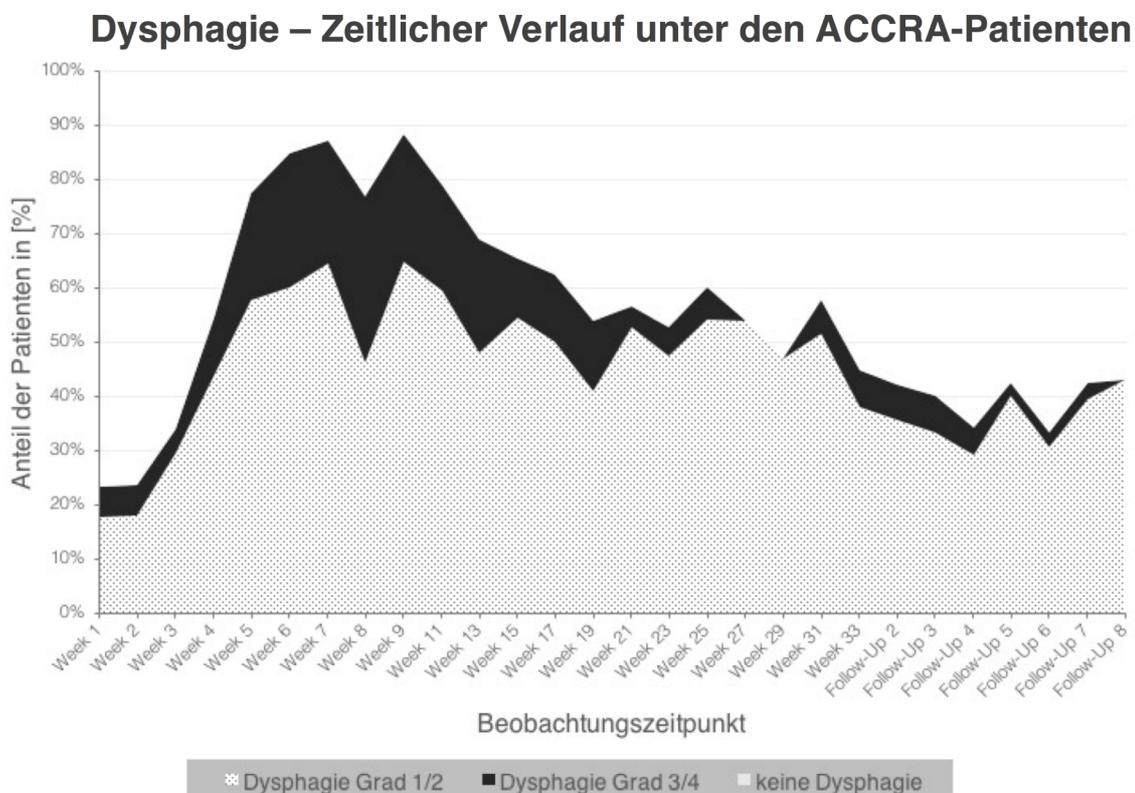


Abb. 35: **Darstellung der Prävalenz von Dysphagien im Nachbeobachtungszeitraum**, Wöchentliche Untersuchung bis Week 9, anschließend 2-wöchentliche Untersuchungen, Follow-Up1 wurde nicht durchgeführt

4.4.2 Mukositis

Neben Dysphagien war Mukositis eine der Hauptkomplikationen im ACCRA-Kollektiv. Nach Abschluss der Verlaufsbeobachtung wurden 28 Fälle von Mukositis $\geq 3/4$ gezählt (Abb. 36). Leichtere Mukositis $\geq 1/2$ kam bei 40 Patienten vor. Nur sechs Patienten klagten nicht über Mukositis. Unter den Patienten mit Mukositis litten 41,2 % unter Mukositis $\geq 3/4$. Bei allen 28 Patienten mit

Mukositis^{°3/4} kam es zum Neuauftreten der Symptome innerhalb der ersten 90 Tage (*Week2-14*). Definitionsgemäß konnten die eingetretenen Mukositis-Fälle einheitlich als akute AEs bezeichnet werden.

Verteilung des Schweregrades akuter Mukositis

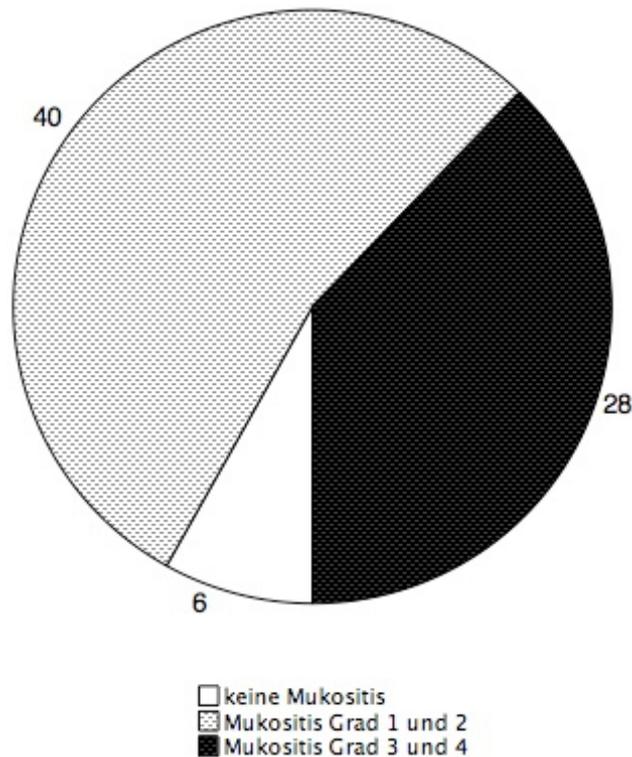


Abb. 36: *Prävalenz von akuter Mukositis im ACCRA-Kollektiv, n=74*

In fünf Fällen wurden der Schweregrad der Mukositis^{°3/4} als „mittel“, in 22 Fällen als „schwer“ und in einem Fall als „lebensbedrohlich“ eingestuft. Im Behandlungszeitraum wurde bei 92,9% der Patienten mit Mukositis^{°3/4} mindestens zu einem Zeitpunkt angegeben, dass sie vom AE „wiederhergestellt“ seien. In den *Follow-Up*-Untersuchungen lag Mukositis nur sporadisch vor. Der Rückgang von Mukositis im zeitlichen Verlauf ist in Abb. 37 zu erkennen.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mukositis^{°3/4} und der Studienmedikation wurde in einem Fall als „sicher“, in sechs Fällen als „wahrscheinlich“, in 20 Fällen als „möglich“ und in einem Fall als „unwahrscheinlich“ bewertet. Zwei Patienten mussten aufgrund von Mukositis^{°3/4} die Radiotherapie unterbrechen (≥ 3 Tage). Der zeitliche Verlauf von Mukositis^{°3/4} bis Woche 33 ließ sich durch den Datensatz von 26 der 29 Patienten mit

Mukositis^{°3/4} wiedergeben (mindestens bei 50% der wöchentlichen Kontrollen anwesend). Der Mittelwert der Mukositis^{°3/4}-Dauer in Wochen lag bei 3,15. Die längste Periode eines Patienten mit Mukositis^{°3/4} betrug 9 Wochen. Keiner der Patienten gab zu den *Follow-Up*-Untersuchungen das Vorliegen von Mukositis^{°3/4} an.

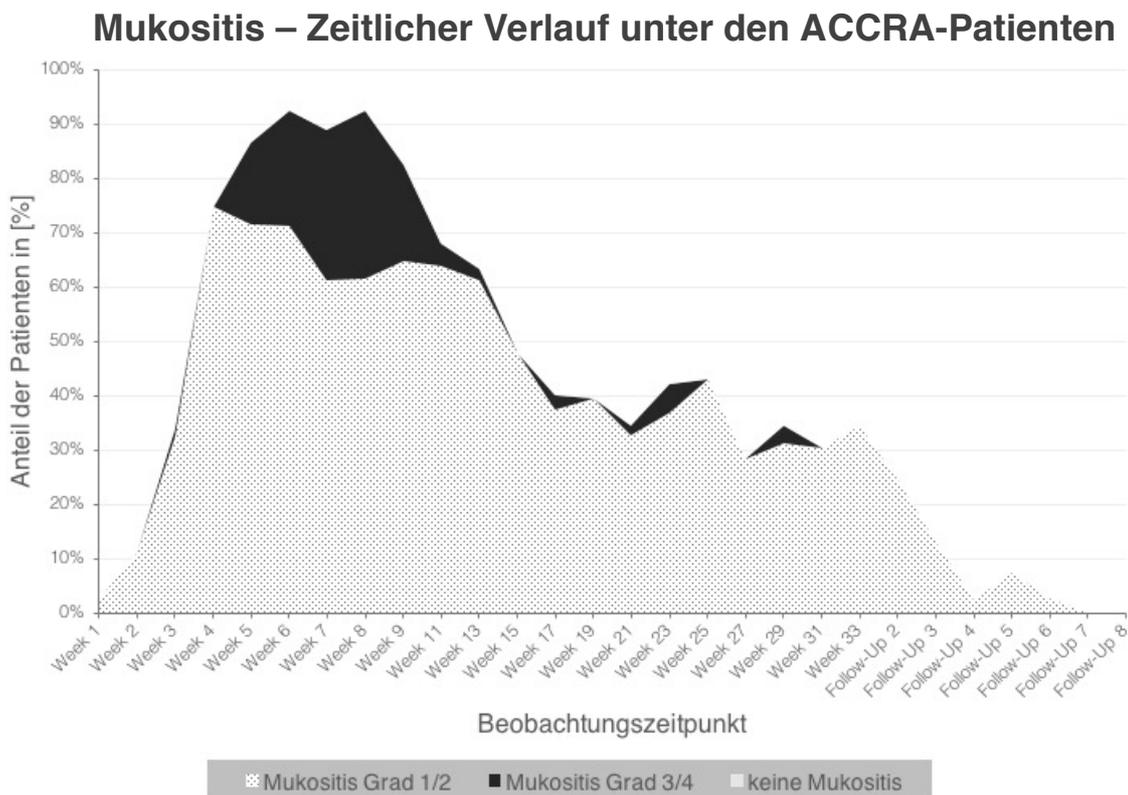


Abb. 37: **Darstellung der Prävalenz von Mukositis im Nachbeobachtungszeitraum**, Starker Anstieg von Mukositis mit Beginn der Radiochemotherapie (Week2)

4.4.3 Sonstige akute Adverse Events

Die Untersucher erfassten außer Mukositis und Dysphagie auch andere AEs. Neben der bereits erwähnten Xerostomie handelte es sich dabei einerseits um Radiotherapie-assoziierte AEs, wie Hautreaktionen im Bestrahlungsfeld, auch Radiodermatitis genannt. Andererseits wurden Chemotherapie- und Cetuximab-assoziierte AEs erfasst. Tabelle 8 listet das Auftreten sonstiger akuter AEs unter Angabe ihrer Schweregrade auf.

Übersicht sonstiger akuter AEs der ACCRA Studie

Bezeichnung des AE	CTCAE °1/2	CTCAE °3/4
Xerostomie	48 (69,6%)	6 (14,5%)
Hautreaktion im BF*	42 (60,9%)	24 (34,8%)
Hautreaktion außerhalb des BF*	20 (29,0%)	8 (11,6%)
Akneähnliche Hauterscheinungen	48 (69,6%)	12 (17,4%)
Nagelveränderungen	24 (34,8%)	0 (0%)
Allergische Reaktionen	7 (10,1%)	4 (5,8%)

Tabelle 8: **Auflistung sonstiger akuter Adverse Events** (Week2-Week14), n=69, *BF=Bestrahlungsfeld

4.4.4 Xerostomie

Im Beobachtungszeitraum (*Week1-Follow-Up8*) gaben 81,1% der Patienten an unter Xerostomie^{°1-4} zu leiden. 13 Patienten litten unter Xerostomie^{°3/4}. Sechs Patienten litten bereits vor dem 90. Tag an Xerostomie^{°3/4} (Tabelle 8). Sieben Patienten zeigten erst nach dem 90. Tag erstmals Beschwerden von Xerostomie^{°3/4}. Damit litten bei kleiner Patientenzahl mit Xerostomie^{°3/4} (n=13) knapp die Hälfte (46,2%) definitionsgemäß an akuter Xerostomie^{°3/4}.

Unter den 13 Patienten mit Xerostomie^{°3/4} wurde der Schweregrad einmal als „leicht“, zweimal als „mittel“ und zehnmal als „schwer“ eingestuft. Bezüglich des Ausganges der Symptomatik von Xerostomie^{°3/4} im Beobachtungszeitraum wurde in 53,8% der Fälle mindestens einmal „wiederhergestellt“, also Beschwerdefreit, angegeben. In 15,4% der Fälle wurde „im Begriff wiederhergestellt zu werden“ und in 30,8% der Fälle „noch nicht wiederhergestellt“ angegeben. Die Relation zur Studienmedikation wurde unter den Patienten mit Xerostomie^{°3/4} in einem Fall als „wahrscheinlich“, in elf Fällen als „möglich“ und in einem Fall als „unwahrscheinlich“ bewertet.

Die Dauer von Xerostomie^{°3/4} lag bei 4-20 Wochen. Frühestens trat Xerostomie^{°3/4} in *Week5* auf. Eine Übersicht über das Vorliegen von Xerostomie im Studienkollektiv zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zeigt Abb. 38.

Xerostomie - Zeitlicher Verlauf unter den ACCRA-Patienten

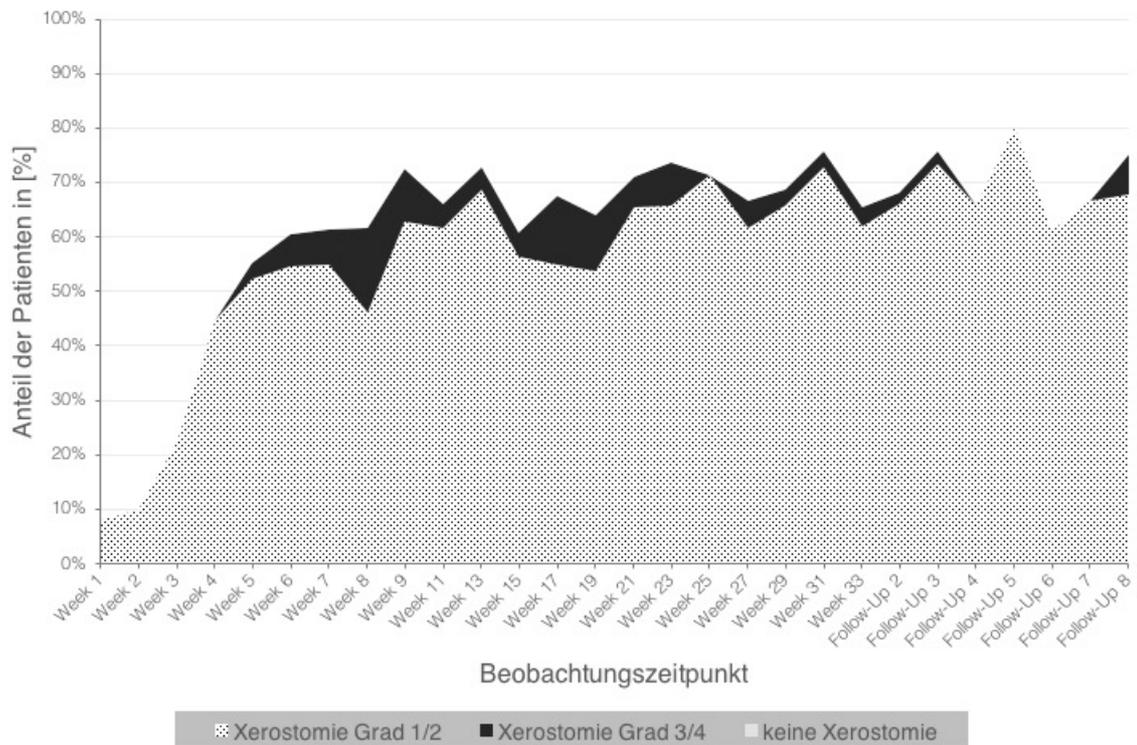


Abb. 38: *Darstellung der Prävalenz von Xerostomie im Nachbeobachtungszeitraum*, Starker Anstieg von Xerostomie[°]1/2 und [°]3/4 vor Week15

4.5. Univariate Analyse

4.5.1 Auswertung der klinischen Parameter

Einfluss klinischer Parameter auf das Auftreten von akuter Dysphagie[°]3/4

Potentieller Risikofaktor	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds-ratio
Geschlecht (w / m)	0,864	1,109	0,340 – 3,620
Alter	0,231	1,041	0,974 – 1,113
BMI [kg/m ²]	0,900	0,993	0,891 – 1,107
Körperoberfläche [m ²]	0,622	0,578	0,066 – 5,085
Gewichtsverlust (<5kg / >5kg)	0,916	0,939	0,292 – 3,022
Packyears	0,891	0,997	0,961 – 1,035
Nichtraucher / Raucher	0,323	1,647	0,612 – 4,434
Tägliche Zigarettenanzahl bei Screening	0,857	1,007	0,935 – 1,084
Aufgabe des Rauchens im Therapieverlauf vs keine Aufgabe	0,240	0,450	0,119 – 1,703
Kein Alkohol bei Screening vs Alkoholkonsum bei Screening	0,432	0,660	0,234 – 1,861
Kein Diabetes / Diabetes	0,912	1,096	0,226 – 5,310
ECOG 0 / 1	0,729	1,197	0,434 – 3,302

<90% Dosis Cetuximab / >90% Cetuximab	0,839	0,900	0,326 – 2,484
Keine Unterbrechung / Unterbrechung der Radiotherapie	0,396	1,848	0,448 – 7,624
UICC 1-2 / 3-4	0,949	0,960	0,272 – 3,383
T1-2 / T3-4	0,531	0,710	0,243 – 2,076
N0 / >N0	0,743	1,250	0,330 – 4,733
Grading 1-2 / 3-4	0,915	0,947	0,351 – 2,556
Tumorlokalisation Oropharynx	0,915	1,056	0,391 – 2,847
Tumorlokalisation Mundhöhle	0,896	1,074	0,370 – 3,117
Tumorlokalisation Larynx	0,697	0,704	0,120 – 4,121

Tabelle 9: *Ergebnisse der univariaten Analyse klinischer Parameter und akuter Dysphagie^{°3/4}*, Berechnung mittels binär logistische Regressionen nach Wald-Statistik in SPSS22

Einfluss klinischer Parameter auf das Auftreten von Mukositis^{°3/4}

Potentieller Risikofaktor	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds-ratio
Geschlecht (w / m)	0,700	0,793	0,243 – 2,587
Alter	0,638	1,015	0,952 – 1,083
BMI [kg/m ²]	0,916	0,939	0,292 – 3,022
Körperoberfläche [m ²]	0,930	1,005	0,902 – 1,119
Gewichtsverlust (<5kg / >5kg)	0,916	1,065	0,331 – 3,425
Packyears	0,439	1,015	0,977 – 1,054
Nichtraucher / Raucher	0,328	0,609	0,225 – 1,646
Tägliche Zigarettenanzahl bei Screening	0,127	1,062	0,983 – 1,147
Aufgabe des Rauchens im Therapieverlauf vs keine Aufgabe	0,487	1,633	0,410 – 6,509
Kein Alkohol bei Screening vs Alkoholkonsum bei Screening	0,364	1,667	0,553 – 5,022
Kein Diabetes / Diabetes	0,578	0,615	0,111 – 3,411
ECOG 1	0,111	0,413	0,139 – 1,225
<90% Dosis Cetuximab / >90% Cetuximab	0,670	0,800	0,286 – 2,236
Keine Unterbrechung / Unterbrechung der Radiotherapie	0,984	1,014	0,258 – 3,993
UICC 1-2 / 3-4	0,797	0,847	0,241 – 2,984
T1-2 / T3-4	0,859	1,100	0,384 – 3,153
N0 / >N0	0,417	1,802	0,435 – 7,459
Grading 1-2 / 3-4	0,625	0,780	0,288 – 2,112
Tumorlokalisation Oropharynx	0,475	0,698	0,260 – 1,872
Tumorlokalisation Mundhöhle	0,350	1,658	0,575 – 4,784
Tumorlokalisation Larynx	0,792	0,788	0,135 – 4,615

Tabelle 10: *Ergebnisse der univariaten Analyse klinischer Parameter und akuter Mukositis^{°3/4}*, Berechnung mittels binär logistische Regressionen nach Wald-Statistik in SPSS22

4.5.2 Auswertung der dosimetrischen Parameter

Die univariaten Analyse der dosimetrischen Parameter erbrachte für jedes OAR eine Einschätzung über einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen Bestrahlung des OAR und dem Auftreten der akuten AEs Dysphagie^{°3/4} und Mukositis^{°3/4}. Tabelle 11 zeigt beispielhaft die dosimetrischen Ergebnisse der UVA des OAR *Mundhöhle* zum Auftreten von Mukositis^{°3/4}.

Um ein unzulässiges statistisches Modell bei einem verhältnismäßig kleinen Kollektiv (n=83) zu vermeiden, wurden nur die UV mit dem kleinsten p-Wert je OAR in eine anschließende multivariate Analyse (MVA) eingeschlossen (Tabelle 11). Aus Übersichtsgründen fassen die Tabellen 12 und 13 die signifikanten (p≤0,05) Ergebnisse der dosimetrischen Parameter aller OARs aus den univariaten Analysen zusammen.

Dosimetrische Daten des OAR <i>Mundhöhle</i> und Mukositis^{°3/4}			
Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds Ratio
Durchschnittsdosis/MD	0,032	1,122	1,010 – 1,246
V20 in ml	0,200	0,981	0,953 – 1,010
V20 in %	0,600	1,028	0,953 – 1,010
V30 in ml	0,428	0,989	0,961 – 1,017
V30 in %	0,301	1,038	0,967 – 1,113
V40 in ml	0,265	0,998	0,974 – 1,023
V40 in %	0,265	1,024	0,983 – 1,066
V50 in ml	0,038	1,024	1,001 – 1,048
V50 in %	0,006	1,045	1,013 – 1,078
V60 in ml	0,063	1,022	0,999 – 1,046
V60 in %	0,028	1,030	1,003 – 1,057
V65 in ml	0,848	0,995	0,946 – 1,046
V65 in %	0,891	1,005	0,938 – 1,077

Tabelle 11: **Zusammenhang zwischen Dosis in der Mundhöhle und dem Auftreten von Mukositis^{°3/4}**, n=49, 21 davon mit Mukositis^{°3/4}; signifikante Ergebnisse: Mundhöhle_MD; Mundhöhle_V50 [ml] und [%], Mundhöhle_V60 [%], Einzug in MVA: Mundhöhle_V50 [%] (■)

Signifikante dosimetrische Variablen der OARs und Dysphagie^{°3/4} in UVA			
Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds-Ratio
Cricopharyngeus_MD	0,026	1,137	1,016 – 1,273
Cricopharyngeus_V50 [ml]	0,002	5,468	1,853 – 16,138
Cricopharyngeus_V50 [%]	0,008	1,021	1,006 – 1,038
Gesamt_PCM_MD	0,036	1,236	1,014 – 1,507
Gesamt_PCM_V50 [%]	0,012	1,056	1,012 – 1,102
Gesamt_PCM_1cm_MD	0,019	1,282	1,042 – 1,576
Gesamt_PCM_1cm_V50 [ml]	0,016	1,025	1,005 – 1,046
Gesamt_PCM_1cm_V50 [%]	0,003	1,068	1,022 – 1,116

Gingivaschleimhaut_gesamt_V50 [ml]	0,032	1,135	1,011 – 1,273
Gingivaschleimhaut_gesamt_V50 [%]	0,032	1,044	1,004 – 1,087
Gingivaschleimhaut_unten_V40 [%]	0,046	1,022	1,000 – 1,044
Glottic_Larynx_MD	0,018	1,145	1,023 – 1,282
Glottic_Larynx_V50 [%]	0,009	1,025	1,006 – 1,044
Inferior_PCM_MD	0,013	1,176	1,035 – 1,337
Inferior_PCM_V50 [%]	0,007	1,026	1,007 – 1,045
Larynx_MD	0,020	1,177	1,026 – 1,352
Larynx_V50 [%]	0,004	1,042	1,013 – 1,072
Mandibula_V50 [ml]	0,005	1,107	1,031 – 1,188
Mandibula_V50 [%]	0,003	1,067	1,022 – 1,114
Mandibula_V60 [ml]	0,010	1,263	1,058 – 1,509
Mandibula_V60 [%]	0,015	1,115	1,021 – 1,217
Mundhöhle_V50 [%]	0,033	1,032	1,003 – 1,061
Oropharynx_1cm_V50 [%]	0,010	1,073	1,017 – 1,132
Supraglottic_Larynx_MD	0,017	1,182	1,031 – 1,356
Supraglottic_Larynx_V50 [%]	0,007	1,051	1,014 – 1,089
Oral_funnel_V50 [%]	0,030	1,039	1,004 – 1,075

Tabelle 12: **Zusammenhang zwischen Dosis in OARs und dem Auftreten von Dysphagie^{°3/4}**, Berechnung der UVA mittels binär logistische Regressionen nach Wald-Statistik in SPSS22. Ergebnisse mit einer Odds-Ratio <1 wurden nicht berücksichtigt, grüngefärbte Variablen (■) gingen als Variablen mit geringstem p-Wert des jeweiligen Risikoorgans in multivariate Analyse ein

Signifikante dosimetrische Variablen der OARs und Mukositis^{°3/4} in UVA

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds Ratio
Gesamt_PCM_V50 [ml]	0,030	1,186	1,017 – 1,382
Gesamt_PCM_V50 [%]	0,023	1,046	1,006 – 1,088
Gesamt_PCM_1cm_V50 [ml]	0,013	1,026	1,005 – 1,047
Gesamt_PCM_1cm_V50 [%]	0,012	1,051	1,011 – 1,093
Gingivaschleimhaut_gesamt_MD	0,015	1,134	1,024 – 1,256
Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [ml]	0,004	1,115	1,046 – 1,275
Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [%]	0,004	1,052	1,016 – 1,089
Gingivaschleimhaut_gesamt_V50 [ml]	0,007	1,318	1,080 – 1,610
Gingivaschleimhaut_gesamt_V50 [%]	0,010	1,099	1,023 – 1,182
Gingivaschleimhaut_oben_V40 [ml]	0,005	1,354	1,094 – 1,676
Gingivaschleimhaut_oben_V40 [%]	0,008	1,050	1,013 – 1,090
Gingivaschleimhaut_oben_V50 [ml]	0,006	1,835	1,190 – 2,832
Gingivaschleimhaut_oben_V50 [%]	0,008	1,112	1,029 – 1,202
Gingivaschleimhaut_unten_MD	0,025	1,094	1,012 – 1,183
Gingivaschleimhaut_unten_V40 [ml]	0,028	1,160	1,016 – 1,324
Gingivaschleimhaut_unten_V40 [%]	0,016	1,028	1,005 – 1,051
Gingivaschleimhaut_unten_V50 [ml]	0,035	1,253	1,017 – 1,545
Gingivaschleimhaut_unten_V50 [%]	0,034	1,034	1,002 – 1,066
Inferior_PCM_V50 [ml]	0,022	1,994	1,103 – 3,603
Inferior_PCM_V50 [%]	0,008	1,025	1,006 – 1,044
Mandibula_V50 [ml]	0,033	1,069	1,006 – 1,137
Mandibula_V50 [%]	0,007	1,057	1,016 – 1,100
Middle_PCM_V50 [%]	0,042	1,041	1,001 – 1,083
Mundhöhle_MD	0,032	1,122	1,010 – 1,246

Mundhöhle_V50 [ml]	0,038	1,024	1,001 – 1,048
Mundhöhle_V50 [%]	0,006	1,045	1,013 – 1,078
Mundhöhle_V60 [%]	0,028	1,030	1,003 – 1,057
Submandibularis_rechts_MD	0,013	1,249	1,047 – 1,490
Submandibularis_rechts_V50 [ml]	0,016	1,270	1,046 – 1,543
Submandibularis_rechts_V60 [ml]	0,027	1,241	1,025 – 1,503
Superior_PCM_V65 [ml]	0,050	2,303	1,000 – 5,303
Oral_funnel_MD	0,049	1,137	1,001 – 1,291
Oral_funnel_V50 [%]	0,008	1,051	1,013 – 1,091
Oral_funnel_V60 [%]	0,042	1,031	1,001 – 1,062

Tabelle 13: **Zusammenhang zwischen Dosis in OARs und dem Auftreten von Mukositis^{°3/4}** Berechnung der UVA mittels binär logistische Regressionen nach Wald-Statistik in SPSS22. grüngefärbte Variablen (■) gingen als Variablen mit geringstem p-Wert des jeweiligen Risikoorgans in multivariate Analyse ein

OARs, die in Tabelle 12 und 13 nicht aufgeführt sind, zeigten in der UVA für die primären Endpunkte dieser Studie keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

4.5.2 Multivariate Analyse der dosimetrischen Daten

In die MVA der dosimetrischen Parameter des Endpunktes akute Dysphagie^{°3/4} gingen insgesamt 13 unabhängige Variablen ein (Tabelle 12).

Akute Dysphagie^{°3/4}: Signifikante Ergebnisse aus MVA

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds-Ratio
Gesamt_PCM_1cm_V50 in %	0,023	1,216	1,027 – 1,441

Tabelle 14: **Multivariate Analyse der dosimetrischen Parameter zu Endpunkt akute Dysphagie^{°3/4}**, gerechnet mittels binär logistischer Regression im Schrittweise-Rückwärts-Verfahren nach Wald (Aufnahme: $\leq 0,05$, Ausschluss $\geq 0,1$)

Eine binäre logistische Regressionsanalyse (n=47) zeigte bei signifikantem Gesamtmodell (Omnibus-Test $p < 0,0001$) statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) Ergebnisse für die UV *Gesamt_PCM_1cm_V50 [%]* (Tabelle 14). Das Nagelkerke- R^2 betrug 0,435. Durch das Modell konnte somit 43,5% der Variabilität der abhängigen Variable erklärt werden. Es konnte damit von einer guten Anpassung der Daten an das Modell ausgegangen werden.

Die Odds-Ratio lag bei 1,216 (95%-KI=1,027-1,441). Würde der Anteil von *Gesamt_PCM_1cm*, der mit 50 Gy bestrahlt wird, um nur ein Prozent steigen, so erhöht sich das Risiko des Auftretens von Dysphagie^{°3/4} um 21,6%. Bei einer Effektstärke von 0,877 nach Cohen (1977) konnte von einem starken Effekt ausgegangen werden (80). Die Übereinstimmung der Voraussagen des

Dysphagie-Modells und den empirisch beobachteten Ereignissen konnte bei einer Gesamttrefferquote von 76,6% als gut bewertet werden. So wurden 70% der Patienten mit Dysphagie^{°3/4} und 81,5% ohne Dysphagie^{°3/4} richtig zugeordnet. Abb. 39 zeigt die prädiktive Aussagekraft von *Gesamt_PCM_1cm_V50 [%]*.

ROC-Kurve - Gesamt_PCM_1cm_V50 [%] u. Dysphagie^{°3/4}

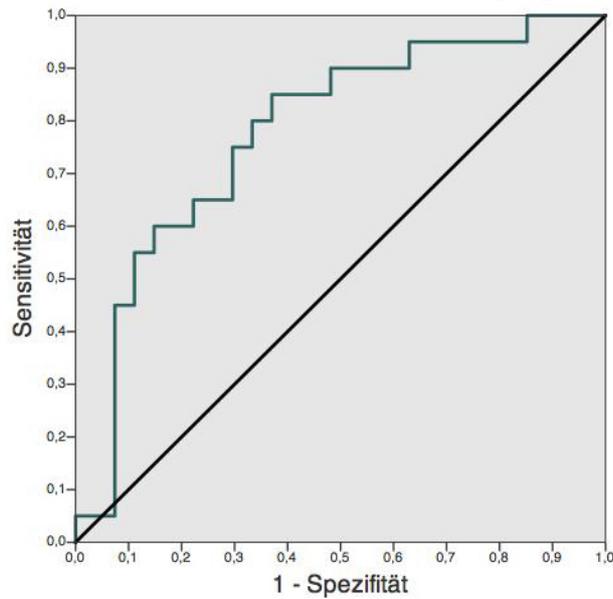


Abb. 39: **Prädiktive Aussagekraft von Gesamt_PCM_1cm_V50 in [%] zum Auftreten akuter Dysphagie^{°3/4}**, AUC=0,778 (95%-KI=0,641-0,914), Standardfehler=0,700

Gesamt_PCM_1cm_V50 [%] u. Wahrscheinlichkeit von Dysphagie^{°3/4}

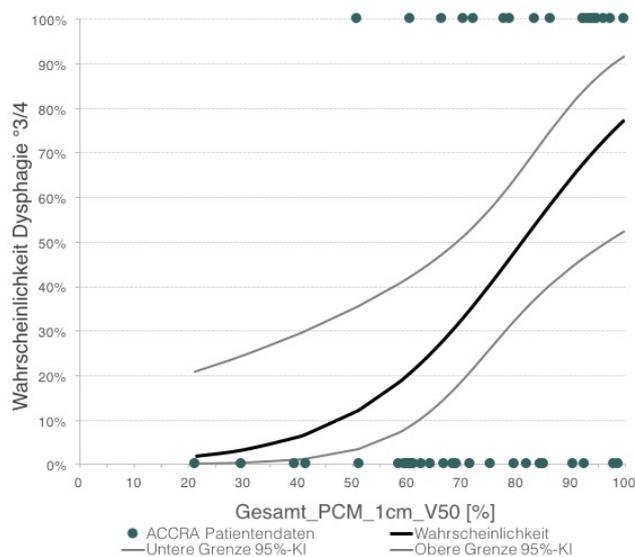


Abb. 40: **Gegenüberstellung der V50 von Gesamt_PCM_1cm und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Dysphagie^{°3/4}**, ermittelte Wahrscheinlichkeit auf Grundlage der empirischen Daten

Zwölf unabhängige Variablen der dosimetrischen Parameter gingen in die MVA des Endpunktes akute Mukositis^{°3/4} ein (Tabelle 13). Eine binär logistische Regressionsanalyse, mit dem schrittweise Rückwärtsverfahren nach Wald (n=47), der abhängigen Variable „Auftreten von akuter Mukositis^{°3/4}“ ergab bei signifikantem Gesamtmodell (Omnibus-Test p<0,0001) signifikante Ergebnisse für *Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [ml]*, *Inferior_PCM_V50 [%]* und *Submandibularis_rechts_MD* (Tabelle 15).

Akute Mukositis^{°3/4}: Signifikante Ergebnisse aus MVA

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio	95%-KI der Odds-Ratio
Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [ml]	0,018	1,157	1,025 – 1,305
Inferior_PCM_V50 [%]	0,029	1,029	1,003 – 1,055
Submandibularis_rechts_MD	0,027	1,369	1,036 – 1,808

Tabelle 15: *Multivariate Analyse der dosimetrischen Parameter zu Endpunkt akute Mukositis^{°3/4}*

Unter den signifikanten Ergebnissen war die Odds-Ratio von *Submandibularis_rechts_MD* mit 1,369 (95%-KI=1,036-1,808) am größten. Demzufolge würde ein Anstieg der Durchschnittsdosis in der rechten Glandula submandibularis um 1 Gy zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von akuter Mukositis^{°3/4} um 36,9% führen. Das Nagelskerke-R² lag bei 0,560. Die Prüfung des Gesamtmodells für Mukositis konnte damit als sehr gut bezeichnet werden. Bei ermittelter Effektstärke von 1,128 nach Cohen (1977) konnte von einem starken Effekt ausgegangen werden (80).

Die Gesamttrefferquote des in der MVA entwickelten Modells für das Auftreten akuter Mukositis^{°3/4} lag bei 83% (Tabelle 17). 80% der Fälle von Mukositis^{°3/4} und 85,2% der Fälle ohne Auftreten von Mukositis^{°3/4} konnten richtig vorausgesagt werden. Die logistischen Regressionsfunktionen in Abb. 41-43 zeigen die separate Gegenüberstellung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von akuter Mukositis^{°3/4} und der Dosisverteilung der einzelnen signifikanten Variablen der MVA.

Tabelle 16 zeigt empirisch ermittelte untere Grenzwerte. Bei einem Unterschreiten der Grenzwerte der jeweiligen dosimetrischen Variablen, wurde im ACCRA-Kollektiv keine akute Dysphagie/Mukositis^{°3/4} beobachtet.

Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [ml] u. Wahrscheinlichkeit von Mukositis[°]3/4

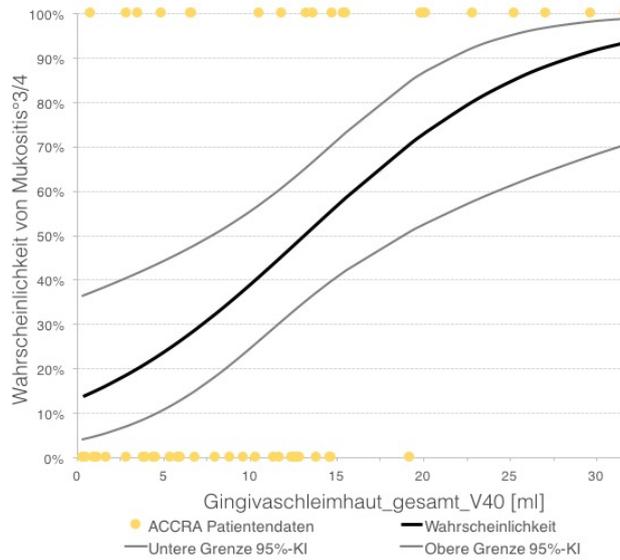


Abb. 41: **Gegenüberstellung der V40 [ml] von Gingivaschleimhaut_gesamt und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mukositis[°]3/4**, ermittelte Wahrscheinlichkeit auf Grundlage der empirischen Daten

Inferior_PCM_V50 [%] u. Wahrscheinlichkeit von Mukositis[°]3/4

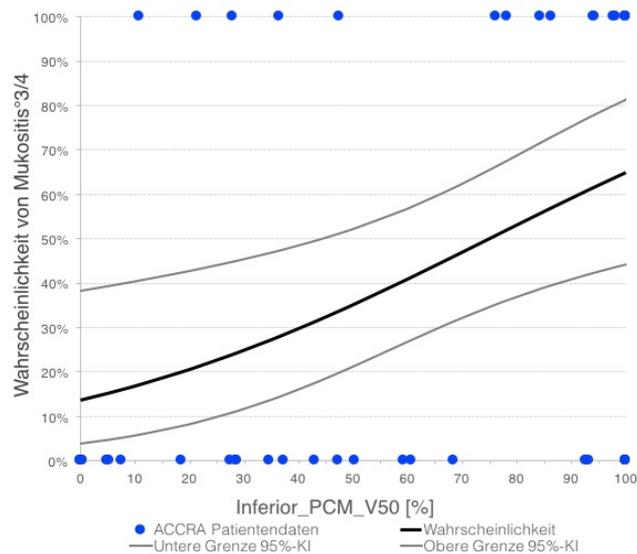


Abb. 42: **Gegenüberstellung der V50 [%] von Inferior_PCM und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mukositis[°]3/4**, ermittelte Wahrscheinlichkeit auf Grundlage der empirischen Daten

Submandibularis_rechts_MD u. Wahrscheinlichkeit von Mukositis^{°3/4}

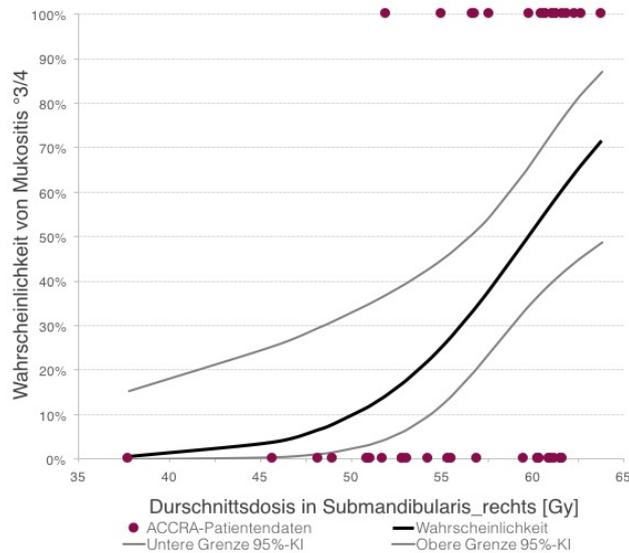


Abb. 43: **Gegenüberstellung der MD von Submandibularis_rechts und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mukositis^{°3/4}**, ermittelte Wahrscheinlichkeit auf Grundlage der empirischen Daten

ROC-Kurven – Dosimetrische Parameter aus MVA u. Mukositis^{°3/4}

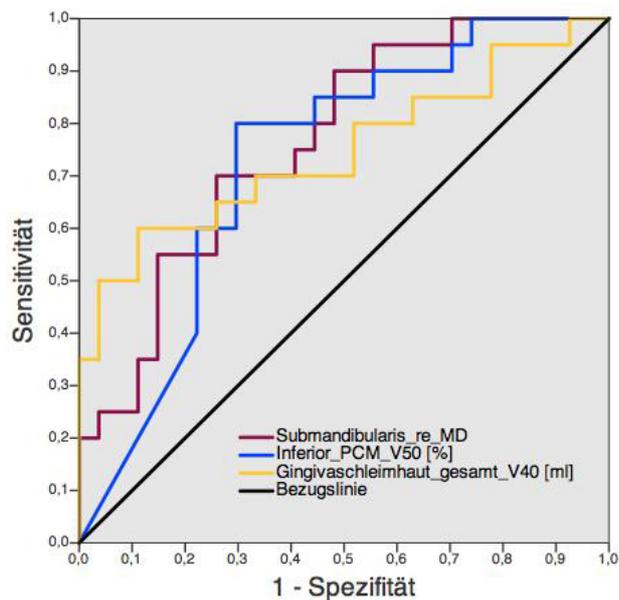


Abb. 44: **Prädiktive Aussagekraft einzelner signifikanter dosimetrischer Parameter aus der MVA zum Auftreten akuter Mukositis^{°3/4}**, ■ Submandibularis_rechts_MD: AUC=0,765 (95%-KI=0,631-0,899), Standardfehler=0,069, ■ Inferior_PCM_V50 [%]: AUC=0,730 (95%-KI=0,548-0,875), Standardfehler=0,074, ■ Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [ml]: AUC=0,746 (95%-KI=0,595-0,899), Standardfehler=0,077

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

In diesem Kapitel soll zunächst die eingesetzte Methodik vor dem Hintergrund der Studienergebnisse diskutiert werden.

Primäres Ziel dieser Studie war es, dosisrelevante Beziehungen zwischen OARs und dem Auftreten von AEs im Rahmen von Radiotherapie zu ermitteln. Die Vielzahl der in der UVA gefundenen signifikanten Korrelationen zwischen der Dosis in OARs und dem Auftreten von akuter Mukositis^{°3/4} und akuter Dysphagie^{°3/4} rechtfertigen die Aufnahme einer vergleichbar hohen Anzahl an OARs. Bis zum heutigen Zeitpunkt (Juni 2017) existieren keine vergleichbaren klinischen Studien, die das dosisabhängige Auftreten akuter Mukositis^{°3/4} und akuter Dysphagie^{°3/4} anhand einer größeren Anzahl verwendeter OARs untersucht haben. Kleinere Anzahlen von OARs können Fehlinterpretationen durch Ko-Korrelationen begünstigen. Die beschriebenen geometrischen OARs (3.3.7) und die OARs *Oropharynx* und *Oropharynx_1cm* wurden hinsichtlich des Auftretens der primären Endpunkte erstmals untersucht. Eine Limitierung der gewählten OARs liegt in dem Übergewicht von OARs, die anatomischen Strukturen entsprechen, die eindeutig am Schluckvorgang beteiligt sind. Eine kleinere Anzahl von OARs repräsentierte die orale und pharyngeale Schleimhaut. Die Bildung von OARs, die die jeweiligen großen Speicheldrüsen beider Seiten oder ipsi- und kontralaterale Speicheldrüsen separat zusammenfassen, könnten die erhobenen Ergebnisse in zukünftigen Arbeiten kritisch bewerten.

Mukositis und Dysphagie wurden in dieser Studie prospektiv in kleinen Untersuchungsintervallen mit Hilfe der CTCAE v3.0 erfasst. Die vierte Version wurde 2009 veröffentlicht (81). Die klinischen Endpunkte dieser multizentrischen Studie wurden damit nach Patientenbefragung und klinischer Untersuchung auf Grundlage des subjektiven Beurteilungsvermögens unterschiedlicher Untersucher festgehalten. Neben der CTCAE existieren jedoch auch weitere gebräuchliche Klassifikationssysteme für Dysphagie und Mukositis. Die wichtigsten gebräuchlichen Klassifikationssysteme für Dysphagie und Mukositis werden im Folgenden in kurzem Umfang dargestellt.

Basierend auf Patienteninterviews ermöglicht der Fragebogen *M.D. Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI) den Gewinn zusätzlicher detaillierter Informationen zur Beschreibung von Dysphagien. Auch die allgemeineren Fragebögen zur Lebensqualität von Patienten mit Kopf- und Halstumor *Quality of Life Questionnaire - Head and Neck module* (QLQ-H&N35) und *The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer* (PSS-HN) beinhalten Fragen zu Dysphagie und Mukositis, sodass sie wichtige Zusatzinformationen der untersuchten AEs liefern können (82, 83).

Als objektives Verfahren ermöglicht die Videofluoroskopie eine zeitliche und räumliche Differenzierung von Dysphagie innerhalb der einzelnen funktionellen Phasen des Schluckvorganges (orale Vorbereitungs-, orale Transport-, pharyngeale und/oder ösophageale Phase). Außerdem werden Dysphagien durch den Einsatz kontrastmittelmarkierter Boli unterschiedlicher Größe und Konsistenz genauer beschrieben. Aspirationen können ebenfalls nachgewiesen werden. Als Alternative zur Videofluoroskopie steht die fiberoptische endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs (FEES) als objektive Methode zur Beurteilung von Schluckstörungen zur Verfügung (84, 85).

Auch für Mukositis existieren weitere gebräuchliche Messinstrumente deren Validität, Durchführbarkeit und Reliabilität evaluiert worden sind. Parulekar et al. (1998) zeigen in ihrer Arbeit den historischen Verlauf der Mukositis-Erfassung in klinischen Studien (86). Unter annähernd 400 Studien, die das Auftreten und den Schweregrad von Mukositis dokumentierten, war die Erfassung auf Grundlage von Untersucherberichten nach CTCAE-Kriterien jedoch am häufigsten (43%) (21).

Gebräuchliche Messinstrumente, die Mukositis auf Grundlage von Patientenbewertungen erfassen, sind der *Oral Mucositis Daily Questionnaire* (OMDQ), der *Oral Mucositis Weekly Questionnaire* (OMWQ-HN) oder das *Functional Assessment of Cancer Therapy - Head and Neck* (FACT-HN) (20).

Die Koexistenz anderer Klassifikationssysteme muss bei der kritischen Einordnung der Studienergebnisse berücksichtigt werden, auch wenn das weit verbreitete Klassifikationssystem nach CTCAE ein sicheres und etabliertes Verfahren darstellt.

Schwächen der Klassifizierung von Mukositis und Dysphagie nach CTCAE-Kriterien liegen in einer Störanfälligkeit durch zeitgleiches Vorliegen anderer klinischer Zeichen oder funktioneller Veränderungen. Auch die präzise Lokalisation von Mukositis wird mit den CTCAE-Kriterien nicht festgehalten. Des Weiteren werden Endpunkte einseitig durch Untersucherbeobachtungen erfasst, wohingegen detaillierte Patientenbewertungen nicht berücksichtigt werden.

Ein Rückgang des Auftretens bzw. des Schweregrades von Mukositis und Dysphagie nach CTCAE-Kriterien ist somit nicht automatisch mit einem Rückgang der Lebensqualitätseinschränkung durch die eingetretenen AEs gleichzusetzen. Der Nutzen OAR-schonender Radiotherapie, z.B. Speicheldrüsen- oder Larynx-schonender Radiotherapie, sollte daher immer auch in klinischen Studien mit patientenbezogenen Endpunkten überprüft werden.

5.2 Andere Einflussfaktoren auf AEs

5.2.1 Chemotherapie

In diesem Kapitel soll der Einfluss der Chemotherapie auf die Studienergebnisse beleuchtet werden.

Eine radiotherapiebegleitende Chemotherapie erhöht das Auftreten von AEs bei Patienten mit Kopf- und Halstumor (87, 88). Chemotherapie gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung oraler Mukositis (89). Dysphagien und die Notwendigkeit einer PEG-Ernährung können damit einhergehen (90). Der schädigende Einfluss des Antimetabolits 5-Fluorouracil (5-FU) auf Schleimhäute der Mundhöhle und des Gastrointestinaltraktes wurde häufig beobachtet (91). Für das Auftreten von Mukositis^{°3/4} unter 5-FU/Cisplatin-Therapieprotokollen gaben Sonis et al. (2004) in ihrer Übersichtsarbeit ein 95%-KI von 15-21% an (21). Generell zeichnet sich Chemotherapie-induzierte Mukositis durch einen geringeren Schweregrad aus (19). Zwar treten Schleimhautveränderungen bei Chemotherapie-induzierter Mukositis womöglich etwas früher auf und zeigen eine kürzere Dauer gegenüber Radiotherapie-induzierter Mukositis, jedoch ist ein Rückschluss auf die Genese einer Mukositis bei paralleler Exposition für den Untersucher kaum möglich (92).

Für den monoklonalen Antikörper Cetuximab gibt es widersprüchliche Aussagen. So registrierten Bonner et. al (2007) keine Zunahme von akuter Dysphagie und

Mukositis durch eine Therapieerweiterung mit Cetuximab (93). In der Arbeit von Ang et al. (2014) gaben die Autoren einen leichten Anstieg von Mukositis^{°3/4} (33% ⇒ 43%) und identisches Auftreten von Dysphagie^{°3/4} (57%; 53%) unter Therapieerweiterung mit Cetuximab an (94). Eine Interaktion der eingesetzten Chemotherapeutika mit den Studienendpunkten ist somit sehr wahrscheinlich.

Unter Radiochemotherapie erlaubt eine Homogenisierung der Chemotherapie bestmögliche Plausibilität der dosimetrischen Daten. Der homogene Einsatz von Chemotherapie im ACCRA-Kollektiv ist demnach als Vorteil gegenüber anderen dosis-assoziierten Studienergebnissen mit inhomogenen Chemotherapieregimen zu werten. Ein Kollektiv, das mit alleiniger Radiotherapie und vergleichbaren Dosen therapiert wird, eignet sich jedoch am besten, um den Einfluss dosimetrischer Parameter auf das Auftreten von akuter Mukositis und Dysphagie zu untersuchen.

In dieser Studie, deren Schwerpunkt auf der Evaluierung der OARs lag, wurde bei einem homogenen Einsatz der Chemotherapie ausschließlich die Cetuximab-Dosis als binär verteilte unabhängige Variable herangezogen. Einen Zusammenhang zwischen der verabreichten Cetuximab-Dosis und dem Auftreten der untersuchten AEs konnte nicht nachgewiesen werden (Tabelle 9 und 10).

5.2.2 Operation

Die kurative chirurgische Therapie bei HN-SCC erfordert neben hoher Präzision maximale Radikalität um Tumorgewebe vollständig zu entfernen. Trotz verbesserter Operationstechniken ist eine vollständige Schonung funktionell bedeutsamer Strukturen für Schluckakt und Phonation nicht immer möglich (95).

So konnte postoperativ eine Verlängerung der oropharyngealen Transitzeit, reduzierte Kontraktionskraft des PCM oder erhöhter Verbleib von Speiseresten im Pharynx beobachtet werden (96). Dysphagien können bei adjuvanter Radiotherapie deshalb schon vor der ersten Bestrahlung vorliegen. Im ACCRA-Kollektiv, in dem die erste Bestrahlung maximal neun Wochen postoperativ stattfand, zeigten zum Untersuchungszeitpunkt *Week1* vier Patienten Dysphagie^{°3/4}. Die große Mehrheit der Patienten entwickelte Dysphagien^{°3/4} jedoch erst mit Beginn der Radiochemotherapie.

Hinweise für ein erhöhtes Risiko der Mukositisgenese durch die chirurgische Intervention sind hingegen nicht bekannt. Kein Patient litt zum Untersuchungszeitpunkt *Week1* unter Mukositis^{°3/4}.

Die durchgeführte Studie, gehört zu den wenigen Studien, die die akuten AEs Mukositis und Dysphagie unter C-R-kCh-mAk untersucht haben. 37,8% der Studienpatienten entwickelten diesem multimodalen Therapieansatz Mukositis^{°3/4} (Abb. 38). Trotti et. al. (2003) nannten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit eine Inzidenz schwerer Mukositis von 34% bei konventioneller Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich (19). Unter den verglichenen Studien befanden sich jedoch nur zwei Studien, die die chirurgische Therapie einschlossen. Andere Studien beinhalteten mit alleiniger Radiotherapie oder Radiochemotherapie weniger invasive Therapieregime. Festzuhalten bleibt, dass eine Intensivierung der Therapie durch die Aufnahme der Operation in das Therapieregime im ACCRA-Kollektiv nicht zu einer massiven Zunahme von Mukositis^{°3/4} führte.

Obwohl im retrospektiven Ansatz detaillierte Daten zu durchgeführten Operationstechniken nicht zur Verfügung standen, scheint der Einfluss der Operation auf die Entstehung von akuter Dysphagie gering und auf die Entstehung von Mukositis irrelevant zu sein.

5.2.3 Genetischer Hintergrund

Neben therapiespezifischen Einflussfaktoren werden auch patientenspezifisch individuelle Genkonstellationen als potentielle Risikofaktoren von Mukositis und Dysphagie im Rahmen von Radiochemotherapie diskutiert (97). Sowohl einzelne Gene als auch spezifische Gencluster stehen dabei im Vordergrund der Forschung. Besonderes Interesse gilt Genen, die in Prozessen wie der Reparatur von DNA-Strangbrüchen, der Apoptose, antioxidativen Schutzmechanismen oder der zellulären Zytokinproduktion involviert sind (98). Solche Gene könnten zu interindividueller Radiosensitivität von Normalgeweben und Toleranzunterschieden gegenüber Chemotherapeutika führen.

Vererbare Varianten von Einzelnukleotid-Polymorphismen werden beispielsweise als potentielle Radiosensitizer diskutiert (97, 98). Werbrouck et al. (2009) postulierten einen Zusammenhang zwischen einem Einzelnukleotid-Polymorphismus im DNA-Reparaturgen XRCC3 und dem Auftreten schwerer

Dysphagie nach IMRT (39). Eine Arbeit von Pratesi et al. (2011) zeigte Assoziationen zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismen und dem Auftreten schwerer Mukositis unter SCC-HN-Patienten (99).

Der Einfluss des genetischen Hintergrunds auf die Entstehung und den Verlauf akuter Mukositis und Dysphagie stellt einen eigenen unvollständig verstandenen Forschungszweig dar, dessen Auswirkungen auf die erhobenen Ergebnisse durch den verwendeten Studienansatz nicht geklärt werden können. Zukünftige Studien müssen den prädiktiven, präventiven und therapeutischen Nutzen dieses Forschungszweiges klären.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Klinische Parameter

In der durchgeführten Studie zeigte keiner der klinischen Parameter ein statistisch signifikantes Risikopotential für das Auftreten akuter Mukositis^{°3/4} und akuter Dysphagie^{°3/4} (Tabelle 9 und 10).

Befunde anderer Arbeiten mit überlegener Methodik sind durch die erhobenen Ergebnisse nur eingeschränkt anzufechten. Dazu zählt beispielsweise die randomisierte Studie von Mortensen et al. (2013), in der 1461 Patienten eingeschlossen wurden, und folgende klinische Parameter in einer durchgeführten MVA prädiktiv für das Auftreten schwerer akuter Dysphagien waren: Tumorlokalisierung (Nicht-Glottic-Tumor), die Tumorausdehnung (T3-T4-Tumoren), der Lymphknotenstatus (N-positiv), das Vorliegen von Dysphagien vor Therapiebeginn und das Alter (Alter > Median) (33). Langendijk et al. (2009) entwickelten anhand von 529 HN-SCC-Patienten mit dem Total Dysphagia Risk Score (TDRS) ebenfalls ein prädiktives Modell für Spätdysphagien, das keine dosimetrischen Parameter beinhaltet (38). Japanische Autoren validierten die Prognostik des TDRS bezüglich des Auftretens von akuten Dysphagien (62). Die Tumorlokalisierung wird in beiden Studien (Nicht-Glottic-Tumor bzw. Oropharynx-/Nasopharynx-Tumor) als prädiktiver Faktor von Dysphagien genannt. Auch wenn die Tumorlokalisierung in dieser Studie keinen signifikanten Parameter darstellte, kann vermutet werden, dass entsprechende Tumorlokalisationen mit höheren Dosen in spezifischen OARs korrelieren. Die V50 von *Gesamt_PCM_1cm*, die in der MVA dieser Studie signifikant blieb, könnte so beispielsweise bei Nicht-Glottic-

Tumoren gegenüber Glottic-Tumoren erhöht sein. Klinische Parameter könnten also stellvertretend für dosimetrische Parameter stehen.

Derzeit existieren keine etablierten prädiktiven Modelle auf Grundlage klinischer Parameter für das Auftreten akuter Mukositis. Einen Versuch unternahm Suresh et al. (2010), die basierend auf ROC-Kurven einen Risiko-Score für Mukositis unter R-kCh entwickelten (63). Formulierten Grenzwerte dieses Risiko-Scores konnten, für auch in dieser Studie untersuchte klinische Parameter, nicht bestätigt werden. Eine verlässliche Voraussage von Mukositis ausschließlich auf Grundlage klinischer Parameter scheint unrealistisch.

Das Fehlen signifikanter klinischer Parameter unter den Studienergebnissen bei vergleichbar kleinem Studienkollektiv (n=83) stützt die Hypothese, dass sich mit Hilfe Therapie-assoziierten, besonders dosisrelevanter Parameter, das Auftreten akuter AEs besser voraussagen lässt als mit klinischen Parametern.

5.3.2 Diskussion zum Endpunkt Dysphagie

In der Periode vom Beginn der Radiotherapie bis zum 90. Tag nach Radiotherapiebeginn wurde im untersuchten Kollektiv bei 28 (37,8%) Patienten Dysphagie^{°3/4} festgestellt. Gupta et al. berichteten von 31% akuter Dysphagie^{°3/4} in einem kleinen Kollektiv von 26 Patienten unter R-kCh-(mAk) (100). In einer 2013 veröffentlichten italienischen Studie wurde von 20% akuter Dysphagie^{°3/4} unter R-kCh berichtet (101). Im Unterschied zum Kollektiv der ACCRA-Studie waren unter den von Deantonio et al. (2013) untersuchten Patienten auch Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung (Stage I/II). Bei vergleichbaren Energiedosen (PTV1 63 Gy/28 Fraktionen) wurde unter Induktionschemotherapie plus R-kCh von 59% akuter Dysphagie^{°3} berichtet (102). Die Prävalenz akuter Dysphagie^{°3/4} lag also auch unter C-R-kCh-mAk im erwarteten Bereich.

Während der pharyngealen Phase des Schluckvorgangs schieben peristaltische Kontraktionen des Musculus constrictor pharyngis (PCM) den Nahrungsbrei durch den OÖS (103). Von einem Zusammenhang zwischen den Auswirkungen von Radiotherapie im Bereich des PCM und dem Auftreten von Dysphagien wurde in

der Vergangenheit berichtet (60, 101, 104). Allerdings bestand der von Levendag et al. (2007) nachgewiesene Zusammenhang zwischen den Durchschnittsdosen im M. constrictor pharyngis superior (SPCM) und medius (MPCM) ausschließlich die univariate Signifikanzprüfung. Darüber hinaus wählten die Autoren mit Spätdysphagien einen anderen Endpunkt. Außerdem wurde dieser Endpunkt mittels Fragenbögen (PSS-HN, QLQ-H&N35, MDADI) erhoben (60). Es handelte sich also um einen Endpunkt auf Grundlage von Patientenberichten, wohingegen das Vorliegen und der Schweregrad von Dysphagien in der ACCRA-Studie von unterschiedlichen Untersuchern bewertet wurde.

In der Studie von Deantonio et al. (2013) waren die Durchschnittsdosis im SPCM und im MPCM, die V50 von SPCM und MPCM, die V60 des gesamten PCM und die Tumorlokalisation in der UVA signifikante prädiktive Faktoren für das Auftreten von Spätdysphagien. Multivariatanalytisch blieb dort die Durchschnittsdosis im MPCM als einziger Faktor signifikant (101). Bhide et al. (2009) konnten demgegenüber keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Bestrahlung des PCM und dem Auftreten von Dysphagien beschreiben. Dies gelang für den Endpunkt Spätdysphagien weder auf Grundlage von Patientenberichten noch auf Grundlage von Untersucherberichten (105).

Die Gesamtheit des PCM oder einzelner Abschnitte des PCM wurden in dieser Studie direkt durch die OARs *Gesamt_PCM*, *Gesamt_PCM_1cm*, *Superior_PCM*, *Middle_PCM*, *Inferior_PCM*, *Cricopharyngeus*, *Oropharynx*, *Oropharynx_1cm* und *Nasopharynx* dargestellt. Auch die geometrischen OARs *Pharyngeal_ring*, *Pharyngeal_zylinder*, *Oropharyngeal_ring*, *Oropharyngeal_zylinder* und das zusammengesetzte OAR *Oral_funnel* enthielten Anteile des PCM. Die Untersuchung der angesprochenen OARs ergab in der UVA signifikante Ergebnisse für *Gesamt_PCM*, *Gesamt_PCM_1cm*, *Inferior_PCM*, *Cricopharyngeus*, *Oropharynx_1cm* und *Oral_funnel* (Tabelle 12). Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass eine Zunahme der Energiedosis im Gewebe des PCM die Wahrscheinlichkeit des Auftretens akuter Dysphagie^{°3/4} erhöht. Die Analyse der dosimetrischen Daten von *Superior_PCM* ergab keine signifikanten Ergebnisse für das Auftreten akuter Dysphagie^{°3/4}. Die Durchschnittsdosis von *Middle_PCM* und *Middle_PCM_V50 [%; ml]* zeigten jeweils schwach signifikante ($p \leq 0,1$) Ergebnisse bezüglich des Auftretens akuter Dysphagie^{°3/4} ($p = 0,096$;

0,070; 0,052). Sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Ergebnisse für *Cricopharyngeus_V50* [% und ml] und *Inferior_PCM_V50* [%] könnten darauf hinweisen, dass einer hochdosierten Bestrahlung in unteren Abschnitten des PCM ein größerer Stellenwert zur Entstehung akuten Dysphagien^{°3/4} beigemessen werden sollte. Diese Vermutung steht in Eintracht mit Ergebnissen vorheriger Studien. Caglar et al. (2008) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der V50 des IPCM und dem Auftreten von Strikturen und Aspirationen innerhalb von 90 Tagen nach IMRT (58). Hypopharyngeale Strikturen nach Radiotherapie werden als pathologische Veränderungen angesehen, die Dysphagien verursachen können (106). Aspirationen können eine gefährliche Folge von Dysphagien sein (107). Mazzola et al. (2014) ordnen dem SPCM eine größere Rolle bei der Entstehung von Spätdysphagien zu, wohingegen der MPCM ihrer Meinung nach wesentlicher zum Auftreten akuten Dysphagien beiträgt (108). Ob eine priorisierte Schonung einzelner Abschnitte des PCM sinnvoll ist, bleibt aufgrund der entgegengesetzten Ergebnisse zweifelhaft.

Während des Schluckvorgangs übernimmt der Kehlkopf eine Protektionsfunktion. Er schützt die unteren Atemwege vor dem Eintritt von Speiseresten. Damit die Epiglottis den Zugang zur Trachea verschließen kann, kommt es in der pharyngealen Phase des Schluckaktes zu einer Elevation des gesamten Kehlkopfes durch eine Kontraktion der suprahyoidalen Muskulatur und des M. thyrohyoideus (31). Entzündliche Veränderungen in Form eines Larynxödems oder andere Verwachsungen nach Radiotherapie können diese Funktionen beeinträchtigen (109, 110). Anhand von Videofluoroskopie konnte gezeigt werden, dass es nach Radiotherapie sowohl zu einer gestörten Laryxelevation als auch zu einem unvollständigen Verschluss der Kehlkopfeingangsebene kommen kann (44).

Alle Durchschnittsdosen der OARs des Kehlkopfes (\bar{x} der MD: *Larynx* 51,53 Gy; *Supraglottic_Larynx* 54,36 Gy; *Glottic_Larynx* 48,99 Gy) korrelierten in der UVA signifikant mit dem Auftreten akuter Dysphagie^{°3/4} ($p=0,020$; 0,017; 0,018) (Tabelle 12). Zusätzlich waren die jeweiligen Partialvolumina V50 [%] signifikant. Am stärksten ($p \leq 0,01$) korrelierte die V50 [%] des *Larynx* mit akuter Dysphagie^{°3/4}. Stieg der Volumenanteil von *Larynx*, der mit V50 Gy bestrahlt

wurde, um 20% an, so erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten akuter Dysphagien^{°3/4} um den Faktor 2,27 (1,042²⁰). Caglar et al. (2008) postulierten einen Zusammenhang zwischen der MD im Larynx und dem Auftreten von Aspirationen. Signifikante Korrelation zwischen der MD von Glottic/Supraglottic-Larynx und mittels Videofluoroskopie festgestellter Aspiration drei Monate nach Beginn der Radiotherapie konnten ebenfalls gezeigt werden (111). Auch Dirix et al. (2009) gaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der MD des Supraglottic-Larynx und dem Auftreten von Spätdysphagien an (59). Rancati et al. (2010) empfehlen in ihrer Übersichtsarbeit die Dosis der V50 [%] und MD von *Larynx* so weit wie möglich zu senken (idealerweise <27%; <43,5Gy), um das Auftreten von Larynxödemen auf <20% zu begrenzen (112). Unter der Berücksichtigung, dass Kehlkopf-OARs nur in der UVA signifikant waren, stehen die erhobenen Ergebnisse somit im Einklang mit anderen Studienergebnissen. Der hypothetische Ansatz, dass eines der Subvolumina des Larynx das Auftreten von akuten Dysphagien^{°3/4} besser voraussagen kann, lässt sich bei ähnlicher MD nicht bestätigen. Grundsätzlich wäre eine *Glottic_Larynx*-schonende Radiotherapie technisch möglich (113).

In der Arbeit von Schwartz et al. (2010) waren in der MVA die $V_D V30$ (<65%) und $V35$ (<35%) der vorderen Mundhöhle prädiktive Faktoren von Spätdysphagien (113). Die signifikanten Ergebnisse der durchgeführten UVA von *Mundhöhle* (V50) und *Gingivaschleimhaut_gesamt* (V50) und *Gingivaschleimhaut_unten* (V40) (Tabelle 12) ähneln den Ergebnissen von Schwartz et al., da die jeweiligen OARs große Schnittvolumina besitzen. Sie repräsentieren vor allem bukkale, linguale und gingivale Mukosa, sowie Schleimhäute des harten und weichen Gaumens. Radiotherapie-induzierte Inflammation in Schleimhäuten führt zu Mukositis. Schmerzhafte Mukositis kann sich als akute Dysphagie äußern (35). Akute Dysphagien auf das Vorliegen von Radiotherapie-induzierter Mukositis zurückzuführen, ist bei der Komplexität des Schluckvorganges jedoch zu einfach. Über 40% der Patienten mit akuter Dysphagie^{°3/4} litten nicht unter akuter Mukositis^{°3/4}. Trotzdem besteht ein einseitiger Zusammenhang zwischen akuter Mukositis und akuter Dysphagie, der sich im retrospektiven Therapieansatz jedoch nicht aufschlüsseln lässt.

Gesamt_PCM_1cm_V50 [%] blieb in der MVA als einzige dosimetrische Variable signifikant ($p=0,023$) (Tabelle 14). Wurde bei einer Odds-Ratio von 1,216 (95-KI: 1,027-1,441) ein zusätzliches Prozent des Gewebes innerhalb von *Gesamt_PCM_1cm* mit 50 Gy bestrahlt, erhöhte sich im Studienkollektiv die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten akuter Dysphagien^{°3/4} um 21,6%. Wurden weniger als 50% des Gewebes innerhalb von *Gesamt_PCM_1cm* mit 50 Gy bestrahlt, traten im ACCRA-Kollektiv keine akuten Dysphagien^{°3/4} auf (Tabelle 16). Zum einen erwies sich die V50 [%] von *Gesamt_PCM_1* bei einer AUC von 0,778 als geeigneter prädiktiver Faktor akuter Dysphagien^{°3/4} (Abb. 39).

Des Weiteren lässt sich daraus ein potentielles Ziel der Bestrahlungsplanung ableiten. Kommende Studien könnten die Durchführbarkeit der Vorgabe „<50% des Gewebes des PCM + 1cm Sicherheitssaum erhalten 50 Gy“ evaluieren. Prospektive Studien müssen zeigen, ob diese Vorgabe das Auftreten akuter Dysphagien reduzieren kann.

Die entwickelte Vorgabe ähnelt den aktuellen Empfehlungen der *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC), die eine Reduktion der MD im gesamten PCM auf Werte <50 Gy vorschlagen, um das Auftreten von Spätdysphagien und Aspirationen auf <20% zu begrenzen (114).

Da es sich bei OARs um vitale Gewebe handelt, welche sich während der Durchführung der Radiotherapie bewegen können, werden spezifische OARs mit einem Sicherheitssaum versehen (51). Da sich in der MVA das OAR des PCM mit 1cm Sicherheitssaum gegenüber *Gesamt_PCM* (ohne Sicherheitssaum) in der prädiktiven Qualität behauptete, kann die Empfehlung einer Aufnahme eines OAR des PCM mit Sicherheitssaum in zukünftige prädiktive Modelle ausgesprochen werden. Als potentieller Grenzwert wäre 71,95% der V50 von *Gesamt_PCM_1cm* denkbar (Sensitivität 80%; Falsche-Positive: 33%). Die MD eines OAR des gesamten PCM mit Sicherheitssaum sahen auch Doornaert et al. (2007) als starken Prädiktor von Dysphagien nach sechs Monaten (115). Um auch unter anderen Therapieregimen eine zuverlässige Voraussagequalität zu gewährleisten, sollte das entwickelte univariate Dysphagie-Modell um weitere Variablen ergänzt werden. Eine Eingliederung von *Gesamt_PCM_1cm_V50* oder vergleichbaren OARs in den von Langendijk et al. (2009) entwickelten TDRS wäre denkbar.

Außerdem erscheint die Kombination aus einem OAR des Kehlkopfes und einem OAR des PCM geeignet, um Radiotherapie-induzierte Dysphagien vorauszusagen. Auch das von Christianen et al. (2012) entwickelte prädiktive Modell für Schluckstörungen sechs Monate nach Radiotherapie besteht aus zwei dosimetrischen Variablen, die sowohl den PCM als auch den Kehlkopf repräsentieren (116).

5.3.3 Diskussion zum Endpunkt Mukositis

Um den komplexen biologischen Prozess der Schleimhautverletzung zu veranschaulichen entwickelten Sonis et al. (2004) ein aus den folgenden fünf Phasen aufgebautes Modell der Pathogenese von Mukositis: Initiationsphase, Phase der Hochregulierung und Aktivierung von proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren, Verstärkungs- und Signalphase, Ulzerations- und Entzündungsphase, Heilungsphase (21). Ihr Grundverständnis ist für die Therapie und Prävention von Mukositis notwendig.

Die Untersuchung der klinischen Parameter ergab im Gegensatz zu den dosimetrischen Parametern keine Hinweise auf Zusammenhänge mit dem Auftreten akuter Mukositis^{3/4} (Tabelle 10). Andere Beobachtungen zeigten, dass Mukositis^{3/4} unter Patienten mit Primärlokalisierung des Tumors in Mundhöhle und Oropharynx gegenüber anderen HN-SCC häufiger vorkommt (24). Bei kleiner Patientenzahl (n=6) mit Tumorprimärlokalisierung außerhalb von Hypopharynx und Mundhöhle konnten die erhobenen Ergebnisse dies statistisch nicht bestätigen (Mundhöhle $p=0,350$; Oropharynx $p=0,475$). Jedoch ist die Beobachtung von Elting et al. (2007) wahrscheinlich auf die unmittelbare Nähe der oralen Mukosa zum Hochdosisbereich des PTV bei Oropharynx- und Mundhöhlen-Karzinomen zurückzuführen. Weder Risikoverhalten, wie z.B. die Fortsetzung des Rauchens unter Therapie, noch Parameter des Tumorstaging zeigen Korrelationen zum Auftreten akuter Mukositis. Demgegenüber demonstrieren die vielfältigen signifikanten Ergebnisse unter den dosimetrischen Parametern, den großen Stellenwert der Radiotherapie in der multifaktoriellen Mukositis-Genese.

Mukositis wird bis heute als eine weitestgehend unvermeidliche Therapiekomplication von Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich verstanden (117). Bei Radiotherapie von HN-SCC liegen Großteile der oralen und pharyngealen Schleimhaut im Bereich der Zielvolumina. Eine Dosisreduktion im Bereich der Schleimhäute unter Erhalt hoher Energiedosen im Tumorgewebe war aus technischer Sicht lange nicht möglich. 3D-konventionelle Radiotherapie, IMRT und seit kurzem auch VMAT geben Hoffnung das iatrogene Auftreten von Mukositis zu senken. Sanguineti et al. (2006) zeigten, dass eine mukosa-schonende IMRT in Abschnitten außerhalb des PTV bei Patienten mit HN-SCC prinzipiell möglich ist (118). Wang et. al (2012) konnten die Durchschnittsdosis in einem mukosa-schonendem OAR immerhin auf $41,8 \pm 7,4$ Gy senken. Eine punktuelle kummulative Dosis von 32 Gy in der Schleimhaut der Mundhöhle ist mit geringfügigem Auftreten von Mukositis (≤ 1 ; < 1 Woche) assoziiert worden (119). Trotzdem sind verlässliche Aussagen über die Durchführbarkeit mukosa-schonender Radiotherapie und die Dosis toleranz der oralen und pharyngealen Schleimhäute begrenzt.

Der Großteil der Studien, die Dosis-Wirkungsbeziehungen mit dem Endpunkt Mukositis untersuchen, konzentriert sich auf eine Repräsentation der Mukosa durch das Volumen der Mundhöhle (39, 61, 118). Die Mundhöhle wurde ebenfalls im gleichnamigen OAR in dieser Studie untersucht (Abb. 10). Das OAR *Mundhöhle* (MD=50,93 Gy; $SD \pm 6,488$ Gy; Range 30-61 Gy) beinhaltet jedoch auch Zungen- und Mundbodenmuskulatur sowie den Mundhöhlenhohlraum, statt ausschließlich die Schleimhäute zu berücksichtigen. Außerdem gleicht die eigentliche anatomische Mukosa eher der innersten Schicht einer Kugel. Sie stellt vielmehr eine Fläche als ein Volumen dar. Die Konturierung der Mukosa wird so meist aufgrund ihrer komplexen Oberfläche und der schlechten Visualisierung in den axialen CT-Bildern vereinfacht in *Mundhöhle* dargestellt (120). Trotz dieser Schwächen ergab die Untersuchung der dosimetrischen Daten von *Mundhöhle* (MD $p=0,032$; V50 [%] $p=0,006$; V50 [ml] $p=0,038$; V60 [%] $p=0,028$) in der UVA statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen hochdosierter Radiotherapie in *Mundhöhle* und dem Auftreten von Mukositis^{3/4} (Tabelle 13). Die UVA ergab allerdings für eine Vielzahl weiterer dosimetrischer Daten signifikante Ergebnisse. Eine Reduktion auf *Mundhöhle*, als einziges schonungswürdiges OAR, zur

effizienten Vermeidung Radiotherapie-induzierter Mukositis ist daher wahrscheinlich zu einfach. Außerdem könnte die Verwendung des OAR *Mundhöhle* das Potential von klinisch relevanter Mukosaschonung verschleiern. Dean et al. (2015) machten einen hoffnungsvollen Vorschlag für die einheitliche Konturierung der Mukosa in Studien mit dem Endpunkt Mukositis (120).

Aus peridontologischen Studien geht hervor, dass die durchschnittliche Dicke der Mukosa ungefähr drei Millimeter beträgt (121). Diese Erkenntnis wurde bei Konturierung der OAR der Gingivaschleimhaut berücksichtigt (Abb. 6-8). Die Durchschnittsdosis und die Partialvolumina V40 und V50 aller OARs der Gingivaschleimhaut korrelierten univariat signifikant mit dem Auftreten von Mukositis^{°3/4} (Tabelle 13). In der MVA blieb *Gingivaschleimhaut_gesamt_V40 [ml]*, neben *Inferior_PCM_V50 [%]* und *Submandibularis_rechts_MD* signifikant (Tabelle 15). Der Mittelwert der MD von *Gingivaschleimhaut_gesamt* lag bei 34,34 Gy (SD±7,720 Gy; Range 10-54 Gy). Es trat keine Mukositis^{°3/4} auf, wenn der Volumenanteil von *Gingivaschleimhaut_gesamt*, welcher mit 40 Gy bestrahlt wurde, unter 0,81ml lag. 0,81ml entsprachen lediglich ≈2% der mittleren Größe von *Gingivaschleimhaut_gesamt*. In einem kleinen Kollektiv (n=8) berichteten Narayan et al. (2009) von einer längeren Mukositisdauer bei kumulativer Punktdosis in der Mukosa >39 Gy (119).

In der MVA ergab sich ein dreifaktorielles Gesamtmodell mit einer Gesamttrefferquote von 83% (Tabelle 17). Allerdings ist es aufgrund eingeschränkter Sensitivität und Spezifität der Einzelfaktoren (Abb. 44) schwierig einen allgemeingültigen Grenzwert für *Gingivaschleimhaut_gesamt* zu formulieren. Als maximaler Zieldosisbereich für die Mukosa außerhalb des PTV, kommt auf Basis der Studienergebnisse und der gegenwärtigen Literatur, die Vorgabe von 35-40 Gy in Frage. Eine Evaluierung dieses Zieldosisbereiches und die Detektion eines klinisch messbaren Effektes sind durch weiterführende Studien zu belegen.

Mit *Inferior_PCM_V50 [%]* blieb in der MVA eine überraschende Variable signifikant, die das Auftreten von Mukositis^{°3/4} unter Aufnahme in das dreifaktorielle Modell am besten vorraussagte (Tabelle 17). In der UVA waren auch *Middle_PCM_V50 [%]* und *Superior_PCM_V65 [ml]* signifikant (Tabelle 13).

Diese OARs stehen eigentlich primär für die muskulären Anteile des PCM. Allerdings beinhalten sie stets pharyngeale Mukosa, da die selektive Konturierung der darunterliegenden pharyngealen Muskulatur in konventionellen CT-Bildern unmöglich ist (122). Eine eindeutige Erklärung für die prädiktive Aussagekraft von *Inferior_PCM_V50* zum Auftreten von Mukositis ist schwierig. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten oraler Mukositis bei bereits bestehender pharyngealer Mukositis wäre vorstellbar. Zu vermuten wäre, dass ein lokaler Schleimhautschaden auch in angrenzenden Schleimhautbereichen durch systemische oder intramukosale Prozesse zu Inflammation führen könnte. Pharyngeale Schleimhautläsionen nach Radiotherapie werden aufgrund ihrer schweren Zugänglichkeit vermutlich unvollständig erfasst (20). Durch die Radiotherapie-induzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, könnte die Inflammation in angrenzenden, für den klinischen Untersucher detektierbaren Bereichen getriggert werden (97).

Radiotherapie schädigt die Funktion der großen und kleinen Speicheldrüsen bei der Behandlung von HN-SCC (123). Dies führt zu einer Veränderung der Konsistenz des Speichels, einer Änderung der Zusammensetzung, einem Abfall des pH-Wertes und zu einer Reduzierung des Gesamtspeichelflusses (124, 125). Die konsekutive Mundtrockenheit wird Xerostomie genannt. Xerostomie gilt als typische Langzeitfolge von Radiotherapie im Kopf- und Halsbereich (126, 127). Durch die Anwendung Parotis-schonender Radiotherapie konnte das Auftreten von Langzeitxerostomie nachweislich reduziert werden (15, 128). Dies ist auf eine reduzierte direkte Schädigung und den Erhalt der Regenerationsfähigkeit des Speicheldrüsengewebes zurückzuführen (129).

Allerdings zeigten Leslie et al. (1994), dass der Speichelfluss schon in den ersten Wochen nach Bestrahlungsbeginn auf Werte von 50% unterhalb des Ausgangsniveau abfällt (124). Selbst in MRT-Bildern sind die pathogenen Folgen der Radiotherapie bereits nach sechs Wochen im Speicheldrüsengewebe sichtbar (130). Xerostomie ist folglich auch durch ein Frühauftreten gekennzeichnet, selbst wenn der Langzeiteffekt bei Destruktion der Regenerationsfähigkeit klinisch im Vordergrund steht. Im ACCRA-Kollektiv wurde das Frühauftreten von Xerostomie dokumentiert (Abb. 38). Zeitgleich war während der Phase des Frühschadens im Speicheldrüsengewebe ein starker Anstieg von Mukositis^{°3/4} zu beobachten

(Abb. 37). Dies legt nahe, dass ein Abfall der täglichen Speichelmenge und eine Veränderung der mukosaprotektiven Eigenschaften des Speichels in die multifaktorielle Genese von Mukositis eingreifen könnten.

In der MVA war *Submandibularis_rechts_MD* eine von drei dosimetrischen Variablen, die signifikant mit dem Auftreten von akuter Mukositis^{°3/4} korrelierte. Die Gll. submandibularis (SMG) produzieren 69% des unstimulierten Speichels, während die Gll. parotidea (PG) zwei Drittel des stimulierten Speichels produzieren (131). Die SMG sind damit für die Sekretion von zirka 95% des 24h-Speichelflusses verantwortlich (132). Es wurde berichtet, dass trockene Schleimhäute prädisponierend für das Auftreten mukositischer Beschwerden seien (133, 134).

Grundsätzlich ist radiotherapie-induzierte Mukositis nicht infektiöser Genese (97). Jedoch gilt ein schlechter oraler Hygienestatus als Risikofaktor höhergradiger Mukositis (135). Der Einfluss einer HSV-1-Reaktivierung durch Radiotherapie auf den Schweregrad der Mukositis wird diskutiert (136). Prätherapeutische Basishygienemaßnahmen des Mundraumes werden zur Prävention von Mukositis eingesetzt (137). Speichel ist reich an antimikrobiellen und antiviralen Substanzen. Im Speichel vorkommende IgA-Immunglobuline sind Bestandteil der humoralen Immunantwort. Lysozym führt zur Agglutination und Autolyse von Bakterien (131). Diese Substanzen sorgen gemeinsam mit dem Verdünnungseffekt des Speichels für einen Schutz vor Schleimhautinfiltration. Fallen diese natürlichen Dekontaminationsmechanismen aufgrund von Speicheldrüsenschädigung weg, könnten selbst fakultativ pathogene Erreger radiotherapie-induzierte Inflammation unterhalten.

Im Gegensatz zu den PG, die im ACCRA-Kollektiv nach vorgegebenen Grenzdosen schonend bestrahlt wurden, war die MD in den SMG deutlich größer (Abb. 33). Die Durchführbarkeit von SMG-schonender Radiotherapie unter aktuellen technischen Möglichkeiten wird diskutiert (132, 138-141). Die Gll. submandibularis liegen im Lymphknoten Level Ib (142). Besonders beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im Level Ib stellt sich die Frage, ob auch die ipsilaterale SMG ohne Gefährdung des kurativen Therapieziels geschont werden kann. Juloori et al. (2016) konnten die Durchschnittsdosis der SMG selbst um 12%

(66,9 Gy vs. 58,9 Gy) senken, obwohl das ipsilaterale Level Ib zum Zielvolumen gehörte. Das Risiko eines lokalen Rezidivs war nicht erhöht (143).

Die Schonung der kontralateralen SMG (kSMG) scheint noch vielversprechender und ist ein häufig verfolgter Ansatz (15). Houweling et al. (2008) konnten die Durchschnittsdosis in der kSMG in einer kleinen Kohorte von zehn Patienten mit Oropharynx-Karzinom von 54 Gy auf 40 Gy senken, in dem sie eine vertretbare Reduzierung (95% -> 90%) der Abdeckung des kontralateralen elektiven PTV akzeptierten (140). In einer prospektiven Studie mit dem Endpunkt Xerostomie verglichen Wang et al. (2011) 26 Patienten mit kSMG-schonender Radiotherapie mit einer vergleichbaren Kontrollgruppe ohne kSMG-schonende Radiotherapie (144). Die Durchschnittsdosis (MD) und das durchschnittliche Partialvolumen V30 [%] konnten in der Gruppe mit kSMG-schonender Radiotherapie deutlich reduziert werden (MD 20,4 Gy vs. 57,4 Gy; V30 14.7% vs. 99.8%). Zum Zeitpunkt des frühesten Messpunktes (2 Monate nach Radiotherapie) war der unstimulierte und der stimulierte Speichelfluss in der Gruppe mit kSMG-schonender Radiotherapie signifikant erhöht. Von diesen frühen Vorteilen der kSMG-schonenden Radiotherapie könnten auch Patienten mit hohem Mukositisrisiko profitieren. Die aktuelle Studienlage spricht für eine grundsätzliche, jedoch eingeschränkte Durchführbarkeit SMG-schonender Radiotherapie, deren Umfang und Grenzen weiter untersucht werden müssen.

Eine Formulierung einer Mukositis-relevanten Grenzdosis für SMG ist nicht einfach. Eine präventive Grenzdosis könnte sich für die SMG-assoziierten AEs Xerostomie und Mukositis unterscheiden. In ihrer Analyse der Beziehung zwischen stimuliertem und unstimuliertem SMG-Speichelfluss und Radiotherapie-Dosis führten Murdoch-Kinich et al. (2008) Messungen an 148 Probanden durch. Der Speichelfluss sank exponentiell mit Steigerung der Durchschnittsdosis der SMG bis 39 Gy und sistierte vollständig ab einer Durchschnittsdosis >39 Gy. Bei einer Durchschnittsdosis ≤39 Gy erholte sich der Speichelfluss der SMG um 2,2%/Monat. Die auf Grundlage der empirischen Ergebnisse der ACCRA-Studie ermittelte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten akuter Mukositis^{3/4} nimmt erst nach Überschreiten der MD der rechten SMG von 45-50 Gy annähernd exponentiell zu (Abb. 43). Ein geeigneter Grenzwert der MD in den SMG zur Reduktion von Langzeitxerostomie liegt vermutlich in einem niedrigeren Bereich.

Für die MD und Partialvolumina der linken SMG ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für das Auftreten akuter Mukositis^{°3/4}. Die Befunde der linken SMG konnten den gefunden prädiktiven Zusammenhang zwischen Dosis in der rechten SMG und dem Auftreten schwerer akuter Mukositis somit nicht weiter stützen. Auch die Tatsache, dass unter speichelflussersparender PG-schonender Radiotherapie bisher nicht von einer Reduktion akuter Mukositis^{°3/4} berichtet wurde, steht nicht im Einklang mit den erhobenen Studienergebnissen. Eine Erklärung dafür könnte neben dem unterschiedlichen Stimulus auch in der Zusammensetzung des Speichels von PG und SMG liegen. Die SMG und die kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle produzieren muko-serösen Speichel, wohingegen die PG rein serösen Speichel produzieren (131). Außerdem verwenden die meisten Autoren unterschiedliche Xerostomie-Endpunkte oder Speichelflussraten, wenn sie die Dosis-Wirkungsbeziehungen der großen Speicheldrüsen untersuchen. Zur Evaluierung der Ergebnisse wäre die Aufnahme des Endpunktes Mukositis in Studien, die Dosis-Wirkungsbeziehungen von PG und SMG untersuchen, interessant.

Grundsätzlich kann jedoch die Empfehlung einer bestmöglichen SMG-schonenden Radiotherapie ausgesprochen werden. Als wichtige Erkenntnis dieser Studie geht hervor, dass SMG-schonende-Radiotherapie, neben dem bekannten Xerostomie-senkendem, womöglich auch ein präventives Potential bezüglich des Auftretens schwerer akuter Mukositis besitzt.

5.4 Beurteilung des präventiven Potentials

Im Studienverlauf verstarb ein Patient an den Folgen einer Peritonitis bei PEG-Anlage (Tabelle 5). Zwar reichen die Indikationsstellungen einer PEG-Anlage über die Beeinträchtigung der oralen Nahrungsaufnahme durch Mukositis oder Dysphagie hinaus, jedoch zeigt der Fall, dass das Auftreten von schwerer Dysphagie und Mukositis indirekt zum Tod führen kann. Alle verfügbaren Möglichkeiten sollten deshalb vollständig ausgeschöpft werden, um die unter Therapieintensivierung gestiegene Anzahl der AEs Mukositis und Dysphagie zu senken.

5.4.1 Präventives Potential sonstiger Maßnahmen

Neben einer Optimierung der Radiotherapie und einer pharmakologischen Verbesserung der verfügbaren Chemotherapeutika verfolgen Präventionsstrategien bezüglich Mukositis und Dysphagie unterschiedliche Ansätze. Eine Vielzahl an Studien entwickelte in den letzten Jahren alternative Präventionsansätze, die die iatrogenen destruktiven Nebenwirkungen von Radiotherapie und Chemotherapie mildernd beeinflussen sollen.

Mallick et al. (2016) nennen in ihrer Übersichtsarbeit zur Prävention und Behandlung von Mukositis den gesicherten präventiven Nutzen von Benzylamin-Mundspülungen unter alleiniger Radiotherapie (145). Gautam et al. (2012) konnten unter 221 Patienten mit R-kCh bei Kopf- und Halstumor eine signifikante Reduktion der Inzidenz oraler Mukositis nach prätherapeutischer Low-Level-Lasertherapie gegenüber Placebo nachweisen (146). Weitere Substanzen oder Therapien, denen ein Mukositis-präventives Potential zugeschrieben wird, sind Sulcralfat, Amiofostin, Palifermin, Chlorhexidin, GM-CSF und Glutamine (145).

Vergleichbare Substanzen, die durch Substitution das Auftreten bzw. den Verlauf von Dysphagien nach Radiotherapie positiv beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der unterschiedlichen Beschaffenheit der anatomischen Strukturen, die am Schluckvorgang beteiligt sind, ist eine effektive Prävention durch Substitution schwer vorstellbar. Unter den alternativen präventiven Maßnahmen Radiotherapie-induzierter Dysphagien könnten prätherapeutische und therapiebegleitende Schluckübungen eine vielversprechende Interventionsstrategie sein. Kotz et al. (2012) fanden eine verbesserte Schluckfunktion drei und sechs Monate nach R-kCh unter Patienten, die prophylaktische Schluckübungen durchgeführt hatten (147). Perry et al. (2016) ermittelten unter Zusammenführung von sechs randomisierten Studien jedoch keine Evidenz für die Effektivität von Schluckübungen im Rahmen von Radiotherapie gegenüber üblichen Therapien (148).

Es existieren Hinweise, dass die Aufrechterhaltung der oralen Nahrungsaufnahme einen positiven Beitrag zum Erhalt der Schluckfähigkeit leisten könnte (149). Langmore et al. (2012) formulierten die Hypothese, dass die Verwendung einer prophylaktischen PEG-Anlage durch eine verringerte Nutzung der

Schluckmuskulatur zu einer Verschlechterung der Schluckfähigkeit führen könnte (150).

Sicher ist der Einsatz evidenz-basierter alternativer Präventionsstrategien von Mukositis und Dysphagie berechtigt. Festzuhalten bleibt jedoch, dass alternative Präventionsstrategien heute leider noch eine sehr begrenzte Wirksamkeit hinsichtlich einer effektiven Reduktion der untersuchten AEs besitzen. Der Reduktion der therapieinduzierten Gewebeschädigungen sollte deshalb weiterhin die zentrale Rolle von Mukositis- und Dysphagiepräventionsstrategien zukommen.

5.4.2 Präventives Potential der Radiotherapie

Die Radioonkologie ist ein rasant wachsendes Fachgebiet der Medizin. Durch vielfältige Weiterentwicklungen und die Einführung neuer Technologien konnte die onkologische Therapie unterschiedlicher Krebserkrankungen in den letzten Jahrzehnten tiefgreifend verbessert werden.

Im Kopf- und Halsbereich kommt seit der Jahrtausendwende vermehrt die IMRT zum Einsatz. Vergleichbar mit der 3DCRT erfolgt die IMRT aus verschiedenen Einstrahlrichtungen. Zusätzlich kann die Strahlenintensität bei der IMRT innerhalb der jeweiligen Bestrahlungsfelder während der Bestrahlung moduliert werden. Die Modulierung der Strahlenintensität wird durch computergesteuerte Verschiebungen beweglicher Blenden des dynamischen Multileafkollimators erreicht. Vorteile dieser Technologie liegen in der verbesserten Tumorabdeckung, der Dosisescalation im Tumorgewebe und der Möglichkeit einer effektiveren Schonung von OARs in unmittelbarer Tumornähe (151). Bei Dosisescalation im Tumorgewebe muss das medizinische Personal jedoch Dosisgrenzwerte für OARs vorgeben, um den OAR-schonenden Effekt der IMRT auch ausnutzen zu können.

Unter den Radiotherapie-assoziierten AEs konnte das Auftreten von Langzeitxerostomie durch IMRT gegenüber 3DCRT nachweislich reduziert werden (54, 56, 57, 152). Modesto et al. (2015) zeigten retrospektiv ein vermindertes Auftreten von Spätdysphagien (4%/26%) unter IMRT gegenüber 3DCRT bei Patienten mit Kehlkopf- und Hypopharynx-Tumor (153). Ghosh et al. (2016) zeigten

ebenfalls retrospektiv ein vermindertes Auftreten von Mukositis^{°3/4} unter IMRT gegenüber 3DCRT (154).

VMAT stellt eine Weiterentwicklung der IMRT dar. Im Unterschied zur IMRT kann die Feldform und Dosisleistung computergesteuert durch Rotation des Bestrahlungsgerätes um den Patienten moduliert werden. Variierung der Rotationsgeschwindigkeit und des Kollimatorwinkels erlauben eine zunehmende Optimierung der Volumenerfassung. Da der Bestrahlungsprozess durch VMAT insgesamt beschleunigt wurde, können mehr Patienten in weniger Zeit therapiert werden (155).

Gegenüber IMRT-Bestrahlungsplänen konnten Johnson et al. (2011) vergleichbare VMAT-Bestrahlungspläne für komplexe Kopf- und Halstumoren erzeugen. Zudem konnte die ermittelte Dosis in der kontralateralen Glandula parotidea reduziert werden (156). Auch Bertelsen et al. (2010) zeigten eine dezente Dosisreduktion in den großen Speicheldrüsen durch VMAT (157). Allerdings muss das gesamte dosimetrische Verbesserungspotential der VMAT einschließlich Zielvolumenabdeckung, Dosis in Normalgeweben und Dosishomogenität noch in zukünftigen Studien bei HN-SCC-Patienten offengelegt werden.

Eine vollständige Ausschöpfung des dosimetrischen Verbesserungspotentials neuer Technologien könnte das Auftreten von AEs senken. Die dosimetrischen Erkenntnisse dieser Studie könnten dazu beitragen IMRT, VMAT und zukünftige Bestrahlungstechniken im Kopf- und Halsbereich zu optimieren.

6 Schlussfolgerungen

Mit Hilfe der Studie konnten Daten zur Prävalenz akuter AEs unter multimodaler Therapie aus C-R-kCh-mAk offengelegt werden. Außerdem konnten der zeitliche Verlauf und die Gewichtung unterschiedlicher Schweregrade von therapieassoziierter Mukositis und Dysphagie dokumentiert werden. Im Vergleich zu weniger intensivierten Therapieregimen konnte keine inakzeptable Steigerung von akuten AEs festgestellt werden. Dennoch besteht bei konstant hohem Auftreten lebensqualitätsreduzierender akuter AEs die Notwendigkeit zur weiteren Therapieoptimierung.

Klinische Parameter waren im ACCRA-Kollektiv ungeeignet um prädiktive Aussagen über das Auftreten schwerer akuter Mukositis und Dysphagie zu treffen. Inhomogenere und größere Patientenpopulationen sind nötig, um die vollständige prädiktive Qualität klinischer Parameter zum Auftreten akuter AEs zu erfassen.

Durch die Untersuchung von 30 OARs konnten wichtige Dosis-Wirkungsbeziehungen anatomischer Strukturen im Kopf- und Halsbereich gewonnen werden. Gefundene signifikante Endpunkt-spezifische Dosis-Wirkungsbeziehungen können in Zukunft einerseits hilfreich bei der Formulierung allgemeingültiger Grenzdosen von OARs im Kopf- und Halsbereich sein.

Andererseits können die erhobenen Befunde anderen Autoren bei der Wahl geeigneter OARs helfen, da einzelne OARs im untersuchten Kollektiv keine prädiktive Qualität besaßen. Unter Ausnahme von *Oral_funnel* zeigten andere geometrische OARs keine statistisch signifikanten Korrelationen zum Auftreten akuter schwerer AEs. Ihr Nutzen ist somit fragwürdig.

Eine prätherapeutische Risikobewertung für das Auftreten akuter Dysphagie^{°3/4} ist durch das einfache Ablesen der zu erwartenden Energiedosis im PCM anhand von DVH möglich. Die V50 [%] des OAR *Gesamt_PCM_1cm* eignet sich als zuverlässiger Prädiktor zur Integration in bestehende und zukünftige Dysphagie-Scores. Die Konturierung von *Gesamt_PCM_1cm* ist nicht zeitaufwendig. Eine Erweiterung des nur auf klinischen Parametern beruhenden TDRS um die V50 von *Gesamt_PCM_1cm* wäre denkbar. Auch eine dosimetrische Variable des

Kehlkopfes könnte genutzt werden, um akute Dysphagien^{3/4} zuverlässig vorauszusagen. Vorstellbar wäre die Verwendung der V50 von *Larynx* ($p=0,004$ in UVA). Weitere prospektive Studien mit Reduktion der V50 von *Gesamt_PCM_1cm* und/oder der Dosis in einem OAR des Kehlkopfes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Dosisreduktion müssen das präventive Potential dieser OARs abschließend beurteilen.

Neben einer Vielzahl an signifikanten dosimetrischen Variablen in der UVA ergab sich in der MVA ein prädiktives Modell für das Auftreten akuter Mukositis^{3/4}, das aus den folgenden drei dosimetrischen Variablen bestand: V40 [ml] von *Gingivaschleimhaut_gesamt*, V50 [%] von *Inferior_PCM* und Durchschnittsdosis von *Submandibularis_rechts*. Schleimhäute der anterioren Mundhöhle könnten besonders bei Tumorlokalisierung im Kehlkopf und Oropharynx effektiver geschont werden. Prospektive kontrollierte Studien könnten zeigen, dass die realistische Vorgabe einer Minimierung der V40 in schonbarer Mundschleimhaut zu einer klinisch messbaren Reduktion akuter schwerer Mukositis führen kann. *Gingivaschleimhaut_gesamt* eignet sich als schnell reproduzierbares OAR der anterioren Mundhöhle für Studienzwecke. Pharyngealen Schleimhäuten wird bezüglich des Auftretens Radiotherapie-induzierter Mukositis wenig Aufmerksamkeit gewidmet, obwohl sie Möglichkeiten zu schleimhautschonender Radiotherapie besitzen. Trotzdem sollten weitere komplexere Mukosa-spezifische OARs entwickelt werden, die über die vereinfachte Repräsentation der Schleimhaut durch ein Mundhöhlen-Volumen hinausgehen.

Da erstmals ein Zusammenhang zwischen der Durchschnittsdosis in einer SMG und schwerer akuter Mukositis^{3/4} beobachtet wurde, kann die Empfehlung einer maximalen SMG-schonenden Radiotherapie ausgesprochen werden. Weitere Studien zur Durchführbarkeit und zum klinisch messbaren Nutzen von SMG-schonender Radiotherapie sind notwendig, da diesbezügliche Forschung gegenüber PG-schonender-Radiotherapie Rückstand hat. Dabei sollte neben Xerostomie auch Mukositis als Endpunkt berücksichtigt werden.

7 Quellenverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, et al. Krebs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV. 2015;10:26-30.
2. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
3. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. Annu Rev Pathol. 2009;4:49-70.
4. Ridge J, Mehra R, Lango M, Galloway T. Head and Neck Tumors: *cancernetwork*; 2016 [cited 2016 18. Nov.]. Available from: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/head-and-neck-tumors>.
5. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms [elektronisch]. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.), AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012 [cited 2016 24. Nov.]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLk_S3_Mundhoehlenkarzinom_112012.pdf.
6. Tupchong L, Phil D, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1991;20(1):21-8.
7. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
8. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, et al. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck*. 1998;20(7):588-94.

10. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-50.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 [elektronisch]. National Cancer Institute; 2006 [cited 2016 23. Nov.]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
12. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) [elektronisch]. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (Hrgs.); 2004 [cited 2016 23. Nov.]. § 3 Abs. 6]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html>.
13. Engelmeier RL, King GE. Complications of head and neck radiation therapy and their management. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1983;49(4):514-22.
14. Pschyrembel W. Pschyrembel®. Berlin: de Gruyter; 2007.
15. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2001;50(3):695-704.
16. Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000–2005. *Oral Oncol*. 2007;43(9):843-68.
17. Goguen LA, Posner MR, Norris CM, Tishler RB, Wirth LJ, Annino DJ, et al. Dysphagia after sequential chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(6):916-22.
18. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck*. 2005;27(5):421-8.
19. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):253-62.

20. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-13.
21. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
22. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(5):290-315.
23. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998;34(1):39-43.
24. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1110-20.
25. Viet CT, Corby PM, Akinwande A, Schmidt BL. Review of preclinical studies on treatment of mucositis and associated pain. *J Dent Res*. 2014;93(9):868-75.
26. Yuan A, Sonis S. Emerging therapies for the prevention and treatment of oral mucositis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2014;19(3):343-51.
27. Chen SC, Lai YH, Huang BS, Lin CY, Fan KH, Chang JT. Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(3):214-9.
28. Palmer JB, Rudin NJ, Lara G, Crompton AW. Coordination of mastication and swallowing. *Dysphagia*. 1992;7(4):187-200.
29. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):Cd011552.
30. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*. 2003;25(12):1057-70.

31. Dodds WJ, Stewart ET, Logemann JA. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(5):953-63.
32. Prosiegel M, Weber S. *Dysphagie - Diagnostik und Therapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
33. Mortensen HR, Overgaard J, Jensen K, Specht L, Overgaard M, Johansen J, et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1535-42.
34. Roe JWG, Carding PN, Rhys-Evans PH, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. Assessment and management of dysphagia in patients with head and neck cancer who receive radiotherapy in the United Kingdom – A web-based survey. *Oral Oncol.* 2012;48(4):343-8.
35. Schindler A, Denaro N, Russi EG, Pizzorni N, Bossi P, Merlotti A, et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(2):372-84.
36. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Evolution of chronic dysphagia following treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2006;42(4):374-80.
37. van der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkers RJ, van der Schaaf A, Chouvalova O, Vemer-van den Hoek JG, 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):56-62.
38. Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Slotman BJ. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2009;90(2):189-95.
39. Werbrouck J, De Ruyck K, Duprez F, Veldeman L, Claes K, Van Eijkeren M, et al. Acute normal tissue reactions in head-and-neck cancer patients treated with IMRT: influence of dose and association with genetic polymorphisms in DNA DSB repair genes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1187-95.
40. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia.* 2002;17(2):139-46.

41. Zuercher BF, Grosjean P, Monnier P. Percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients: indications, techniques, complications and results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):623-9.
42. Rabie AS. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in cancer patients; technique, indications and complications. *Gulf J Oncolog*. 2010(7):37-41.
43. Shaw SM, Flowers H, O'Sullivan B, Hope A, Liu LW, Martino R. The effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube placement on swallowing and swallow-related outcomes in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Dysphagia*. 2015;30(2):152-75.
44. Kotz T, Costello R, Li Y, Posner MR. Swallowing dysfunction after chemoradiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2004;26(4):365-72.
45. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Bhamidipati PV, et al. Aspiration rate following chemoradiation for head and neck cancer: An underreported occurrence. *Radiother Oncol*. 2006;80(3):302-6.
46. Hutcheson KA, Barringer DA, Rosenthal DI, May AH, Roberts DB, Lewin JS. Swallowing outcomes after radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(2):178-83.
47. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2002;53(1):23-8.
48. Menzies IE. Psychosocial aspects of eating. *J Psychosom Res*. 1970;14(3):223-7.
49. Farri A, Accornero A, Burdese C. Social importance of dysphagia: its impact on diagnosis and therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007;27(2):83-6.
50. Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. *Semin Oncol Nurs*. 1999;15(4):250-9.
51. ICRU. 4. Definition of volumes. *J ICRU*. 2010;10(1):41-53.
52. Corvo R, Foppiano F, Bacigalupo A, Berretta L, Benasso M, Vitale V. Contralateral parotid-sparing radiotherapy in patients with unilateral squamous cell carcinoma of the head and neck: technical methodology and preliminary results. *Tumori*. 2004;90(1):66-72.

53. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):577-87.
54. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-36.
55. Beetz I, Steenbakkens RJ, Chouvalova O, Leemans CR, Doornaert P, van der Laan BF, et al. The QUANTEC criteria for parotid gland dose and their efficacy to prevent moderate to severe patient-rated xerostomia. *Acta Oncol.* 2014;53(5):597-604.
56. Henson BS, Eisbruch A, D'Hondt E, Ship JA. Two-year longitudinal study of parotid salivary flow rates in head and neck cancer patients receiving unilateral neck parotid-sparing radiotherapy treatment. *Oral Oncol.* 1999;35(3):234-41.
57. Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res.* 2016;57 Suppl 1:i69-i75.
58. Caglar HB, Tishler RB, Othus M, Burke E, Li Y, Goguen L, et al. Dose to Larynx Predicts for Swallowing Complications After Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2008;72(4):1110-8.
59. Dirix P, Abbeel S, Vanstraelen B, Hermans R, Nuyts S. Dysphagia After Chemoradiotherapy for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: Dose–Effect Relationships for the Swallowing Structures. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2009;75(2):385-92.
60. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf WJM, 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):64-73.
61. Shogan JE, Bhatnagar AK, Heron DE, Smith RP, Andrede RS, Huq MS, et al. Dosimetric Correlation of Oral Cavity Dose with Acute Mucositis in Patients Treated with Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.* 2005;63:S74-S5.
62. Koiwai K, Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Kadoya M. Validation of the Total Dysphagia Risk Score (TDRS) as a predictive measure for acute

- swallowing dysfunction induced by chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Radiother Oncol.* 2010;97(1):132-5.
63. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):448-51.
 64. Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, Locher JL, Nabell LM, Carroll WR, et al. Factors Associated With Long-Term Dysphagia After Definitive Radiotherapy for Locally Advanced Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2009;73(2):410-5.
 65. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3373-7.
 66. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer.* 2014;14:187.
 67. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993;328(3):159-63.
 68. Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Br J Radiol.* 1990;63(751):554-6.
 69. Lapeyre M, Charra-Brunaud C, Kaminsky MC, Geoffrois L, Dolivet G, Toussaint B, et al. Management of mucositis following radiotherapy for head and neck cancers. *Cancer Radiother.* 2001;5 Suppl 1:121s-30s.
 70. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):175-83.
 71. Schubert S, Heesemann J. Infections in diabetes mellitus. *Immun Infekt.* 1995;23(6):200-4.
 72. Nakajima N. Characteristics of Oral Problems and Effects of Oral Care in Terminally Ill Patients With Cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2016.
 73. Christianen ME, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 2011;101(3):394-402.

74. Matuschek C, Bolke E, Geigis C, Kammers K, Ganswindt U, Scheckenbach K, et al. Influence of dosimetric and clinical criteria on the requirement of artificial nutrition during radiotherapy of head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):28-35.
75. Putz R, Pabst R. *Sobotta - Anatomie des Menschen.* München: Elsevier; 2007.
76. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.
77. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Data Mining Researchers2003 [cited 2016 29. Nov.];[1-28 pp.]. Available from: <http://www.hpl.hp.com/techreports/2003/HPL-2003-4.pdf>.
78. Matuschek C, Bolke E, Belka C, Ganswindt U, Henke M, Stegmaier P, 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):625-31.
79. Stulhofer Buzina D, Martinac I, Ledic Drvar D, Ceovic R, Bilic I, Marinovic B. Adverse Reaction to Cetuximab, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC.* 2016;24(1):70-2.
80. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 1977.
81. Liu Y-J, Zhu G-P, Guan X-Y. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(6):554-9.
82. Singer S, Arraras JI, Chie WC, Fisher SE, Galalae R, Hammerlid E, et al. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review. *Qual Life Res.* 2013;22(8):1927-41.
83. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer.* 1996;77(11):2294-301.
84. Mellies JK, Kley C, Genten B, Birkmann U. Die Fiberoptische Endoskopische Evaluation des Schluckens (FEES), eine wertvolle Methode zur Untersuchung von Dysphagiepatienten. *Das Neurophysiologie-Labor.* 2009;31(3):135-57.

85. Nacci A, Ursino F, La Vela R, Matteucci F, Mallardi V, Fattori B. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES): proposal for informed consent. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28(4):206-11.
86. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998;34(1):63-71.
87. Logan RM. Advances in understanding of toxicities of treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(10):844-8.
88. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1318-24.
89. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):235-42.
90. Newman LA, Vieira F, Schwiezer V, Samant S, Murry T, Woodson G, et al. Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):589-92.
91. Macdonald JS. Toxicity of 5-fluorouracil. *Oncology (Williston Park).* 1999;13(7 Suppl 3):33-4.
92. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(1):29-34.
93. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Raben D, Jassem J, Azarnia N, et al. Duration of Mucositis and Dysphagia following Radiotherapy (+ Cetuximab) for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 2007;69(2, Supplement):S137.
94. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, 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):2940-50.
95. Gossler UR. Traditional transcutaneous approaches in head & neck surgery. *Laryngorhinootologie.* 2012;91 Suppl 1:S63-85.
96. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, Pelzer HJ, Argiris A, Vokes EE, et al. Swallowing dysfunction—preventative and rehabilitation strategies in

- patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: A critical review. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2003;57(5):1219-30.
97. Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Meeting. 2013.
 98. Parliament MB, Murray D. Single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes as predictors of radioresponse. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(4):232-40.
 99. Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, Paiar F, Simi L, Livi L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2011;99(3):356-61.
 100. Gupta A, Baxi S, Hoyne C. Assessing feasibility, compliance and toxicity of concomitant chemo-radiotherapy in head and neck cancers in the Northern Territory: initial experience and challenges. *Journal of medical radiation sciences*. 2016.
 101. Deantonio L, Masini L, Brambilla M, Pia F, Krengli M. Dysphagia after definitive radiotherapy for head and neck cancer. Correlation of dose-volume parameters of the pharyngeal constrictor muscles. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(3):230-6.
 102. Miah AB, Bhide SA, Guerrero-Urbano MT, Clark C, Bidmead AM, St. Rose S, et al. Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiotherapy Is Feasible and May Improve Locoregional Control and Laryngeal Preservation in Laryngo-Hypopharyngeal Cancers. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012;82(2):539-47.
 103. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 2009.
 104. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, Teguh D, Lyden T, Schmitz PIM, et al. Can IMRT or Brachytherapy Reduce Dysphagia Associated With Chemoradiotherapy of Head and Neck Cancer? The Michigan and Rotterdam Experiences. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007;69(2, Supplement):S40-S2.
 105. Bhide SA, Gulliford S, Kazi R, El-Hariry I, Newbold K, Harrington KJ, 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):539-44.

106. Lee WT, Akst LM, Adelstein DJ, Saxton JP, Wood BG, Strome M, et al. Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation. *Head Neck*. 2006;28(9):808-12.
107. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Karlsson U, Nguyen PD, Vos P, et al. Dysphagia severity following chemoradiation and postoperative radiation for head and neck cancer. *Eur J Radiol*. 2006;59(3):453-9.
108. Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Fersino S, Giaj Levra N, Naccarato S, et al. Dose-volume-related dysphagia after constrictor muscles definition in head and neck cancer intensity-modulated radiation treatment. *Br J Radiol*. 2014;87(1044):20140543.
109. Anderson NJ, Wada M, Schneider-Kolsky M, Rolfo M, Joon DL, Khoo V. Dose-volume response in acute dysphagia toxicity: Validating QUANTEC recommendations into clinical practice for head and neck radiotherapy. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1305-11.
110. Bae JS, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Kim JS, Lee JH, et al. Laryngeal edema after radiotherapy in patients with squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Oral Oncol*. 2012;48(9):853-8.
111. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy of Head and Neck Cancer Aiming to Reduce Dysphagia: Early Dose–Effect Relationships for the Swallowing Structures. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2007;68(5):1289-98.
112. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Larynx and Pharynx. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010;76(3, Supplement):S64-S9.
113. Schwartz DL, Hutcheson K, Barringer D, Tucker SL, Kies M, Holsinger FC, et al. Candidate Dosimetric Predictors of Long-Term Swallowing Dysfunction After Oropharyngeal Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010;78(5):1356-65.
114. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9.
115. Doornaert P, Slotman BJ, Rietveld DHF, Leemans CR, Langendijk JA. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2007;69(3):S55.

116. Christianen MEMC, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, et al. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: Results of a prospective observational study. *Radiother Oncol*. 2012;105(1):107-14.
117. Peterson DE, Lalla RV. Oral mucositis: the new paradigms. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(4):318-22.
118. Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B. Is there a "mucosa-sparing" benefit of IMRT for head-and-neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3):931-8.
119. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, Vaughan A, Yang CC, Enepekides D, et al. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):756-62.
120. Dean JA, Welsh LC, Gulliford SL, Harrington KJ, Nutting CM. A novel method for delineation of oral mucosa for radiotherapy dose-response studies. *Radiother Oncol*. 2015;115(1):63-6.
121. Ueno D, Sato J, Igarashi C, Ikeda S, Morita M, Shimoda S, et al. Accuracy of oral mucosal thickness measurements using spiral computed tomography. *J Periodontol*. 2011;82(6):829-36.
122. Bhide SA, Gulliford S, Schick U, Miah A, Zaidi S, Newbold K, et al. Dose-response analysis of acute oral mucositis and pharyngeal dysphagia in patients receiving induction chemotherapy followed by concomitant chemo-IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):88-91.
123. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(1):41-7.
124. Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1994;30(1):26-32.
125. Marangoni-Lopes L, Rodrigues LP, Mendonca RH, Nobre-Dos Santos M. Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Arch Oral Biol*. 2016;72:99-105.

126. Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister DG, Carper E, Raben A, Kraus DH, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. *Head Neck*. 1997;19(3):169-75.
127. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(1):1-12.
128. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):907-16.
129. Hey J, Setz J, Gerlach R, Janich M, Hildebrandt G, Vordermark D, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol*. 2011;6:125.
130. Houweling AC, Schakel T, van den Berg CA, Philippens ME, Roesink JM, Terhaard CH, et al. MRI to quantify early radiation-induced changes in the salivary glands. *Radiother Oncol*. 2011;100(3):386-9.
131. Myers EN, Ferris RL. *Salivary Gland Disorders*. Heidelberg, Berlin, New York: Springer-Verlag; 2007. 6-10 p.
132. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular gland-sparing intensity-modulated radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(5):514-6.
133. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1996;32(5):281-92.
134. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(5):680-6; discussion 6, 91-2, 95.
135. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61-viii.
136. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(7):753-62.
137. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3165-77.

138. Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):1007-14.
139. Gensheimer MF, Liao JJ, Garden AS, Laramore GE, Parvathaneni U. Submandibular gland-sparing radiation therapy for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: patterns of failure and xerostomia outcomes. *Radiat Oncol*. 2014;9:255.
140. Houweling AC, Dijkema T, Roesink JM, Terhaard CH, Raaijmakers CP. Sparing the contralateral submandibular gland in oropharyngeal cancer patients: a planning study. *Radiother Oncol*. 2008;89(1):64-70.
141. Doornaert P, Verbakel WF, Rietveld DH, Slotman BJ, Senan S. Sparing the contralateral submandibular gland without compromising PTV coverage by using volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol*. 2011;6:74.
142. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol*. 2000;56(2):135-50.
143. Juloori A, Joshi NP, Ward MC, Xia P, Koyfman S, Greskovich JF, Jr. Selectively Sparing the Submandibular Gland When Level IB Lymph Nodes Are Included in the Radiation Target Volume: A Safety Analysis in Cancers of the Oropharynx and Oral Cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2s):E356.
144. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Impact of salivary gland dosimetry on post-IMRT recovery of saliva output and xerostomia grade for head-and-neck cancer patients treated with or without contralateral submandibular gland sparing: a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1479-87.
145. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(9):2285-93.
146. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):349-54.
147. Kotz T, Federman AD, Kao J, Milman L, Packer S, Lopez-Prieto C, et al. Prophylactic swallowing exercises in patients with head and neck cancer

undergoing chemoradiation: a randomized trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(4):376-82.

148. Perry A, Lee SH, Cotton S, Kennedy C. Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016(8):Cd011112.
149. Starmer HM. Dysphagia in head and neck cancer: prevention and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(3):195-200.
150. Langmore S, Krisciunas GP, Miloro KV, Evans SR, Cheng DM. Does PEG use cause dysphagia in head and neck cancer patients? *Dysphagia.* 2012;27(2):251-9.
151. Daly-Schveitzer N, Julieron M, Tao YG, Moussier A, Bourhis J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): toward a new standard for radiation therapy of head and neck cancer? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128(5):241-7.
152. Eisbruch A. Radiotherapy: IMRT reduces xerostomia and potentially improves QoL. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(10):567-8.
153. Modesto A, Laprie A, Vieillevigne L, Graff P, Sarini J, Vergez S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer: minimization of late dysphagia without jeopardizing tumor control. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(3):225-33.
154. Ghosh G, Tallari R, Malviya A. Toxicity Profile of IMRT Vs. 3D-CRT in Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR.* 2016;10(9):Xc01-xc3.
155. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011;84(1007):967-96.
156. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(8):503-11.
157. Bertelsen A, Hansen CR, Johansen J, Brink C. Single Arc Volumetric Modulated Arc Therapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2010;95(2):142-8.

8 Anhang

Auszüge aus ACCRA-Case-Report-Form

Woche 2

Patient-ID: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Datum: |_|_|_|_|_|_|_|_|.20|_|_|_|

Akute Nebenwirkungen nach CTC 2.0

Akute Nebenwirkungen nach CTC 2.0

Dysphagie CTC 0
 CTC 1
 CTC 2
 CTC 3
 CTC 4
 CTC 5

Xerostomie CTC 0
 CTC 1
 CTC 2
 CTC 3
 CTC 4
 CTC 5

Mukositis CTC 0
 CTC 1
 CTC 2
 CTC 3
 CTC 4
 CTC 5

akneiforme Hautreaktion CTC 0
 CTC 1
 CTC 2
 CTC 3
 CTC 4
 CTC 5

Nägel CTC 0
 CTC 1
 CTC 2
 CTC 3
 CTC 4
 CTC 5

Allergische Reaktion CTC 0
 CTC 1
 CTC 2
 CTC 3
 CTC 4
 CTC 5

Andere Reaktionen Nein
 Ja

Adverse Event

Laufende Nummer

Diagnose _____

Datum Beginn . .

Datum Ende . .

War das Ereignis
schwerwiegend? Ja
 Nein

Intensität leicht
 mittel
 lebensbedrohlich
 tödlich

Therapie des Ereignisses Nein
 symptomatisch
 andere

Andere: _____

Ausgang des unerwünschten Ereignisses

- wiederhergestellt
- im Begriff, wiederhergestellt zu werden
- noch nicht wiederhergestellt
- wiederhergestellt mit Folgeschäden
- Hospitalisierung bzw. Verlängerung
- Lebensbedrohlich
- Tod
- unbekannt

Adverse Event

Kausalität

- gesichert
- wahrscheinlich
- möglich
- unwahrscheinlich
- kein Zusammenhang
- nicht zu beurteilen

Kausalität (Zusammenhang mit dem Prüfpräparat?)

Maßnahmen Prüfpräparat

- Prüfpräparat abgesetzt
 - Dosis verringert
 - Dosis erhöht
 - keine Dosisänderung
 - unbekannt
 - nicht anwendbar
-

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Für eine besonders kooperative Zusammenarbeit und viele wegweisende Hinweise möchte ich mich herzlichst bei der Betreuerin meiner Dissertation, Frau Dr. med. Christiane Matuschek, bedanken.

Weiterer großer Dank gilt Dipl.-Phys. Thorsten Doll, der mir bei technischen Schwierigkeiten immer zur Seite stand.

Meiner Familie, meiner lieben Freundin und besonders meinem Großvater Edwin Röder möchte ich für die Motivation und Anteilnahme während der Verfassung dieser Arbeit danken.