

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

# Spätfolgen der Radiochemotherapie bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Dissertation

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

vorgelegt von  
Nadja Spreen  
(2020)

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Martin Wagenmann

## Zusammenfassung

Hintergrund: Die Radiochemotherapie ist ein wichtiges Therapieelement der Behandlung von Patienten mit Tumoren im Kopf und Hals. Die Tumorkontrolle konnte durch Hinzunahme von Chemotherapie und alternativen Bestrahlungsformen verbessert werden, jedoch nahmen auch die Nebenwirkungen zu. Eine der Nebenwirkungen ist die Dysphagie, welche einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten besitzt und deshalb bestmöglich minimiert werden sollte.

Ziel der Arbeit: Die Spätfolgen der Radio- oder Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich sollten erfasst und Risikofaktoren für das Auftreten der Dysphagie Grad 2 – 4, Mundtrockenheit Grad 3 – 4, Kauschwierigkeiten Grad 3 nach LENT/SOMA, Gewichtsverlust über 5 Prozent und PEG-Abhängigkeit identifiziert werden. Darüber hinaus sollten klinische und therapeutische Faktoren, die Einfluss auf die Überlebensraten der Patienten zeigen, untersucht werden.

Patienten und Methodik: Es wurde Patienten ermittelt, die wegen eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich eine Radio- oder Radiochemotherapie an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Uniklinikums Düsseldorf erhalten hatten. Für alle Patienten wurden klinische Risikofaktoren erhoben und Überlebenskurven erstellt. Des Weiteren wurden potenzielle Risikoorgane des Schluckaktes in Planungs-CT-Bilder eingezeichnet. Ein eigens für diese Studie entworfener Fragebogen zu Spätfolgen der Radiochemotherapie wurde von Patienten ausgefüllt. Die Antworten der Fragebögen wurden deskriptiv ausgewertet. Angaben zu Dysphagie, PEG-Abhängigkeit, Kauschwierigkeiten, Mundtrockenheit und Gewichtsverlust wurden als Endpunkte mit klinischen Risikofaktoren und Bestrahlungsdosen der Risikoorgane uni- und multivariat in einer binär logistischen Regression ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 129 Patienten (88 Männer, 41 Frauen, Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 60,2 Jahre) konnten Überlebenskurven erstellt werden. Auf das Überleben zeigten ECOG Status und BMI bei Bestrahlungsbeginn, Cetuximabgabe, IMRT, TNM-Stadium, Alkoholabusus und PEG-Gebrauch sowie PEG-Anlagezeitpunkt den größten Einfluss.

Von 129 Patienten beantworteten 43 den erstellten Fragebogen. Die Befragung fand durchschnittlich 51 Monate nach Therapieende statt. In der deskriptiven Analyse zeigte sich, dass 10 von 43 Patienten unter Schluckstörungen Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA litten. 3 Patienten nutzten regelmäßig eine PEG-Sonde zur Nahrungsaufnahme. 13 von 43 Patienten klagten über Mundtrockenheit Grad 3 – 4. Gewichtsverlust über 5 Prozent gaben 13 Patienten an. Schwierigkeiten beim Kauen Grad 3 zeigte sich bei 6 Patienten.

In der univariaten, binär logistischen Regression erwiesen sich für den Endpunkt Dysphagie die Bestrahlungsdosen der Risikoorgane Mundhöhle, Gingivaschleimhaut und M. constrictor pharyngis superior sowie IMRT, PEG-Anlagezeitpunkt und Cetuximabgabe als signifikant. In der Multivariat-Analyse verbleibt die Bestrahlung der unteren Gingivaschleimhaut signifikant.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Spätfolgen der Radiotherapie waren in unserer Studie vor allem von den Bestrahlungsdosen der am Schluckakt beteiligten Organe abhängig. Auch in der Literatur hatten diese den größten Einfluss. Insbesondere die Bestrahlung des superioren M. constrictor pharyngis wurde dort als entscheidend gewertet. In unserer Studie war die Bestrahlung des Risikoorgans Gingivaschleimhaut für die Entwicklung von Dysphagie Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA der ausschlaggebende Risikofaktor. Aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl sollte unsere Studie als Anstoß für weitere Untersuchungen dienen, um zu überprüfen, ob der Einfluss in größeren Studien bestätigt werden kann und ob die Bestrahlungsdosis von Anteilen der Gingivaschleimhaut reduzierbar ist, ohne eine verminderte Bestrahlung des Zielvolumens zu riskieren.

Durch die Identifizierung der Risikofaktoren ECOG Status und BMI bei Bestrahlungsbeginn, Cetuximabgabe, IMRT, TNM-Stadium, Alkoholabusus, PEG-Gebrauch und PEG-Anlagezeitpunkt kann zukünftig das Überleben der Patienten besser eingeschätzt werden.

## Abstract

**Background and purpose:** Radiochemotherapy is a common treatment in patients with head and neck cancer. Due to these therapies tumour control has been improved but also side effects have increased. Especially dysphagia is influencing the quality of patients' lives.

The purpose of our study was to determine late side effects in general and influencing factors for dysphagia grade 2 – 4 according to LENT/SOMA scale, dryness of the mouth grade 3 – 4, chewing difficulties grade 3 – 4, weight loss of more than 5 % body weight and gastric feeding tube dependence. Besides that clinical and therapeutic factors were examined to find their impact on overall survival.

**Patients and methods:** The study population was composed of head and neck cancer patients who had received radiotherapy or radiochemotherapy at the Düsseldorf University Hospital. Clinical factors were collected for the entire population and survival curves were generated. Organs at risk were defined and delineated at CT scans.

A questionnaire on late side effects concerning the swallowing progress was answered by a smaller study sample. Correlations were evaluated between patient rated complains on dysphagia, dryness of the mouth, chewing difficulties, weight loss and gastric feeding tube dependence on one hand and clinical factors and radiation doses of organs at risk on the other hand.

**Results:** Survival curves were generated for 129 patients (88 men, 41 women, mean age at diagnosis: 60.2 years). The greatest influence on survival had ECOG performance status, body mass index at the beginning of radiation, use of Cetuximab, IMRT, TNM classification, alcohol abuse and gastric feeding tube use as well as date of feeding tube insertion.

A study sample of 43 patients answered the questionnaire on late adverse events at an average of 51 months after therapy. 10 in 43 patients reported on dysphagia grade 2 – 4 according to LENT/SOMA scale. 3 patients used a feeding tube on a regular basis. 13 in 43 patients suffered from dryness of the mouth grade 3 – 4 according to LENT/SOMA scale. 13 patients reported weight loss of more than 5 % body weight. Chewing difficulties were observed in 6 patients.

On univariate, binary logistic regression radiation doses of oral cavity, gingival mucosa and superior pharyngeal constrictor as well as IMRT, date of feeding tube insertion and use of Cetuximab were significant influencers on the occurrence of dysphagia.

On multivariate, binary logistic regression radiation dose of gingival mucosa remained significant.

**Conclusions:** The degree of radiation dose concerning organs of deglutition had the greatest influence on late adverse events. Other studies have found similar results and have given the superior pharyngeal muscle a major role. In our study the radiation dose of gingival mucosa was the main predictor for dysphagia grade 2 – 4.

Due to the small study population we think that our study can be seen as an impulse for further investigation. Greater samples need to examine whether the dose of gingival mucosa can be reduced without risking success of tumour control.

Patients' survival can be estimated more accurately by identifying risk factors like ECOG performance status, body mass index at the beginning of radiation, use of Cetuximab, IMRT, TNM classification, alcohol abuse and gastric feeding tube use as well as date of feeding tube insertion.

## Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| 5-FU     | 5-Floururacil   |
| Abb.     | Abbildung   |
| AJCC     | American Joint Committee on Cancer                                |
| BMI      | Body Mass Index   |
| CUP      | Cancer of unknown Primary   |
| CT       | Computertomographie   |
| EBV      | Epstein-Barr-Virus  |
| ECOG     | Eastern Cooperative Oncology Group                                |
| G        | Grading   |
| Gld.     | Glandula  |
| Gy       | Gray  |
| HPV      | Humane Papillomviren  |
| I-PCM    | Musculus constrictor pharyngis inferior                           |
| KPS      | Karnofsky performance score (englisch), Karnofsky-Index (deutsch) |
| IMRT     | Intensitätsmodulierte Radiotherapie                               |
| LENT     | Late Effects on Normal Tissues                                    |
| M.       | Musculus  |
| M. crico | Musculus cricopharyngeus  |
| M-PCM    | Musculus constrictor pharyngis medius                             |
| MDADI    | M. D. Anderson Dysphagia Inventory                                |
| mL       | Milliliter  |
| PEG      | Perkutane endoskopische Gastrostomie                              |
| PSS      | Performance Status Scales of List                                 |
| RTOG     | Radiation Therapy Oncology Group                                  |
| S-PCM    | Musculus constrictor pharyngis superior                           |
| SOMA     | Subjective Objective Management Analysis                          |
| SWALM6   | Schluckstörungen 6 Monaten nach Therapieende                      |
| TUBE M6  | PEG Abhängigkeit 6 Monate nach Therapieende                       |
| TNM      | Tumor Nodus (Lymphknoten) Metastasen                              |

# Inhaltsverzeichnis

|  |            |
|--|------------|
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>I</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>II</b>  |
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>   | <b>III</b> |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b>  | <b>IV</b>  |
| <b>1 EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>   |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE VON KOPF-HALS-TUMOREN  | 1          |
| 1.2 DYSPHAGIE  | 2          |
| 1.3 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ENTWICKLUNG VON NEBENWIRKUNGEN UND DIE ÜBERLEBENSZEIT NACH RADIOTHERAPIE                      | 2          |
| 1.4 FRAGESTELLUNGEN DER ARBEIT   | 6          |
| <b>2 PATIENTEN UND METHODIK</b>  | <b>7</b>   |
| 2.1 DATENERHEBUNG  | 7          |
| 2.2 PATIENTENKOLLEKTIV   | 7          |
| 2.3 KONTURIERUNG DER RISIKOORGANE MITHILFE VON ONCENTRA  | 8          |
| 2.4 FRAGEBÖGEN ZU SCHLUCKBESCHWERDEN UND ALLGEMEINEN NEBENWIRKUNGEN DER RADIOCHEMOTHERAPIE                                 | 15         |
| 2.5 AUSWERTUNG   | 16         |
| <b>3 ERGEBNISSE</b>  | <b>18</b>  |
| 3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND RISIKOFAKTOREN  | 18         |
| 3.2 ERGEBNISSE DER FRAGEBÖGEN  | 24         |
| 3.3 ÜBERLEBENSZEITANALYSE  | 35         |
| 3.4 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG  | 48         |
| <b>4 DISKUSSION</b>  | <b>73</b>  |
| 4.1 BESTRAHLUNGSDOSEN VON RISIKOORGANEN SIND WICHTIGSTER EINFLUSSFAKTOR DER DYSPHAGIE ALS SPÄTFOLGE DER RADIOCHEMOTHERAPIE | 73         |
| 4.2 EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS ÜBERLEBEN DER PATIENTEN MIT KOPF-HALS-TUMOREN   | 76         |
| 4.3 EINFLUSSFAKTOREN DER MUNDTROCKENHEIT NACH RADIOCHEMOTHERAPIE   | 80         |
| 4.4 EINFLUSSFAKTOREN DER PEG-SONDEN ABHÄNGIGKEIT NACH RADIOCHEMOTHERAPIE   | 80         |
| 4.5 EINFLUSSFAKTOREN DES GEWICHTSVERLUSTES ÜBER 5 PROZENT NACH RADIOCHEMOTHERAPIE  | 80         |
| 4.6 EINFLUSSFAKTOREN VON KAUSCHWIERIGKEITEN NACH RADIOCHEMOTHERAPIE  | 81         |
| <b>5 SCHLUSSFOLGERUNG</b>  | <b>82</b>  |
| <b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>  | <b>83</b>  |
| <b>7 ANHANG</b>  | <b>90</b>  |
| 7.1 FRAGEBÖGEN   | 90         |
| 7.2 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG  | 104        |
| <b>DANKSAGUNG</b>  | <b>148</b> |

# 1 Einleitung

Die primäre Radiotherapie und Radiochemotherapie sowie die postoperative Radiotherapie sind wichtige Säulen der Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Durch Bestrahlung können insbesondere fortgeschrittene Tumoren besser kontrolliert und die Überlebensraten verbessert werden. Die Bestrahlung hat dabei nicht nur Auswirkungen auf das Tumorgewebe sondern auch auf umliegendes gesundes Gewebe. Nebenwirkungen können sich akut während der Behandlung oder auch erst nach Monaten oder Jahren bemerkbar machen.

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren

Zu den Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gehören Malignome von Mundhöhle, Rachen, großen Speicheldrüsen, Kehlkopf und Nasennebenhöhlen. Insgesamt gibt es ungefähr 650.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Damit sind die Kopf-Hals-Tumore die sechst häufigsten Malignome und machen 6 Prozent aller Malignome aus (1).

In Deutschland waren es 2012 23,64 Neuerkrankungen in Mundhöhle, Pharynx, Zunge, Mundboden, Gaumen, Speicheldrüsen und Lippe pro 100.000 Männer. Mit 8,87 pro 100.000 war die Inzidenz bei Frauen deutlich geringer. Im Durchschnitt waren Männer 62 Jahre und Frauen 66 Jahre alt bei Erkrankungsbeginn. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen für Frauen bei 61 Prozent und für Männer bei 48 Prozent.

Kehlkopftumore sind seltener als Tumore der Mundhöhle und des Rachens. Sie traten 2012 mit einer Inzidenz von 7,9 bzw. 1,2 auf 100.000 Männer bzw. Frauen pro Jahr auf. Bei Erkrankungsbeginn waren Frauen durchschnittlich 64 und Männer 66 Jahre alt. Die relativen 5-Jahre-Überlebensraten lagen bei 62 Prozent für Männer und 65 Prozent für Frauen (2).

Viele Risikofaktoren für die Entstehung von Tumoren im Kopf und Hals sind bekannt. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Tabak- und Alkoholkonsum, die in 70 Prozent als ursächlich angesehen werden. In Kombination wirken sie multiplikativ. Die durch Tabak hervorgerufenen Mutationen sind einer der Hauptgründe für die geringen Überlebensraten der Tumore im Kopf-Hals-Bereich (2,3).

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) und Epstein-Barr-Viren (EBV) sind die zweithäufigsten Faktoren assoziiert mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (2). In 26 Prozent aller Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich und in bis zu 50 Prozent der Oropharynxkarzinomen wurden HPV nachgewiesen. Eine Zunahme der Neuerkrankungen assoziiert mit HPV wurde besonders für Oropharynxkarzinome erfasst (4-6).

Tumore, welche mit HPV und EBV assoziiert sind, gelten als besonders radiosensitiv (7). Mit Rauchen und Alkohol assoziierte Tumore hingegen zeigen deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten nach Radiotherapie. Eine Studie von Anandharaj et al zeigte, dass durch Tabak induzierte Tumore im Zellversuch durch EBV radiosensitiviert werden konnten (3).

Mit der Entstehung von Tumoren des Kopf- und Hals-Bereichs ist einseitige, vitaminarme Ernährung mit übermäßigem Fleischverzehr assoziiert. Eine Ernährung mit Obst und Gemüse und hohe Dosen an Vitamin C zählt hingegen als Schutzfaktor (2,8,9).

Weitere Risikofaktoren sind unzureichende Mundhygiene und mechanische Belastungen, ausgeprägte Immunschwäche und Diabetes mellitus Typ 2. Eine berufliche Exposition mit Asbest, Nickel oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen steht im Zusammenhang mit Tumoren des Kehlkopfes. Insbesondere für Tumore im Nasopharynx war Kontakt zu Holzstäuben kanzerogen (2). Eine genetische Veranlagung wird vor allem bei jungen erkrankten Erwachsenen angenommen (10).

## 1.2 Dysphagie

Spätfolgen sind definiert als Nebenwirkungen, die länger als 3 Monaten anhalten oder später als 3 Monate nach Therapie auftreten. Sie sind für Patienten mit längerem Überleben von besonderer Bedeutung. Potenzielle Spätfolgen der Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich sind vielseitig und beinhalten funktionelle Störungen der oberen Anteile des Verdauungs- und Atemtrakts. Betroffen sind somit Nahrungsaufnahme, Schluckakt, Geschmackssinn, Atmung und Sprache.

Schluckstörungen (Dysphagie) gehören zu den wichtigsten Nebenwirkungen nach Radiotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und haben einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten (11,12). Sie können zu behinderter Nahrungsaufnahme führen und somit Gewichtsverlust verursachen oder auch künstliche Ernährung notwendig machen. Außerdem steigt das Risiko für Aspiration und Pneumonien an. Schluckbeschwerden können somit lebensbedrohlich werden, beispielsweise durch Entwicklung einer Sepsis (13–15).

Während Tumorkontrolle im Kopf-Hals-Bereich durch intensiviertere Therapieregime wie simultane Gabe von Chemotherapie zur Bestrahlung verbessert werden konnte, hat die Inzidenz von Schluckstörungen zugenommen (16,17). Es wird berichtet, dass sie in 30 bis 50 Prozent aller Kopf-Hals-Patienten mit nicht chirurgischen Therapieregimen auftreten (18).

Schluckstörungen entstehen durch Schädigung der am Schluckakt beteiligten Organe. Generell sind akute Schluckstörungen während und in den ersten 3 Monaten nach Radiochemotherapie assoziiert mit Weichteilinfektion, Ödemen, Schmerz, Schleimproduktion und Xerostomie. Späte Schluckbeschwerden lassen sich eher zurückführen auf durch Fibrose, Narbenbildung und Lymphödem geschädigte Nerven und Weichteilgewebe (18).

## 1.3 Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Nebenwirkungen und die Überlebenszeit nach Radiotherapie

Auf die Inzidenz und die Ausprägung von Nebenwirkungen, insbesondere Dysphagie, infolge einer Bestrahlung und auf die Überlebenszeit nach der Tumorthherapie haben verschiedene klinische und therapeutische Faktoren als auch Tumoreigenschaften starken Einfluss. Zu den klinischen Faktoren zählen Alter des Patienten, Begleiterkrankungen, Substanzabusus, Performance Status sowie Body Mass Index (BMI). Für Bestrahlung von Risikoorganen, Chemotherapie, Operationen, künstliche Ernährung und Tracheostomagebrauch als therapeutische Maßnahmen wurden Korrelationen zum Auftreten von Nebenwirkungen und Überlebensvorteilen beschreiben. Auch der Einfluss durch die Tumorlokalisation, Tumorausbreitung und Histologie ist nicht zu vernachlässigen.

Einige Studien haben Zusammenhänge zwischen höherem Alter und aggravierten Schluckstörungen nach Bestrahlung festgestellt (19–22). Grundsätzlich zeigen ältere Patienten Veränderungen des Schluckaktes. Beschrieben wurden verminderter Druckaufbau der Zunge (23), verminderte Sensitivität im Schluckkanal (24), veränderte Neurophysiologie mit verspäteter Antwort auf Schluckreize und erhöhter kortikaler Aufwand während des Schluckens (25).

Mouw et al. sowie Caudell et al. fanden in multivariaten Analysen starke Korrelationen zwischen Alter über beziehungsweise ab 55 Jahren und Schluckstörungen (19,20). Christianen et al. erstellten ein Modell, mit dem Patienten identifiziert werden sollten, die Probleme beim Schlucken nach sechs Monaten haben würden (SWALM6). Untersucht wurden dabei die Risikofaktoren unterschiedlicher Nahrungskonsistenzen. Als Prädiktor für Probleme beim Schlucken von weicher sowie solider Nahrung stellte „Alter über 65 Jahre“ einen Prädiktor dar (22).

Während für Xerostomie und weibliches Geschlecht Zusammenhänge beschrieben wurden, finden sich keine Hinweise für eine Verbindung zwischen Dysphagie und Geschlecht (26).

In der Literatur werden viele Erkrankungen gelistet, die einen negativen Einfluss auf das Outcome der Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich haben. Eine der wichtigsten und häufigsten Erkrankungen ist der Diabetes mellitus (27).

Der Einfluss von Diabetes mellitus auf die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren ist in der letzten Zeit Thema der Forschung gewesen. Es wird vermutet, dass erhöhte Blutzuckerspiegel die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren und Lymphknotenmetastasierung fördern und zu einer schlechteren Prognose führen (28).

Auch bei der Behandlung von Tumoren im Kopf und Hals stellte Diabetes mellitus einen Risikofaktor dar. Patienten, die operiert wurden, zeigten eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen wie Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und akutem Nierenversagen. Außerdem hatten sie längere Krankenhausaufenthalte als Patienten ohne Diabetes mellitus (29).

Rauchen ist der Hauptrisikofaktor der Tumore im Kopf-Hals-Bereich (2). Rauchen hat aber nicht nur Einfluss bei der Entstehung der Primärtumore sondern auch bei einer Reihe von Begleiterkrankungen. So haben Patienten mit Tumoren im Kopf und Hals ein erhöhtes Risiko an kardialen und respiratorischen Krankheiten oder Zweittumoren zu versterben (30). Dabei treten Zweittumore mit einer Rate von 3 bis 7 Prozent jährlich auf (31).

Zusammenhänge zwischen dem Rauchen und Aspirationen als auch zwischen Rauchen und Strikturen wurden bereits in anderen Studien festgestellt. So beschrieben Caglar et al. einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Strikturen ein bis zwei Monate nach Therapieende (32). Jensen et al. fanden in einer Studie mit 35 Patienten, bei denen Tumoren des Pharynx auftraten, heraus, dass das subjektive Schlucken bei Rauchern signifikant schlechter war als bei Nichtrauchern. Außerdem fanden sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und Aspirationen (33). Es bleibt zu klären, ob eine Korrelation zwischen Rauchen und Dysphagie besteht. Dies würde sich beispielsweise erklären lassen durch schlechte Wundheilungsverhältnisse.

Alkoholismus ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die Therapieeffektivität und das Outcome können von Alkohol negativ beeinflusst werden. So zeigten Patienten, die einen hohen Alkoholkonsum aufrecht hielten, schlechtere Lebensqualitätslangzeitergebnisse als Patienten ohne erhöhten Konsum und waren anfälliger, an Depressionen zu erkranken (34). Ebenso wurden Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und Dysphagie beschrieben (35).

In die Klassifikationssysteme TNM und AJCC fließen Tumorgöße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung ein. Neben diesen Faktoren spielen Histologie und Differenzierungsgrad eine wichtige Rolle bei der Auswahl von Therapieregimen. Generell müssen Tumore mit zunehmender Größe und Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen angepasste Therapien erhalten, die in Intensität und Ausmaß zunehmen. Dabei können umliegende Gewebe Schaden nehmen.

In zwei großen Studien wurden fortgeschrittene T-Stadien (T3 – T4) als Prädiktoren für späte Dysphagie identifiziert (36,37). Mortensen et al. stellten darin auch eine Beziehung zwischen positivem Lymphknotenbefall und späten Schluckstörungen her (36).

Die große histologische Mehrheit der Kopf-Hals-Tumore sind Plattenepithelkarzinome (7). Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome sind bereits gut erforscht. Ob Dysphagie vermehrt bei Plattenepithelkarzinomen oder aber bei Tumoren anderer Entitäten auftritt, soll in dieser Studie untersucht werden.

Die Lokalisation des Tumors ist entscheidend, da von ihr aus der Tumor in die Umgebung hineinwächst. Je nach Lage werden so für den Schluckakt relevante Organe betroffen oder verschont. 14 bis 18 Prozent der Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich leiden bereits vor Therapiebeginn unter Schluckstörungen, da der Tumor Organe des Schluckens obstruiert oder infiltriert (18). Ebenso können diese sensiblen Organe bei einer Operation oder Bestrahlung durch die Therapie selbst geschädigt werden.

In einigen Studien wurden Lokalisationen der Primärtumore mit Dysphagie in Verbindung gebracht. Bei Caudell et al. zeigten Tumore von Larynx, Hypopharynx, Zungenbasis und Pharynxwand höhere Gefahr einer Dysphagie (20). Langendijk et al. fanden Zusammenhänge zwischen Dysphagie nach 6 Monaten und Tumoren des Naso- oder Oropharynx (37). Beziehungen zum Oropharynx wurden auch bei Mazzola et al. gefunden (26).

Durch eine Bestrahlung von superiorem, mittlerem und inferiorem M. constrictor pharyngis und supraglottischem Larynx kann je nach Bestrahlungsdosis eine späte Dysphagie hervorgerufen werden (26,32,38–41). Die Bestrahlung der großen Speicheldrüsen steht im Zusammenhang mit Xerostomie (26).

Ziel der Strahlentherapie ist die Balance zwischen Tumorkontrolle und Nebenwirkungen zu optimieren. So können chronische Nebenwirkungen durch ausreichende Zeitabstände zwischen den Bestrahlungen und Dosislimitierung einzelner Bestrahlungseinheiten vermindert werden (42). Man unterscheidet unter anderem konventionelle, akzelerierte und intensitätsmodulierte Radiotherapien.

Konventionelle Bestrahlung ist definiert als Bestrahlungseinheit mit 1,8 bis 2 Gy Bestrahlungsdosis pro Tag an 5 Tagen einer Woche. Als Gesamtdosis wird dabei 70 Gy angestrebt. Bei der so genannten akzelerierten Therapie wird die Gesamtdosis nicht verändert. Der Behandlungszeitraum wird jedoch verkürzt und die tägliche Bestrahlungsdosis angehoben. Dies geschieht, indem die Patienten mehrfach pro Tag bestrahlt werden bei nicht erhöhten Einzeldosen oder durch einen zusätzlichen Behandlungstag am Wochenende (43). In einer Studie von Wopken et al. verdoppelte sich das Risiko einer PEG-Abhängigkeit nach 6 Monaten, wenn Patienten mit akzelerierter Bestrahlung behandelt wurden (44). Andere Quellen berichten von vermehrter Aspirationen nach akzelerierter Therapie (45).

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine fortgeschrittene Form der Strahlentherapie und gehört mittlerweile zum Standard bei der Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlung ermöglicht IMRT eine größere Bandbreite an klinisch relevanten Dosisverteilungen. Einzelne Strahlenquellen liefern gemischte Intensitätsamplituden, indem ein Therapiestrahle in bis zu mehrere hundert Unterfelder geteilt wird, in welchen jeweils konstante Intensitäten herrschen. Aus der Kombination mehrerer solcher Strahlenquellen entstehen multiple Bestrahlungsfelder, die unmittelbar nebeneinander liegen und dennoch unterschiedliche Bestrahlungsdosen erhalten. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass Tumoreale mit besonders hoher Dosis und unmittelbar angrenzende Risikoorgane außerhalb des Zielvolumens geringe Dosen erhalten können (46). Dies lässt vermuten, dass IMRT eine geringere Nebenwirkungsrate verschuldet als herkömmliche Radiotherapie (47).

Nachteil der IMRT ist u.a. eine größere Inhomogenität im Zielvolumen als bei der konventionellen Bestrahlung (46).

In Studien wurde untersucht, welchen Effekt eine Dosisersparung der Speicheldrüsen mithilfe von IMRT auf Auftreten und Grad von Xerostomie hatte. Dabei wurde festgestellt, dass die Inzidenz von Xerostomie signifikant gesenkt und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden konnte (48). Eine Erholung der Speicheldrüsen scheint generell möglich, wenn die Durchschnittsdosis unter 26 Gy gehalten wird (49). Ob IMRT auch die Inzidenz von Dysphagie senken kann und welche Organe dabei von hohen Bestrahlungsdosen geschützt werden müssen, ist Gegenstand aktueller Studien.

Durch die zusätzliche Gabe von Chemotherapeutika zur Bestrahlungstherapie konnten Tumorkontrolle, Progress freies Überleben und Gesamtüberleben insbesondere für fortgeschrittene Tumoren im Kopf-Hals-Bereich verbessert werden (17). Für fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome konnte ein Überlebensvorteil von 12 Monaten bei simultaner Chemotherapiegabe beobachtet werden. Die besten Überlebensraten hatten Patienten, die mit 5-Fluoruracil (5-FU) behandelt wurden (durchschnittliche Verbesserung von 24 Monaten). Den zweitlängsten Überlebensvorteil boten Cisplatin-basierte Therapien (16,8 Monate) (16).

Neben diesen Fortschritten führt Chemotherapie jedoch auch zu mehr Toxizität. Bei simultaner Radiochemotherapie treten mehr und ausgeprägtere akute und späte Schluckstörungen, Mukositis, PEG-Abhängigkeit, Aspiration und Strikturen auf (17,20).

Ob alleinige Radio- oder Radiochemotherapie im Vergleich mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie einen Unterschied in der Inzidenz und Schwere von Dysphagie verursacht, soll in dieser Studie untersucht werden.

Die Auswirkungen einer Neck dissection auf Schluckstörungen ist in der Literatur bisher nicht einheitlich bewertet. Eine Studie untersuchte Dysphagie nach IMRT und selektiver Neck dissection und konnte keinen Zusammenhang feststellen (21).

Lango et al. untersuchten den Einfluss von radikaler Neck dissection auf späte Dysphagie und PEG-Abhängigkeit. Sie stellten fest, dass Neck dissection ein unabhängiger Risikofaktor war und vermuteten als Ursache vermehrte Fibrose und Ödeme sowie strukturelle und neuronale Veränderungen (50). Auch bei Mouw et al. und Machtay et al. wurden Zusammenhänge zwischen schweren Schluckstörungen und Neck dissection beschrieben (19,51).

Die Ausgangssituation von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist je nach körperlicher Verfassung und Komorbiditäten sehr unterschiedlich. Mit dem ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) kann der Einfluss einer Erkrankung auf das tägliche Leben und die Durchführung alltäglicher Arbeiten und Aktivitäten dokumentiert werden (s. Tabelle 1). Es liegt nah, dass Patienten mit schlechtem Ausgangsstatus schlechteres Outcome und geringere Überlebensraten haben. So wurden Zusammenhänge zwischen der Notwendigkeit einer enteralen Ernährung während der Radiotherapie sowie Gewichtsverlust und niedrigem Performance Status beschrieben (52–54). Mouw et al. beobachteten besseres Outcome für Patienten mit einem ECOG Score von 0 im Vergleich mit Patienten mit einem ECOG Score 1 und 2 in Bezug auf Schluckstörungen (19).

| Score | Bedeutung des Score   |
|-------|---|
| 0     | Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung   |
| 1     | Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich              |
| 2     | Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen |
| 3     | Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden        |
| 4     | Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden        |
| 5     | Tod   |

**Tabelle 1: Übersicht ECOG Performance Status (55)**

Der Einfluss des BMI zu Beginn einer Bestrahlung auf Spätfolgen der Radiochemotherapie wurde in verschiedenen Studien untersucht. Auf der einen Seite zeigten Patienten mit hohem BMI bessere Überlebensraten (56). Dies lässt sich durch bessere Kraftreserven erklären. Andererseits stellte ein BMI von über 25 kg/m<sup>2</sup> einen Risikofaktor für Gewichtsverlust von über 5 Prozent dar (57).

Um eine suffiziente Ernährung während und nach der Therapie zu ermöglichen, findet in der Therapie von Kopf-Hals-Patienten künstliche Ernährung Anwendung. Hierdurch können Gewichtsverlust und die Anwendung von parenteraler Flüssigkeitstherapie vermindert werden (58). Sie kann in Form von enteraler Ernährung über Magensonden oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) und parenteral über venöse Zugänge durchgeführt werden. Die Anlage von PEGs erfolgt entweder prophylaktisch vor Therapiebeginn, als Folge einer Operation oder auch reaktiv als Folge der Radiochemotherapie.

Der Gebrauch einer PEG steht im Verdacht, für ausgeprägte Schluckstörungen verantwortlich zu sein und bei prophylaktischer Anlage zusätzlich zu einer vermehrten PEG Langzeitabhängigkeit zu führen (58).

Die Anlage eines Tracheostomas kann sowohl durch Tumorlokalisierung und Kompression beziehungsweise Zerstörung der oberen Atemwege als auch durch Folgen einer Operation oder Bestrahlung notwendig sein.

Ein Tracheostoma verändert die physiologischen Abläufe des Schluckaktes. Die Hauptprobleme sind dabei die gestörte Koordination des Anhebens des Kehlkopfes mit fehlerhaftem Verschluss der Atemwege und ein verminderter Schluckreflex. Aspirationen und Verbleiben von Nahrung im Pharynx können resultieren (59). Aspirationen können lebensbedrohlich sein durch Erstickten oder Entwicklung von Pneumonien.

#### **1.4 Fragestellungen der Arbeit**

- Was sind die häufigsten Spätfolgen nach Radio- oder Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich?
- Welche klinischen und therapeutischen Faktoren beeinflussen späte Dysphagie Grad 2 – 4, Mundtrockenheit Grad 3 – 4, Gewichtsverlust über 5 Prozent, Kauschwierigkeiten Grad 3 oder PEG-Abhängigkeit bei Patienten nach einer Radiochemotherapie?
- Von welchen Faktoren hängt das Langzeitüberleben der Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nach Radiochemotherapie ab?

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Datenerhebung

Die aktuelle Studienlage zu den Spätfolgen und insbesondere Schluckbeschwerden von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nach Radiochemotherapie sowie ihren Überlebensraten wurde über die Meta-Datenbank PubMed recherchiert. Es wurde nach klinischen und strahlentherapeutischen Risikofaktoren für Dysphagie nach Bestrahlungstherapie und bisherigen Studiendesigns, die solche einschließen, gesucht. So konnten die klinischen und dosimetrischen Faktoren dieser Studie festgelegt werden.

Die patientenbezogenen Daten, Tumoreigenschaften, Therapien und Bestrahlungsdosen der Risikoorgane wurden zusammengetragen aus klinischen und ambulanten Patientenakten, Einträgen im Krankenhausinformationssystem Medico®, Angaben der Einwohnermeldeämter, persönlichen ergänzenden Angaben der Patienten in den Fragebögen und mithilfe des Planungssystems Oncentra® (s. auch Abb. 1). Ein Teil der Patienten und ihre Daten inklusive dosimetrischer Werte wurde für eine Vorgängerdoktorarbeit an der Uniklinik Düsseldorf über akute Folgen der Radiochemotherapie bei Patienten im Kopf und Hals Bereich zusammengestellt und in unserer Arbeit erneut verwendet (52). Die Zusammentragung der Daten erfolgte pseudonomisiert.

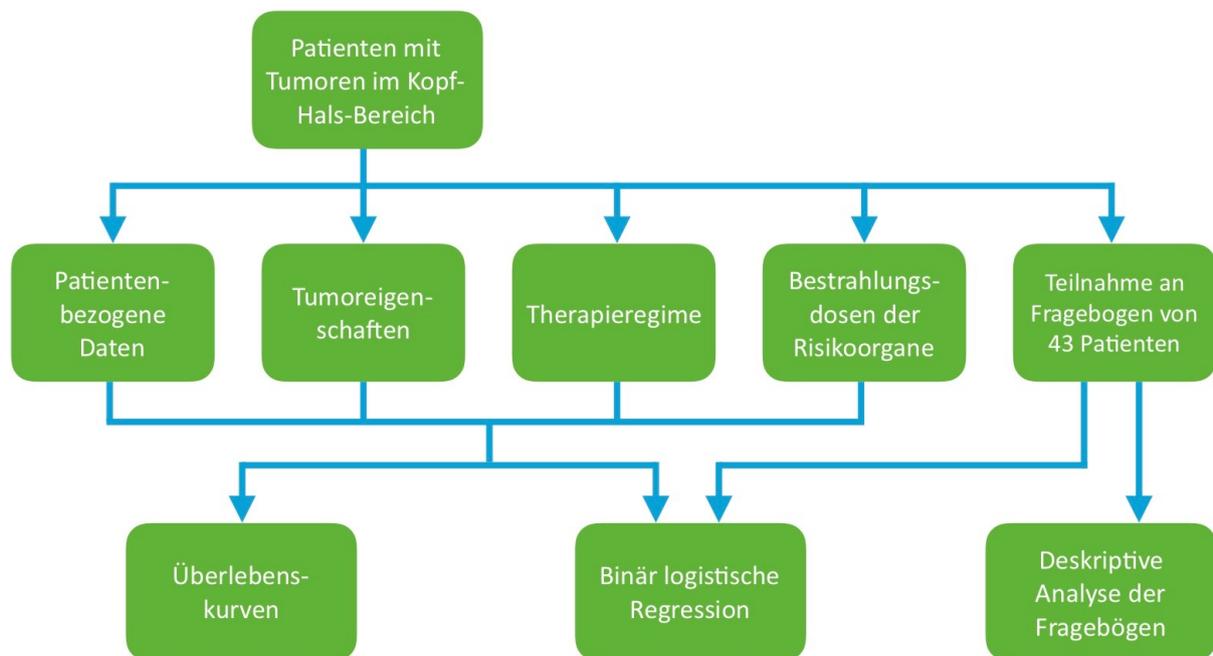


Abb. 1: Übersicht über Vorgehensweise der Studie

### 2.2 Patientenkollektiv

129 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, behandelt in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Uniklinik Düsseldorf, wurden aus der Institutionsdatenbank herausgesucht. Davon waren 41 Patienten weiblich und 88 Patienten männlich. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 60 Jahre.

Von diesen Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie 68 Patienten (52,7 Prozent) verstorben. 61 Patienten (47,3 Prozent) waren noch am Leben.

Von den Überlebenden waren 43 Patienten einverstanden, im Rahmen einer Studie Auskunft über ihre aktuellen Beschwerden nach der Therapie an der Uniklinik Düsseldorf zu geben. Das entsprechende Ethikvotum trägt die Studiennummer 4296.

Diese 43 Studienpatienten wurden im Zeitraum von 2007 bis 2011 behandelt. Die Therapie der Patienten bestand entweder aus reiner Bestrahlung oder zusätzlich systemischer Therapie. Ein Teil der Patienten wurde postoperativ bestrahlt. Im Durchschnitt waren die Studienpatienten

bei Diagnosestellung 59 Jahre alt (Median 58 Jahre). 16 Patienten waren weiblich (37 Prozent) und 27 männlich (63 Prozent).

### 2.3 Konturierung der Risikoorgane mithilfe von Oncentra

In unterschiedlichen Studien wurden die Bestrahlungsdosen von Pharynx, Larynx und Speicheldrüsen mit Schluckstörungen als Spätfolge der Bestrahlung assoziiert. Dabei wurden die Organe in kleinere Anteile unterteilt. Christianen et al. empfahlen eine Unterteilung des Pharynx in M. constrictor pharyngis superior, medius und inferior sowie den M. cricopharyngeus (60).

In einer früheren Studie der Uniklinik Düsseldorf konnten Matuschek et al. einen Zusammenhang zwischen frühen Schluckstörungen und einem Volumen bestehend aus Oro- und Hypopharynxlumen mit einem 10 Millimeter Sicherheitssaum feststellen (52). Um eine Korrelation zwischen späten Schluckstörungen und diesem Volumen zu untersuchen, wurden die vier von Matuschek et al. untersuchten Volumina ebenfalls in diese Studie integriert.

Des Weiteren wurden die Risikoorgane Nasopharynx, Mundhöhle, Gingivaschleimhaut, Ösophagus, Parotiden und Glandulae submandibulares auf ihre Dosis-Volumen-Beziehung untersucht.

Alle angegebenen Risikoorgane wurden mithilfe des Programms Oncentra® in die initialen Planungs-CTs der Patienten eingezeichnet.

#### Pharynx

Einer Schädigung des Pharynx wird ein besonders großer Einfluss auf den Schluckakt beigemessen (26,32,38–41,61). Besonders wichtig ist die Schädigung der Muskulatur.

Eine Einzeichnung des Pharynx ist in der Umsetzung oft schwierig, da das Organ von umliegendem Weichteilgewebe oder durch unzureichende Bildqualität schlecht abzugrenzen ist. Weitere Bildgebungsverfahren wie die Magnetresonanztomographie können helfen.

Zur Beurteilung des Pharynx wurden in dieser Studie neun verschiedene Volumina verwendet. Die Volumina nähern sich aus unterschiedlichen Perspektiven der tatsächlichen Lage des Pharynx im CT-Bild an.

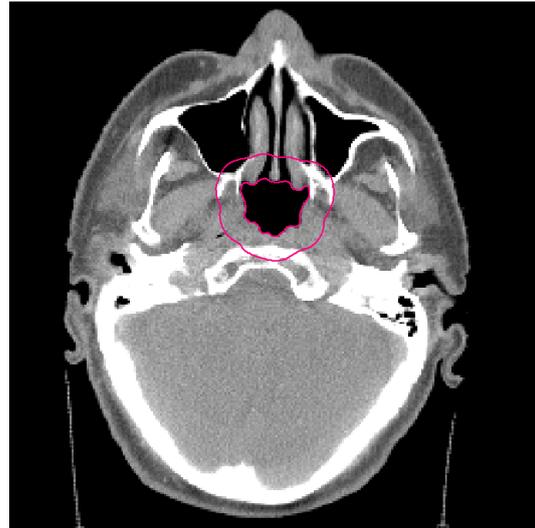
„(Naso- und) Oropharynx mit Sicherheitssaum“ beziehungsweise „Sicherheitssaum von (Naso- und) Oropharynx“ entsprechend den Vorgaben von Matuschek et al. und angelehnt an Einzeichnungen von Doornaert (52,62) beschreiben Volumina, in welchen Pharynxmuskulatur und -schleimhaut mit großer Wahrscheinlichkeit komplett erfasst werden sowie additiv umliegendes Gewebe. Es wird zunächst das Lumen des Pharynx konturiert und um dieses ein Sicherheitssaum von 10 mm gelegt. Um festzustellen, welche Anteile dieses großen Volumens am meisten mit den Spätfolgen der Patienten korrelieren, wurde das Volumen auf vier Risikobereiche aufgeteilt. Die Einzeichnungsvorgaben sind in Tabelle 2 zu finden. Beispielhaft werden zwei Einzeichnungen des „Oropharynx mit Sicherheitssaum“ angefügt (s. Abb. 2 und Abb. 3).

|              | Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum | Oropharynx mit Sicherheitssaum | Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx | Sicherheitssaum von Oropharynx |
|--------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|
| Kranial      | Schädelbasis                             | Dens axis                      | Schädelbasis                             | Dens axis                      |
| Kaudal       | Larynx                                   |                                |  |                                |
| Ventral      | Vomer, Palatum molle, Zunge              |                                |  |                                |
| Dorsolateral | Rand des Pharynxlumens                   |                                |  |                                |
| Pharynxlumen | eingeschlossen                           |                                | ausgespart                               |                                |

Tabelle 2: Konturierungsvorgaben für „(Naso- und) Oropharynx mit Sicherheitssaum“ bzw. „Sicherheitssaum von (Naso- und) Oropharynx“



**Abb. 2: Konturierung des Sicherheitssaumes des Oropharynx auf Höhe des Dens axis**



**Abb. 3: Konturierung des Sicherheitssaumes des Oropharynx auf Höhe der Nasenhaupthöhle**

Mithilfe von Nasopharynx, M. constrictor pharyngis superior (S-PCM), medius (M-PCM) und inferior (I-PCM) sowie M. cricopharyngeus (M. crico) wurden hingegen Volumina gewählt, die sich an der tatsächlichen Anatomie orientieren und nicht den gesamten Muskel einschließen sondern lediglich repräsentative Abschnitte. Der M. constrictor pharyngis wurde nach den Zeichnungsvorgaben von Christianen et al. eingezeichnet (60). In Tabelle 3 sind die Einzeichnungsvorgaben gelistet. In den Fällen, in denen der Nasopharynx nicht abzugrenzen war, wurde ein 1 Millimeter breiter Streifen dorsal des Nasopharynxlumens eingezeichnet. Abb. 4 bis Abb. 13 präsentieren die Umsetzung der Einzeichnungsvorgaben.

|                  | S-PCM  | M-PCM                         | I-PCM   | M. crico   | Nasopharynx   |
|------------------|--|-------------------------------|---|--|---|
| <b>Kranial</b>   | Hamulus pterygoideus                                       | Oberkante von Wirbelkörper C3 | Erste Schicht kaudal der Unterkante des Os hyoideum | Erste Schicht kaudal der Cartilagine arytaenoideae   | Schädelbasis  |
| <b>Kaudal</b>    | Unterkante von Wirbelkörper C2                             | Unterkante des Os hyoideum    | Unterkante der Cartilagine arytaenoideae            | Unterkante von Cartilago cricoidea                   | Hamulus pterygoideus bzw. Höhe des tiefsten Punktes von Palatum molle |
| <b>Ventral</b>   | Hamulus pterygoideus, Mandibula, Zungenbasis, Pharynxlumen | Zungenbasis, Os hyoideum      | Weichteilgewebe des (supra-) glottischen Larynx     | Hinterkante von Cartilago cricoidea                  | Pharynxlumen  |
| <b>Dorsal</b>    | Prävertebrale Muskulatur                                   | Prävertebrale Muskulatur      | Prävertebrale Muskulatur                            | Prävertebrale Muskulatur                             | 1 mm dorsal von Pharynxlumen  |
| <b>Lateral</b>   | M. pterygoideus medialis                                   | Cornu majus des Os hyoideum   | Cornu superius des Cartilago cricoidea              | Cartilago cricoidea, Fettgewebe, Schilddrüsen-gewebe | Lateraler Rand des Pharynxlumens                                      |
| <b>Kommentar</b> | Einzeichendicke: 1-2 mm                                    | Einzeichendicke: 1-2 mm       | Einzeichendicke: 2 mm                               | Einzeichendicke: 2 mm                                |   |

Tabelle 3: Konturierungsvorgaben für M. constrictor pharyngis, M. cricopharyngeus und Nasopharynx

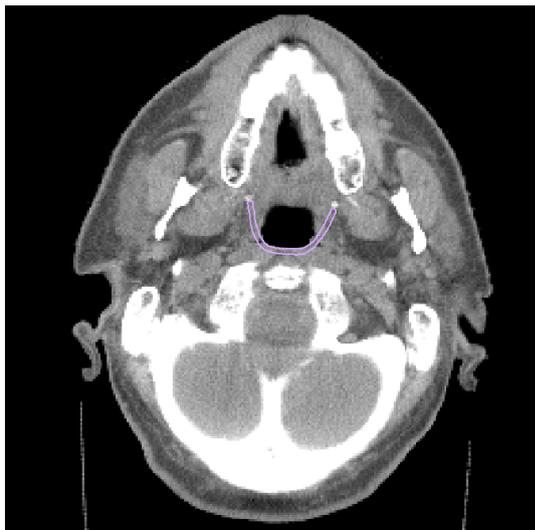


Abb. 4: Konturierung von S-PCM auf Höhe des kaudalen Endes von Hamulus pterygoideus



Abb. 5: Konturierung von S-PCM auf Höhe der unteren Zahnreihe

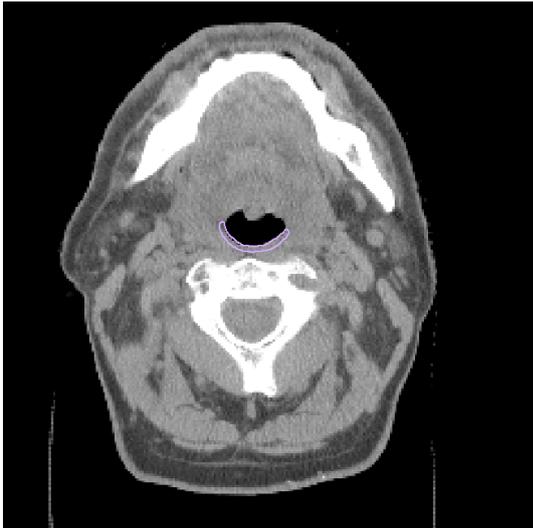


Abb. 6: Konturierung von S-PCM



Abb. 7: Konturierung M-PCM

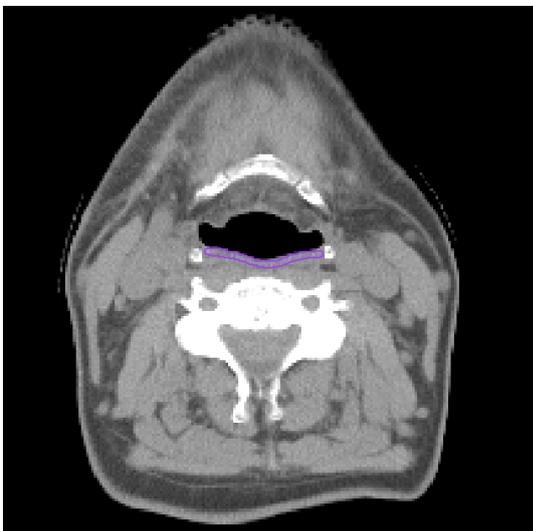


Abb. 8: Konturierung M-PCM



Abb. 9: Konturierung M-PCM

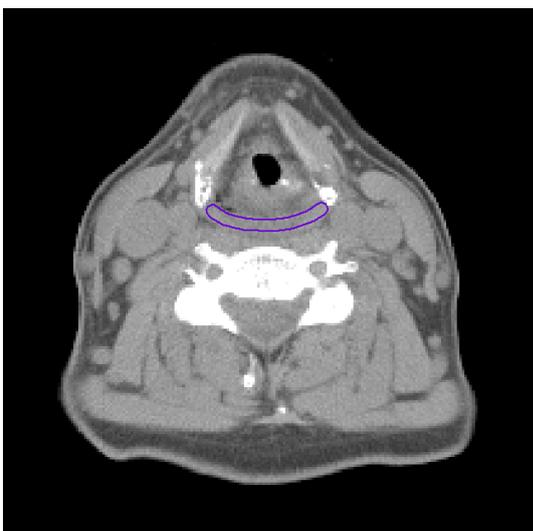


Abb. 10: Konturierung I-PCM

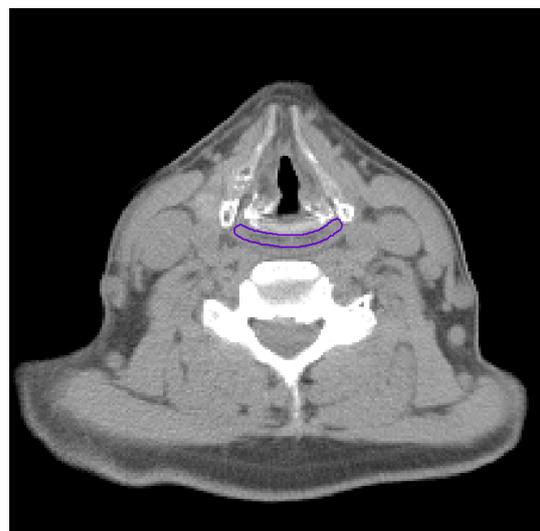


Abb. 11: Konturierung I-PCM

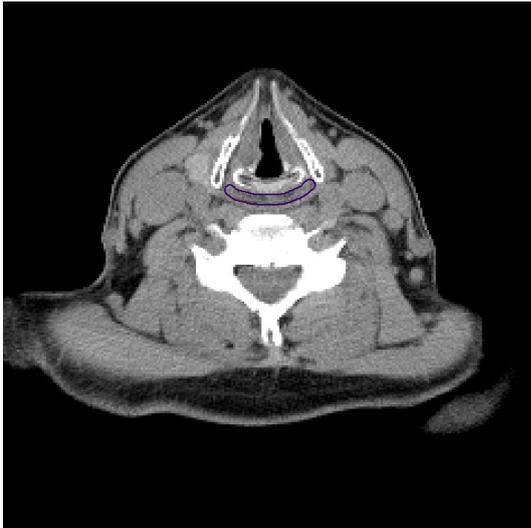


Abb. 12: Konturierung M. cricopharyngeus

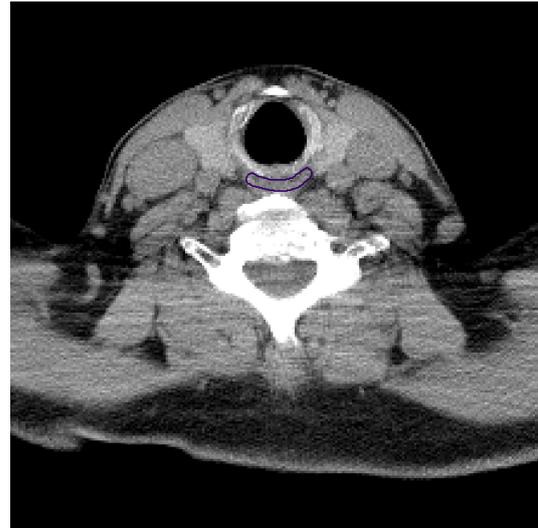


Abb. 13: Konturierung M. cricopharyngeus

### Gingivaschleimhaut, Mundhöhle, Larynx und Ösophagus

Weitere Risikoorgane in dieser Arbeit waren Gingivaschleimhaut, Mundhöhle, Larynx und Ösophagus. Die verwendeten Konturierungsvorgaben können mithilfe von Tabelle 4 nachvollzogen werden. Für laryngektomierte Patienten konnte kein Larynxvolumen gezeichnet werden, so dass sie bei den Berechnungen des Risikoorgans Larynx ausgeschlossen wurden.

|                  | Gingivaschleimhaut oben  | Gingivaschleimhaut unten   | Mundhöhle   | Larynx  | Ösophagus  |
|------------------|--|--|---|---|--|
| <b>Kranial</b>   | Erste CT-Schicht von Palatum durum   | Unterkante Oberkieferzähne   | Palatum molle und durum   | Oberkante der Epiglottis  | Erste CT-Schicht unterhalb von Cartilago cricoidea |
| <b>Kaudal</b>    | Unterkante Oberkieferzähne bzw. -knochen   | Auf Hälfte der Mandibula in coronarer Schnittführung               | Mundboden bzw. halber Durchmesser der Mandibula in Frontalebene     | Unterkante von Cornu inferiores der Cartilago thyroidea oder Unterkante Cartilago cricoidea | Mageneingang                                       |
| <b>Ventral</b>   | 3 mm ventral der Zahnreihe   |  | Linguale Seite von Zähnen, Maxillar- und Mandibularbogen            | Os hyoideum, Infrahyoidale Muskulatur   |  |
| <b>Dorsal</b>    | Ramus mandibularis   | Abschluss in gleicher coronarer Ebene wie obere Gingivaschleimhaut | Palatum molle; posteriore Hälfte des Durchmessers des Pharynxlumens | Pharynxmuskulatur   |  |
| <b>Lateral</b>   | 3 mm lateral der Zahnreihe   |  | Linguale Seite der Zahnreihe  | Außenkante der Cartilago thyroidea  |  |
| <b>Medial</b>    | Zähne und Kiefer   |  |   |   |  |
| <b>Kommentar</b> | Gingivaschleimhaut gesamt entsteht durch Zusammenführung der oberen und unteren Gingivaschleimhaut |  |   | Lumen wird ausgespart   | Einzeichnung anhand Darstellung im CT-Bild         |

Tabelle 4: Konturierungsvorgaben für Gingivaschleimhaut, Mundhöhle, Larynx und Ösophagus

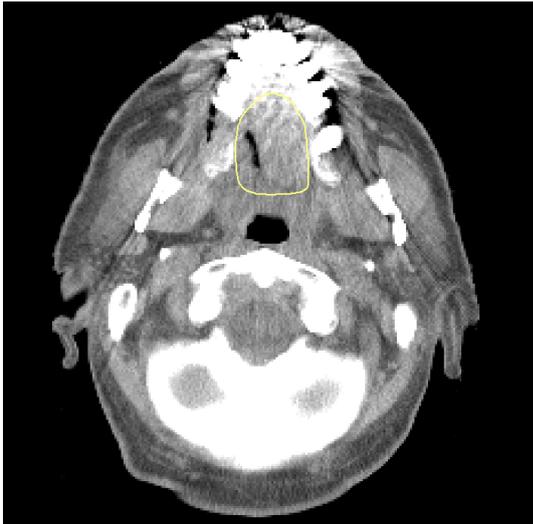


Abb. 14: Konturierung der Mundhöhle auf Höhe der oberen Zahnreihe

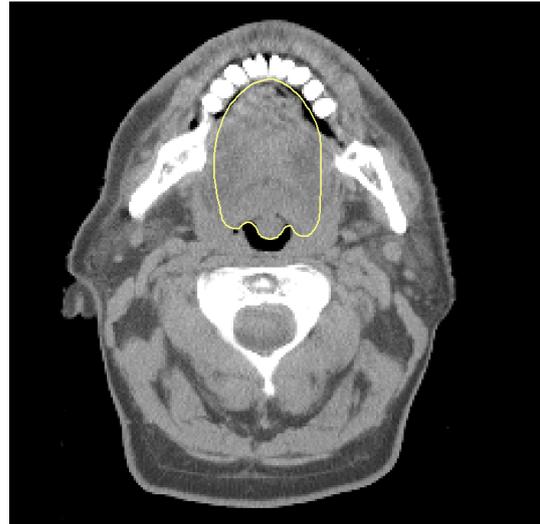


Abb. 15: Konturierung der Mundhöhle auf Höhe des Unterkiefers

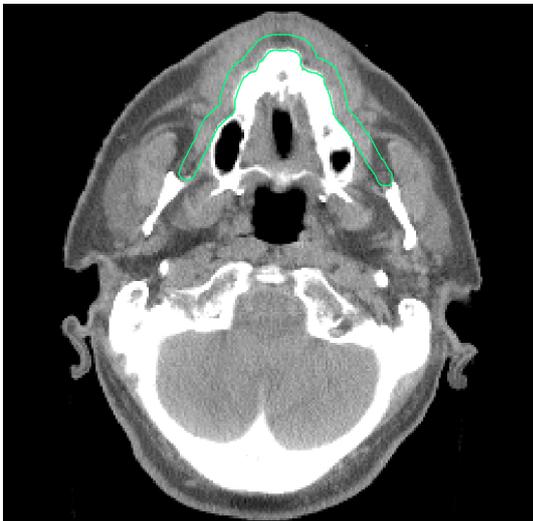


Abb. 16: Konturierung obere Gingivaschleimhaut

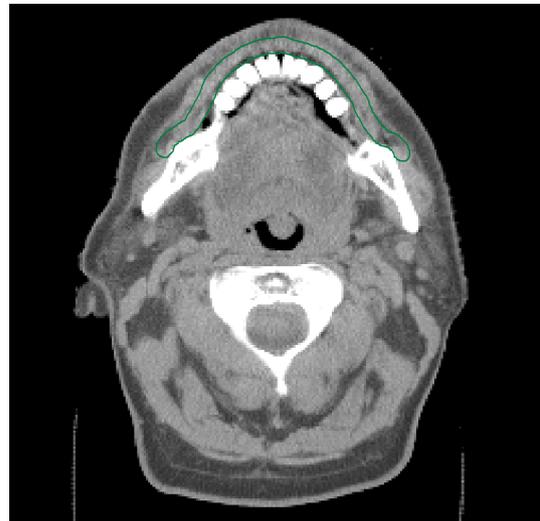


Abb. 17: Konturierung untere Gingivaschleimhaut



Abb. 18: Konturierung Epiglottis und Os hyoideum



Abb. 19: Konturierung Larynx

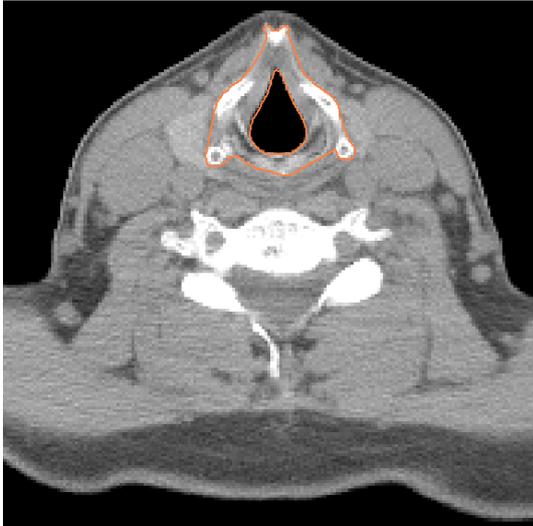


Abb. 20: Konturierung Larynx

### Gld. submandibulares und Parotiden

Die submandibulären Speicheldrüsen und die Parotiden werden anhand ihrer Lokalisation im CT eingezeichnet.



Abb. 21: Konturierung Parotiden



Abb. 22: Konturierung Gld. submandibulares

## 2.4 Fragebögen zu Schluckbeschwerden und allgemeinen Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Neben Risikofaktorenerfassung und Berechnung der Bestrahlungsdosen der Risikoorgane wurden in dieser Studie Befragungen von Patienten zu Spätfolgen der Radiochemotherapie durchgeführt mithilfe eines selbsterstellten Fragebogens.

Es wurde ein Fragebogen entwickelt, welcher auf der einen Seite allgemeine Spätfolgen der Radiochemotherapie von Organen im Kopf-Hals-Bereich und andererseits speziell Probleme des Schluckens erfassen sollte.

Der Fragbogenteil zu den allgemeinen Spätfolgen der Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich wurde an die Kriterien der LENT/SOMA-Klassifikation angelehnt und erfasst Spätfolgen an Haut und subkutanem Gewebe, Schleimhäuten des Mund- und Rachenraums, Speicheldrüsen, Kiefer und Zähnen, Kehlkopf, Augen, Ohren, Speiseröhre, Gehirn und zervikalem Rückenmark.

Die LENT/SOMA -Klassifikation erfasst subjektive Nebenwirkungen der Patienten, objektive Veränderungen, welche durch Fachpersonal evaluiert werden und nebenwirkungsbedingte Therapien (42).

Analog zur LENT/SOMA -Klassifikation wurden die Antworten des Fragebogens zu subjektiven und objektiven Spätfolgen sowie den daraus resultierenden Therapien von 0 bis 4 Punkten gewichtet. 0 entsprach dabei dem Fehlen von Nebenwirkungen oder therapeutischer Maßnahmen. 1 Punkt beschrieb gering oder leicht ausgeprägte Nebenwirkungen. 2 Punkte standen für mäßige bis deutliche, 3 Punkte für ausgeprägte bis schwere und 4 Punkte für lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Die Punktevergabe für die therapeutischen Maßnahmen wurde an die unterschiedlichen Organsysteme angepasst mit jeweiligen Abstufungen bezogen auf die Schwere der Therapien.

In Bezug auf Spätfolgen an Haut und Subkutangewebe waren die Fragen auf allgemein bekannte Spätfolgen der Strahlentherapie ausgelegt. So wurden Fragen zur Beschaffenheit der Haut, Ödemen, Alopezie, veränderter Pigmentierung, Teleangiectasien, Narben, Kontraktionen, Atrophie sowie verändertem Gefühl und Schmerzhaftigkeit gestellt. Des Weiteren sollten die Patienten angeben, ob medikamentöse oder chirurgische Therapien der Haut aufgrund der Spätfolgen notwendig gewesen waren.

Unter der Überschrift „Schleimhaut in Mund- und Rachenraum“ wurde gefragt, ob die Patienten unter Geschmacksveränderungen litten und ob diese zu einer Nahrungsumstellung von weniger saurer oder salziger Nahrung bis hin zu halbweicher, weicher oder gar flüssiger Kost führten hatten. Nach Beurteilung der Schleimhautintegrität sollten die Patienten berichten, ob sie besondere Spülungen, Medikamente oder chirurgische Therapien zur Behandlung von Veränderungen der Schleimhäute benötigten.

Der aktuelle Speichelfluss wurde eruiert und in normale Feuchtigkeit, spärliche Feuchtigkeit, klebrig, viskös bis fehlende Feuchtigkeit eingeteilt.

Die Patienten wurden gefragt, ob sie an einem Trismus im Kiefer litten und in welchem Rahmen sie dadurch eingeschränkt waren, beziehungsweise ob sie ihre Ernährung aufgrund des Trismus umstellen mussten. Außerdem sollten die Patienten angeben, wenn im Kiefer Knochen frei lag und wie dieser medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde.

Bezüglich Spätfolgen der Radiochemotherapie an ihren Zähnen sollten die Patienten beantworten, ob sie seither vermehrt unter Zahnschmerzen oder Karies litten oder Zahnprothesen tragen mussten. Außerdem sollten die Patienten berichten über besondere Pflegemaßnahmen oder Ziehen von Zähnen.

Zur Beurteilung von Spätfolgen am Larynx wurden Fragen zu zeitweiliger oder dauerhafter Heiserkeit beziehungsweise vollständigem Stimmverlust und Schwierigkeiten der Atmung sowie therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von Inhalation oder Tracheostomaanlage gestellt.

Zum Organ Auge wurden Veränderungen von Visus, Lichtempfindlichkeit, Schmerzen, Trockenheit und Tränenfluss sowie therapeutische Maßnahmen wie Tragen einer Brille, Operationen, Schmerzmittel und anderen Medikamente erfragt.

Zu Spätfolgen am Ohr wurden Fragen zu neu aufgetretenen Schmerzen und folglich eingenommenen Schmerzmitteln, Hörschwierigkeiten mit Gebrauch von Hörgeräten bis Hörverlust und Tinnitus gestellt.

Bezüglich Spätfolgen an der Speiseröhre wurden Fragen gestellt zu Schluckbeschwerden und verändertem Ernährungsverhalten bis hin zum Sondengebrauch, Strikturen und Bougierungen, Ulzerationen, Blutungen und resultierender Anämie sowie notwendigen Transfusionen oder chirurgischen Eingriffen.

Um Spätfolgen des Gehirns zu eruieren wurden Fragen gestellt zu neu aufgetretenen Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verlust der Urteils- und Bewertungsfähigkeit oder anderen Einschränkungen bei geistigen Aufgaben, Gedächtnisschwierigkeiten, neurologischen Ausfällen, Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen sowie Krampfanfällen und den dazu notwendigen Therapien in Form von Medikamenten oder auch Verhaltens-, Beschäftigungs- und Physiotherapie oder Pflugschaftsbetreuung.

Schädigungen des Rückenmarks sollten durch Fragen zu Kribbelparästhesien, Taubheit und einschießenden Schmerzen an Rumpf und Extremitäten sowie Bewegungseinschränkungen beurteilt werden. Es sollten außerdem notwendige Therapien wie Physiotherapie oder besondere pflegerische Maßnahmen benannt werden.

Der zweite Teil des Fragebogens bezog sich nur auf das Symptom Schluckbeschwerden losgelöst von den einzelnen Organsystemen.

Zunächst sollten die Patienten dabei angeben, ob sie subjektiv unter Schluckbeschwerden litten und wenn ja, welche Gründe sie neben der Radiochemotherapie für ursächlich hielten. Anschließend wurden die Patienten gebeten, die Ausprägung ihrer Schluckbeschwerden anzugeben. Sie sollten wählen, ob die Beschwerden bei fester, weicher oder flüssiger Kost bestünden beziehungsweise eine völlige Schluckunfähigkeit vorlag. Um die Ursache der Schluckbeschwerden näher zu eruieren, wurde auch erfragt, ob der Kauvorgang bei fester oder weicher Nahrung erschwert, der Schluckvorgang schmerzhaft war oder Mundtrockenheit vorlag. Um zu erfahren, wie die Patienten mit den Schluckbeschwerden umgingen, sollten sie berichten, ob Gleitmittel zum Essen, Schmerzmittel, Sondengebrauch, chirurgische Therapien oder intravenöse Ernährung notwendig waren. Des Weiteren wurde erfragt, in welchem Umfang Speicheleratz oder Speichelstimulantien sowie Wasser zu Mahlzeiten bei Mundtrockenheit genutzt wurden.

Um langfristige Folgen der Schluckbeschwerden zu evaluieren, sollten die Patienten angeben, wie sich ihr Gewicht nach der Radiochemotherapie im Vergleich zum vorherigen Gewicht verändert hatte.

In einer Freitextantwort konnten sich die Patienten am Ende der Fragebögen äußern, ob sie der erfahrenen Therapie erneut zustimmen würden und begründen, welche Schritte sie nicht wiederholen würden.

Die Fragebögen wurden soweit möglich von den Patienten selbständig ausgefüllt. Auf Wunsch konnten die Patienten einen persönlichen Termin in der strahlentherapeutischen Sprechstunde oder ein Telefongespräch ausmachen zum Besprechen des Fragebogens und zur Klärung von Fragen.

## 2.5 Auswertung

Für die Auswertung des Einflusses einzelner Risikofaktoren auf Spätfolgen und Überleben nach einer Radiochemotherapie wurden die folgenden Endpunkte festgelegt. Der primäre Endpunkt war Schluckstörungen Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA („Dysphagie“). Weitere Spätfolgen, die untersucht werden sollten, waren Mundtrockenheit Grad 3 – 4 nach LENT/SOMA („Mundtrockenheit“), Gebrauch einer PEG-Sonde mindestens einmal täglich („PEG-Abhängigkeit“), Gewichtsverlust über 5 Prozent („Gewichtsverlust“), Schwierigkeiten beim Kauen Grad 3 nach LENT/SOMA („Kauschwierigkeiten“) und die Überlebenszeit nach dem Therapieende bis zum Todesdatum beziehungsweise dem Datum des letzten Kontakts.

Für alle erhobenen klinischen Faktoren wurde geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss auf „Dysphagie“, „Mundtrockenheit“, „PEG-Abhängigkeit“, „Gewichtsverlust“, „Kauschwierigkeiten“ und das Überleben der Patienten hatten. Die Risikofaktoren waren Alter, Geschlecht, TNM und AJCC Stadium, Tumorhistologie, histologische Differenzierung des Tumors, Tumorlokalisierung, ECOG Status bei Bestrahlungsbeginn, BMI bei Bestrahlungsbeginn, Begleiterkrankungen, Nikotinabusus, Alkoholabusus, konventionell versus akzeleriert fraktionierte Bestrahlung, IMRT, Chemotherapie, primäre versus postoperative Radiochemotherapie, Neck dissection, Tracheostoma, künstliche Ernährung über 5 Tage des Bestrahlungszeitraums aufgrund von Bestrahlungstoxizität, Zeitpunkt der PEG-Anlage und Zeitpunkt des PEG-Gebrauchs. „Dysphagie“, „Mundtrockenheit“, „PEG-Abhängigkeit“, „Gewichtsverlust“ und „Kauschwierigkeiten“ wurden außerdem mit den Bestrahlungsdosen von Pharynx, Ösophagus, Mundhöhle, Gingivaschleimhaut, Parotiden, Gld. submandibuläres und Larynx korreliert.

Für die statistische Auswertung wurden einige Risikofaktoren zunächst rekategorisiert. Das T-Stadium der TNM-Klassifikation wurde in zwei Kategorien unterteilt. Stadien T0 und T1 sowie unbekannte T-Stadien wurden in eine Kategorie und T2-, T3- und T4-Tumoren in eine andere Kategorie umverteilt.

Wenn bei Patienten keine Lymphknotenmetastasen (N0) vorlagen oder der Lymphknotenstatus unbekannt (Nx) war, wurden die Patienten zusammengefasst und verglichen mit Patienten, die einen positiven Lymphknotenstatus hatten (N1 – N3).

Die Tumorstaging-Einteilung nach Kriterien des AJCC wurde in vier Gruppen umverteilt. In Gruppe 1 wurden Patienten mit unbekanntem Stadium sowie Stadien 1 und 2 gesammelt. In die zweite Gruppe kamen Patienten mit AJCC Stadium 3, in Gruppe 3 alle Patienten mit AJCC Stadium 4a und in Gruppe 4 Patienten mit AJCC Stadium 4b und 4c.

Die Lokalisationen der Tumoren wurden zusammengefasst in folgende Kategorien: Tumoren des Nasopharynx, Oropharynx (Oropharynx, Zungengrund, Tonsille), Mundhöhle, Larynx und sonstige Lokalisationen (Parotis, Hypopharynx, Schilddrüse, Kiefer, Nasennebenhöhlen, CUP).

Die Tumorhistologien wurden aufgeteilt in Plattenepithelkarzinome und Tumoren anderer Entität. Bei der histologischen Differenzierung wurden alle unbekannt, gut- und mitteldifferenzierten Tumoren zusammengefasst.

Die einzelnen Fraktionierungsschemata wurden kategorisiert in konventionelle Bestrahlung und akzelerierte Bestrahlung. Patienten mit Chemotherapieeinnahme wurden Patienten ohne Chemotherapieeinnahme gegenüber gestellt ebenso wie Patienten mit und ohne Cetuximabgabe. Alle Patienten mit unbekanntem ECOG Score oder ECOG Score von 1 oder 2 wurden in einer Gruppe zusammengefasst. Eine zweite Gruppe bestand aus Patienten mit ECOG Score von 3 oder 4.

Die gesammelten Begleiterkrankungen wurden unterteilt in die Gruppen „Begleiterkrankungen vorhanden“ und „Begleiterkrankung nicht vorhanden“.

Für die statistische Auswertung wurde SPSS Statistics Version 23 für Macintosh verwendet.

Die Antworten der Fragebögen wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Um das Gesamtüberleben der Patienten zu beurteilen, wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für ausgewählte Risikofaktoren erstellt und mithilfe des Logrank-Tests bewertet.

Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen Endpunkten und Risikofaktoren wurden univariate und multivariate binär logistische Regressionen durchgeführt. In die multivariate Analyse gingen nur Faktoren ein, die in der univariaten Analyse signifikant waren. Wenn mehrere Bestrahlungsdosen eines Risikoorgans signifikant waren, wurde mithilfe des Nagelkerkes R-Quadrates und der besten Vorhersage im Modell der passendste Wert ermittelt. Vor jeder Analyse wurden die Faktoren auf Sinnhaftigkeit überprüft und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die multivariate Analyse wurde rückwärts nach Wald durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv und Risikofaktoren

Die in der Einleitung beschriebenen Risikofaktoren wurden für alle 129 Patienten erhoben. 88 der 129 Patienten war männlich (68,2 Prozent) und 41 waren weiblich (31,8 Prozent).

Zu dem Zeitpunkt der Studie waren bereits mehr als die Hälfte der Patienten verstorben (68 Patienten). 61 Patienten waren am Leben (47,3 Prozent).

Bei Diagnosestellung waren die Patienten durchschnittlich 60,2 Jahre alt (Median 59 Jahre, Minimum 18 Jahre, Maximum 88 Jahre).

Der BMI der Patienten lag in einer Spanne von 14 bis 44 kg/m<sup>2</sup> und betrug durchschnittlich 25,01 kg/m<sup>2</sup>.

Bei Bestrahlungsbeginn waren die Patienten physisch unterschiedlich stark beeinträchtigt und zum Teil auf fremde Hilfe angewiesen. Einen ECOG Performance Status Grad 0 wiesen 7 Patienten auf. Physisch leicht beeinträchtigt fühlten sich 58 der 129 Patienten (45 Prozent, Grad 1). Etwa ein Drittel der Patienten war nicht mehr arbeitsfähig aber in der Lage sich selbständig zu versorgen (Grad 2). 14 Patienten (10,9 Prozent) konnten sich nur noch teilweise selbständig versorgen und verbrachten über 50 Prozent ihrer Zeit sitzend oder liegend (Grad 3). 4 Patienten waren zu Therapiebeginn nicht mehr in der Lage sich zu versorgen und verbrachten die gesamte Zeit im Bett (Grad 4).

Die Tumoren der Patienten lagen im Kopf-Hals-Bereich und verteilten sich auf 5 Tumorlokalisationen. Am häufigsten waren Tumoren des Oropharynx (28,7 Prozent). Es folgten Tumoren der Mundhöhle (24 Prozent), des Nasopharynx (14 Prozent) und des Larynx (10,1 Prozent). Auf die heterogene Gruppe „Sonstige“ fielen 23,3 Prozent aller Tumoren.

Anhand der TNM- und AJCC-Kriterien wurden die Tumoren in Gruppen unterteilt.

Bei einem Patienten hatte der Tumor die Basalmembran noch nicht durchbrochen (Tis). Ein T1 Stadium lag bei 17 Patienten (13,2 Prozent) vor. Bei 38 Patienten lag ein T2-Stadium und bei 40 Patienten ein Stadium T3 vor. 29 Patienten wiesen ein T4-Stadium auf. Bei 4 Tumoren war das T-Stadium nicht ermittelbar, da ein CUP-Syndrom („Cancer of unknown Primary“) vorlag.

42 Patienten hatten einen negativen Lymphknotenstatus (N0). 23 Patienten wiesen ein N1, 57 Patienten ein N2 und 7 Patienten ein N3 Stadium auf.

Bei 3 Patienten wurden im Rahmen des Stagings Fernmetastasen gefunden.

Nach den AJCC-Kriterien verteilten sich die Tumoren wie folgt: Ein Patient zeigte ein AJCC-Stadium 0. Jeweils 7 Patienten hatten ein AJCC-Stadium 1 und 2a. Ein Patient wies ein Stadium 2b auf. Auf Stadien 3 und 4a verteilte sich der Großteil der Patienten. Stadium 3 lag in 34 (26,4 Prozent) und Stadium 4a in 68 Fällen (52,7 Prozent) vor. Stadium 4b kam 6 mal und Stadium 4c bei 5 Patienten vor.

Histologisch war die große Mehrheit der Tumore mit 85,9 Prozent Plattenepithelkarzinom. Die restlichen Tumorhistologien umfassten 4 lymphoepitheliale Karzinome, 7 Adenokarzinome, ein onkozytäres Karzinom, ein anaplastisches Karzinom, ein Ästhesioneuroblastom, ein mukoepidermoides Karzinom, ein myoepitheliales Karzinom, ein adenoizystrisches Karzinom und ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom.

Nur 5 Patienten wiesen gut differenzierte Tumoren (G1) auf, während bei 89 Patienten (69 Prozent) mäßig differenzierte G2-Tumoren gefunden wurden. 29 Tumoren waren schlecht differenziert (G3). Als völlig entdifferenziert präsentierten sich 3 Tumoren (G4). Bei 3 Patienten wurde keine eindeutige Differenzierung angegeben.

Die Therapien der Patienten wurden nach unterschiedlichen Strategien durchgeführt.

39 Patienten erhielten eine primäre Bestrahlung. 90 Patienten wurden adjuvant nach einer Tumoroperation bestrahlt. Eine Neck dissection wurde dabei bei 70 Patienten durchgeführt. Eine einseitige, nicht radikale Neck dissection wurde bei 33 Patienten, eine beidseitige bei 21 Patienten durchgeführt. Die radikale Neck dissection kam deutlich seltener vor. Einseitig wurde sie in 12 und beidseits in 4 Fällen vollzogen. Bei 8 Patienten wurden Laryngektomien durchgeführt.

Die Fraktionierung der Bestrahlung war bei 103 Patienten konventionell und bei 26 Patienten akzeleriert. 37 Patienten wurden mit IMRT und 92 Patienten konventionell bestrahlt.

73 Patienten erhielten Cisplatin und 72 Patienten 5-Floururacil. Bei 20 Patienten kam Mitomycin zum Einsatz. 12 Patienten erhielten Cetuximab und fünf Patienten Doxetaxel.

In 44 Fällen (31,8 Prozent) wurde eine Tracheostomaanlage durchgeführt.

Bei 44 Patienten lag im Zeitraum der Bestrahlung eine PEG-Sonde vor und bei 85 Patienten nicht. Von 44 Anlagen erfolgten 13 prophylaktisch, 21 aus therapeutischen Gründen und 10 in Folge einer Operation. In 89 Fällen war keine PEG-Nutzung notwendig. Von den genutzten PEGs wurden 10 vor und 30 nach Beginn der Bestrahlung erstmals genutzt. In 9 Fällen infizierte sich eine PEG.

Parenterale Ernährung war bei 26 von 129 Patienten (20,2 Prozent) des Gesamtkollektivs für mehr als 5 Tage notwendig. In zwei Fällen wurde sie prophylaktisch vor der Radiotherapie, in 24 Fällen nach Beginn der Radiotherapie durchgeführt.

Unter Begleiterkrankungen litten 27 Patienten. Davon hatten 15 Patienten Diabetes mellitus Typ 2. An einem Alkoholabusus litten ein Drittel der Patienten. Bei über der Hälfte der Patienten wurde ein Nikotinabusus dokumentiert.

| Risikofaktoren            | Gesamt |     | Studie |     | Risikofaktoren           | Gesamt |     | Studie |     |
|---------------------------|--------|-----|--------|-----|--------------------------|--------|-----|--------|-----|
|                           | n      | %   | n      | %   |                          | n      | %   | n      | %   |
| <b>Geschlecht</b>         |        |     |        |     | <b>Tumorhistologie</b>   |        |     |        |     |
| Männlich                  | 88     | 68  | 27     | 63  | Plattenepithel-          | 110    | 85  | 35     | 81  |
| Weiblich                  | 41     | 32  | 16     | 37  | karzinom                 |        |     |        |     |
| <b>Lebensstatus</b>       |        |     |        |     | Sonstige                 | 19     | 15  | 8      | 19  |
| Verstorben                | 68     | 53  | 0      | 0   | <b>Differenzierung</b>   |        |     |        |     |
| Lebend                    | 61     | 47  | 43     | 100 | G1                       | 5      | 3,9 | 3      | 7   |
| <b>Durchschnittsalter</b> |        |     |        |     | G2                       | 89     | 69  | 32     | 74  |
|                           | 60     |     | 59     |     | G3                       | 29     | 23  | 6      | 14  |
| <b>ECOG Score</b>         |        |     |        |     | G4                       | 3      | 2,3 | 1      | 2,3 |
| 0                         | 7      | 5,4 | 3      | 7   | unbekannt                | 3      | 2,3 | 1      | 2,3 |
| 1                         | 58     | 45  | 25     | 58  | <b>Primäre vs. post-</b> |        |     |        |     |
| 2                         | 46     | 36  | 13     | 30  | <b>operative RT/RCT</b>  |        |     |        |     |
| 3                         | 14     | 11  | 2      | 4,7 | Primäre RT/RCT           | 39     | 30  | 7      | 16  |
| 4                         | 4      | 3,1 | 0      | 0   | Postoperative            | 90     | 70  | 36     | 84  |
| <b>BMI</b>                | 25     |     | 26     |     | RT/RCT                   |        |     |        |     |
| <b>Tumorlokalisation</b>  |        |     |        |     | <b>IMRT</b>              |        |     |        |     |
| Nasopharynx               | 18     | 14  | 9      | 21  | Nein                     | 92     | 71  | 22     | 51  |
| Oropharynx                | 37     | 29  | 15     | 35  | Ja                       | 37     | 29  | 21     | 49  |
| Mundhöhle                 | 31     | 24  | 10     | 23  | <b>Bestrahlungs-</b>     |        |     |        |     |
| Larynx                    | 13     | 10  | 5      | 12  | <b>fraktionierung</b>    |        |     |        |     |
| Andere                    | 30     | 23  | 4      | 9,3 | Konventionell            | 103    | 80  | 32     | 74  |
| <b>T-Stadium</b>          |        |     |        |     | Akzeleriert              | 26     | 20  | 11     | 26  |
| Tis                       | 1      | 0,8 | 1      | 2,3 | <b>Chemotherapie</b>     |        |     |        |     |
| 1                         | 17     | 13  | 9      | 21  | Cisplatin                | 73     | 57  | 25     | 58  |
| 2                         | 38     | 29  | 14     | 33  | 5-FU                     | 72     | 56  | 23     | 54  |
| 3                         | 40     | 31  | 12     | 28  | Mitomycin                | 20     | 16  | 2      | 4,7 |
| 4                         | 29     | 23  | 7      | 16  | Cetuximab                | 12     | 11  | 6      | 14  |
| unbekannt                 | 4      | 3,1 | 0      | 0   | Docetaxel                | 5      | 3,9 | 1      | 2,3 |
| <b>N-Stadium</b>          |        |     |        |     | <b>Konzepte</b>          |        |     |        |     |
| 0                         | 42     | 33  | 18     | 42  | Keine                    | 40     | 31  | 17     | 40  |
| 1                         | 23     | 18  | 8      | 19  | Systemtherapie           |        |     |        |     |
| 2                         | 57     | 44  | 15     | 35  | ACCRA (Cetuxi.,          | 9      | 7   | 6      | 14  |
| 3                         | 7      | 5,4 | 2      | 4,7 | Cisplatin, 5-FU)         |        |     |        |     |
| <b>M-Stadium</b>          |        |     |        |     | Cisplatin mono           | 9      | 7   | 2      | 4,7 |
| 0                         | 125    | 98  | 43     | 100 | Fietkau                  | 34     | 26  | 12     | 28  |
| 1                         | 3      | 2,3 | 0      | 0   | (Cisplatin+5FU)          |        |     |        |     |
| <b>AJCC Tumorstadium</b>  |        |     |        |     | Forastiere               | 3      | 2,3 | 1      | 2,3 |
| 0                         | 1      | 0,8 | 1      | 2,3 | HART b                   | 7      | 5,4 | 2      | 4,7 |
| 1                         | 7      | 5,4 | 4      | 9,3 | (Cisplatin+5U)           |        |     |        |     |
| 2a                        | 7      | 5,4 | 4      | 9,3 | TPF (Doxetaxel,          | 2      | 1,6 | 1      | 2,3 |
| 2b                        | 1      | 0,8 | 0      | 0   | Cisplatin, 5FU)          |        |     |        |     |
| 3                         | 34     | 26  | 13     | 30  | sonstige                 | 25     | 19  | 2      | 4,7 |
| 4a                        | 68     | 53  | 19     | 44  | <b>Tracheostoma</b>      |        |     |        |     |
| 4b                        | 6      | 4,7 | 2      | 4,7 | Nein                     | 88     | 68  | 27     | 63  |
| 4c                        | 5      | 3,9 | 0      | 0   | Ja                       | 44     | 32  | 16     | 37  |

| Risikofaktoren                | Gesamt |     | Studie |     | Risikofaktoren                                    | Gesamt |     | Studie |     |
|-------------------------------|--------|-----|--------|-----|---|--------|-----|--------|-----|
|                               | n      | %   | n      | %   |   | n      | %   | n      | %   |
| <b>Neck dissection (N.d.)</b> |        |     |        |     | <b>PEG Infektionen</b>                            |        |     |        |     |
| Keine N.d.                    | 59     | 46  | 15     | 35  | Nein  | 120    | 93  | 41     | 95  |
| Nicht radikale                | 33     | 26  | 17     | 40  | Ja  | 9      | 7   | 2      | 4,7 |
| N.d.einseitig                 |        |     |        |     | <b>Parenterale Ernährung</b>                      |        |     |        |     |
| Nicht radikale                | 21     | 26  | 5      | 12  | Nein  | 103    | 80  | 33     | 77  |
| N.d. beidseits                |        |     |        |     | Ja  | 26     | 20  | 10     | 23  |
| Radikale N.d.                 | 12     | 9,3 | 4      | 9,3 | <b>Zeitpunkt der par-<br/>enteralen Ernährung</b> |        |     |        |     |
| einseitig                     |        |     |        |     | Keine   | 103    | 80  | 33     | 77  |
| Radikale N.d.                 | 4      | 3,1 | 2      | 4,7 | Prophylaktisch                                    | 2      | 1,6 | 0      | 0   |
| beidseits                     |        |     |        |     | vor Bestrah-                                      |        |     |        |     |
| <b>Laryngektomie</b>          |        |     |        |     | Nach Bestrah-                                     | 24     | 19  | 10     | 23  |
| Nein                          | 121    | 94  | 40     | 93  | lungsbeginn                                       |        |     |        |     |
| Ja                            | 8      | 6,2 | 3      | 7   | <b>Begleiterkrankungen</b>                        |        |     |        |     |
| <b>PEG</b>                    |        |     |        |     | Keine   | 102    | 79  | 33     | 77  |
| Nein                          | 85     | 66  | 35     | 81  | Diabetes  | 15     | 12  | 5      | 12  |
| Ja                            | 44     | 34  | 8      | 19  | mellitus  |        |     |        |     |
| <b>Zeitpunkt PEG Nutzung</b>  |        |     |        |     | Andere  | 12     | 9,3 | 5      | 12  |
| Keine PEG-                    | 89     | 69  | 36     | 84  | <b>Alkoholabusus</b>                              |        |     |        |     |
| Nutzung                       |        |     |        |     | Nein  | 86     | 67  | 35     | 81  |
| Vor Bestrah-                  | 10     | 7,8 | 2      | 4,7 | Ja  | 43     | 33  | 8      | 19  |
| lungsbeginn                   |        |     |        |     | <b>Nikotinabusus</b>                              |        |     |        |     |
| Nach Bestrah-                 | 30     | 23  | 5      | 12  | Nein  | 63     | 49  | 22     | 51  |
| lungsbeginn                   |        |     |        |     | Ja  | 66     | 51  | 21     | 49  |
| <b>Zeitpunkt PEG Anlage</b>   |        |     |        |     |   |        |     |        |     |
| Keine PEG                     | 85     | 66  | 35     | 81  |   |        |     |        |     |
| Prophylaktische               | 13     | 10  | 1      | 2,3 |   |        |     |        |     |
| Anlage                        |        |     |        |     |   |        |     |        |     |
| Therapeutische                | 21     | 16  | 3      | 7   |   |        |     |        |     |
| Anlage                        |        |     |        |     |   |        |     |        |     |
| PEG-Anlage als                | 10     | 7,8 | 4      | 9,3 |   |        |     |        |     |
| OP-Folge                      |        |     |        |     |   |        |     |        |     |

**Tabelle 5: Charakteristika des Gesamt- und Studienkollektivs im Vergleich**

Wie in Tabelle 5 erkennbar, unterschied sich das Unterkollektiv der 43 an der Studie teilnehmenden Patienten von dem Gesamtkollektiv in einigen Faktoren. So setzte sich das Studienkollektiv aus 27 Männern (62,8 Prozent) und 16 Frauen (37,2 Prozent) zusammen.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug bei den Studienpatienten 59 Jahre (Median 58 Jahre, Minimum 31 Jahre, Maximum 83 Jahre).

Der BMI der Studienpatienten reichte von 17,1 bis 40,1 kg/m<sup>2</sup> und betrug durchschnittlich 26,18 kg/m<sup>2</sup>.

Ein ECOG Performance Status Grad 0 und damit volle Belastbarkeit lag bei 3 der 43 Patienten zu Beginn der Therapie vor. Eine leichte Beeinträchtigung gaben 25 Patienten an (Grad 1). Eine stärkere Schwächung ohne Arbeitsfähigkeit erfuhren 13 Patienten (Grad 2). 2 Patienten waren nur noch eingeschränkt fähig sich selbständig zu versorgen und verbrachten über 50 Prozent ihrer Zeit sitzend oder liegend (Grad 3).

Auch im Studienkollektiv waren Tumore des Oropharynx am häufigsten mit einem Anteil von 34,9 Prozent (15 Patienten). In der Mundhöhle waren 23,3 Prozent und im Nasopharynx 20,9 Prozent der Tumoren lokalisiert. Tumoren des Larynx folgten mit 11,6 Prozent und in die Gruppe sonstiger Tumoren fielen 9,3 Prozent.

Die TNM- und AJCC-Kriterien verteilten sich wie folgt im Studienkollektiv. Der Tumor eines Patienten war im Tis-Stadium. Ein Stadium T1 lag in 9 Fällen, Stadium T2 in 14 Fällen, Stadium T3 in 12 Fällen und Stadium T4 in 7 Fällen vor.

Bei über 40 Prozent der Studienpatienten wurden keine Lymphknotenmetastasen gefunden (N0). In 8 Fällen lag ein N1-Stadium vor. 15 Patienten wiesen ein N2 und 2 Patienten ein N3 Stadium auf.

Ein AJCC-Stadium 0 lag bei einem Studienpatienten vor. Jeweils 4 Patienten hatten ein AJCC-Stadium 1 und 2a. 30,2 Prozent der Studienpatienten zeigten einen Tumor im Stadium 3. Den größten Anteil hatte Stadium 4a mit 44,2 Prozent. 2 Patienten des Studienkollektivs hatten Tumoren des Stadiums 4b.

Ebenso wie die Tumore des Gesamtkollektivs waren die Tumore der Studienpatienten mit 81,5 Prozent zum Großteil Plattenepithelkarzinome. Es wurden 35 Plattenepithelkarzinome, 4 Adenokarzinome (9,3 Prozent), ein lymphoepitheliales Karzinom (2,3 Prozent), ein onkozytäres Karzinom, ein myoepitheliales Karzinom und ein adenoizystrisches Karzinom gezählt.

Die Tumore des Studienkollektivs wiesen etwas bessere histologische Differenzierungen auf als die des Gesamtkollektivs. 7 Prozent der Tumoren waren gut differenziert (G1). 74,4 Prozent waren mäßig differenzierte G2- und 14 Prozent waren schlecht differenziert G3-Tumore. Völlig entdifferenziert war ein Tumor (G4). Für einen Patienten konnte keine Differenzierung ermittelt werden.

Von 43 Studienpatienten wurden 7 Patienten (16,3 Prozent) primär und 36 Patienten (83,7 Prozent) adjuvant bestrahlt. 48,8 Prozent wurden IMRT bestrahlt. Die Bestrahlung von 74,4 Prozent der Studienpatienten wurde konventionell fraktioniert durchgeführt und bei 25,6 Prozent erfolgte sie akzeleriert.

Der Großteil der Studienpatienten erhielt eine Systemtherapie. 58,1 Prozent aller Studienpatienten erhielten Cisplatin-haltige Chemotherapie. 53,5 Prozent wurden mit 5-Fluoruracil behandelt. In 6 Fällen (14 Prozent) war Cetuximab Teil der systemischen Therapie. 4,7 Prozent erhielten Mitomycin und 2,3 Prozent Docetaxel. 17 Studienpatienten (39,5 Prozent) erhielten keine Systemtherapie.

Bei zwei Dritteln der Patienten des Studienkollektivs wurde eine Neck dissection durchgeführt. Eine einseitige, nicht radikale Neck dissection wurde bei 17 Patienten, eine beidseitige bei 5 Patienten durchgeführt. Eine einseitige, radikale Neck dissection wurde in 4 und beidseitige in 2 Fällen vollzogen.

In 16 Fällen war im Studienkollektiv während der Therapie eine Tracheostomaanlage notwendig.

8 Patienten (18,6 Prozent) hatten während der Bestrahlung eine PEG-Sonde. Davon wurden 4 PEG-Sonden als Folge einer Operation angelegt. Bei 3 Studienpatienten wurde eine therapeutische und bei einem Patienten eine prophylaktische Sonde angelegt. In 7 Fällen wurden die PEGs genutzt. 2 PEG-Sonden wurden vor und 5 nach Bestrahlungsbeginn zum ersten Mal verwendet. In 2 Fällen konnten PEG-Infektionen nachgewiesen werden.

Eine parenterale Ernährung nach Bestrahlungsbeginn war in 23,3 Prozent der Fälle im Studienkollektiv notwendig.

Ein Alkoholabusus wurde in 18,6 Prozent der Fälle festgestellt. Bei 48,8 Prozent wurde ein Nikotinabusus dokumentiert. 11,6 Prozent der Patienten litten an Diabetes mellitus Typ 2.

Tabelle 6 listet die Durchschnittsbestrahlungsdosen der bereits beschriebenen Risikoorgane.

|  | Durchschnittsbestrahlungsdosis in Gy |        |        |        |
|--|--------------------------------------|--------|--------|--------|
|  | Mittelwert                           |        | Median |        |
|  | Gesamt                               | Studie | Gesamt | Studie |
| Pharynx                                  | 48,08                                | 41,93  | 54,41  | 52,90  |
| Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum | 44,80                                | 41,71  | 45,61  | 42,76  |
| Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx | 44,78                                | 41,65  | 45,91  | 43,70  |
| Oropharynx mit Sicherheitssaum           | 49,69                                | 44,98  | 56,45  | 50,63  |
| Sicherheitssaum von Oropharynx           | 49,44                                | 44,74  | 56,02  | 50,54  |
| Nasopharynx                              | 39,92                                | 38,13  | 44,18  | 43,95  |
| M. constrictor pharyngis superior        | 49,55                                | 46,38  | 55,81  | 52,63  |
| M. constrictor pharyngis medius          | 43,83                                | 43,83  | 52,48  | 52,48  |
| M. constrictor pharyngis inferior        | 33,82                                | 33,82  | 46,68  | 46,68  |
| M. cricopharyngeus                       | 31,91                                | 31,91  | 44,04  | 44,04  |
| Ösophagus                                | 23,23                                | 20,45  | 23,49  | 20,03  |
| Mundhöhle                                | 43,46                                | 40,78  | 47,68  | 45,10  |
| Gingivaschleimhaut gesamt                | 26,87                                | 27,49  | 25,84  | 26,49  |
| Gld. parotidae                           | 35,13                                | 30,52  | 31,22  | 27,85  |
| Gld. submandibulares                     | 49,74                                | 44,26  | 57,03  | 55,18  |
| Larynx                                   | 45,37                                | 39,24  | 51,54  | 47,03  |

**Tabelle 6: Durchschnittsbestrahlungsdosen der Risikoorgane in Gy**

Im Gesamtkollektiv, welches alle 129 Patienten einschließt, lag die Durchschnittsbestrahlungsdosis des Pharynx bei 48 Gy. „Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum“ sowie „Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx“ erhielten 45 Gy. Bei „Oropharynx mit Sicherheitssaum“ sowie „Sicherheitssaum von Oropharynx“ war die Dosis mit 50 Gy höher. Das Risikoorgan Nasopharynx erhielt im Durchschnitt 40 Gy. Der M. constrictor pharyngis superior wurde durchschnittlich mit 50 Gy bestrahlt. Der M. constrictor pharyngis medius erhielt 44 Gy, M. constrictor pharyngis inferior 34 Gy und M. cricopharyngeus 32 Gy. Der Ösophagus wurde durchschnittlich mit 23 Gy, die Mundhöhle mit 43 Gy, die Gingivaschleimhaut mit 27 Gy, die Parotiden mit 35 Gy, die Glandulae submandibulares mit 50 Gy und der Larynx mit 45 Gy bestrahlt.

Im Vergleich erhielten die Patienten des Studienkollektivs in allen Risikoorganen geringere Bestrahlungsdosen als die Patienten des Gesamtkollektivs. Ausnahme hiervon stellt die Gingivaschleimhaut dar.

## 3.2 Ergebnisse der Fragebögen

43 der 129 Patienten nahmen an einer Befragung zu Spätfolgen der Radiochemotherapie teil. Die Antworten der Fragebögen wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 bis Tabelle 17 gelistet.

### 3.2.1 Schluckbeschwerden

Auf die Frage, ob die Patienten subjektiv unter Schluckstörungen leiden würden, antworteten 30 mit Ja und 12 mit Nein (s. Tabelle 7).

Von allen Patienten, die Schluckstörungen angaben, vermuteten 16, dass andere Gründe als die Bestrahlungstherapie ursächlich für die Schluckstörungen sein könnten.

Bei der Ausprägung der Schluckbeschwerden nach den LENT/SOMA Kriterien gaben 19 Patienten Beschwerden Grad 1 (Schwierigkeit bei fester Kost) an. 5 Patienten litten unter Grad 2 (Schwierigkeiten bei weicher Kost) und 5 Patienten unter Grad 3 (Nur Flüssigkeiten möglich) Schluckstörungen. Für die statistische Auswertung wurde ein Endpunkt für Schluckstörungen definiert. Endpunkt „Dysphagie“ fasst als Schluckstörungen Grad 2 – 4 nach den LENT/SOMA Kriterien zusammen.

14 Patienten gaben keine Beschwerden an (Grad 0). Zu den 12 Patienten, die keine Schluckbeschwerden in Frage 1 angaben, kam dabei ein Patient hinzu, der bei Frage 1 keine Angaben gemacht hatte sowie ein weiterer Patient, welcher beim differenzierten Nachfragen keine Schluckbeschwerden im klassische Sinne angab sondern Probleme beim Kauvorgang selber (s. Frage 7 und 8).

Aufgrund der Schluckstörungen mussten 27 Patienten ihre Essgewohnheiten ändern. 22 Patienten nutzen Gleitmittel, Säureblocker oder änderten ihre Ernährung (Grad1). 5 Patienten benötigten eine Sondenanlage, chirurgische Therapie oder intravenöse Ernährung (Grad 4). Davon gab ein Patient an, mehrfach täglich zusätzlich zu oralen Mahlzeiten Nahrung über eine PEG aufzunehmen (Grad 2). 2 Patienten konnten ihre Nahrung ausschließlich über eine PEG aufnehmen (Grad 4). Ob Patienten eine PEG benötigten zur Nahrungsaufnahme wurde als weiterer Endpunkt festgelegt (Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“).

Bei 7 Patienten waren im Laufe der Zeit einmalig Bougierungen von Rachenraum oder Speiseröhre notwendig (Grad 1).

Beim Kauen gaben 15 Patienten Probleme an. Bei 9 Patienten waren die Kauschwierigkeiten auf feste Nahrung begrenzt (Grad 2); bei 6 Patienten lagen auch Schwierigkeiten bei flüssiger Kost vor (Grad 3). Grad 3 Kauschwierigkeiten wurden als Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ definiert. Schmerzen in Mund, Kiefer oder Rachen hatten 4 Patienten gelegentlich und gering (Grad 1). 4 Patienten hatten zeitweilig und erträglich Schmerzen (Grad 2). Grad 3 Beschwerden (dauerhaft und stark) lagen bei 2 Patienten vor. 3 Patienten mussten gegen die Schmerzen therapeutisch vorgehen. Ein Patient nahm gelegentlich nicht zentrale Schmerzmittel (Grad 1). Die Therapie eines anderen Patienten bestand aus regelmäßiger Einnahme zentral wirksamer Medikamente (Grad 3). Operiert wurde ein Patient (Grad 4).

Über Mundtrockenheit klagten 31 Patienten. Davon hatten 5 Patienten gelegentliche (Grad 1), 13 Patienten andauernde (Grad 2), 2 Patienten vollständige aber nicht behindernde (Grad 3) und 11 Patienten vollständige, behindernde Mundtrockenheit (Grad 4). Mundtrockenheit Grad 3 – 4 wurde als weiterer Endpunkt definiert (Endpunkt „Mundtrockenheit“).

29 Patienten wurden wegen Mundtrockenheit therapiert. 4 Patienten benötigten gelegentlich (Grad 1), 8 Patienten regelmäßig (Grad 2) und 17 Patienten immer Speichelersatz, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummis, Speichelstimulantien oder Wasser zum Essen (Grad 3).

22 von 43 Patienten (52,2 Prozent) gaben veränderten Speichelfluss an. 7 Patienten bezeichneten ihren Speichelfluss als „spärlich“ (Grad 2), während 9 Patienten viskösen, klebrigen Speichel ohne Feuchtigkeitsgefühl angaben (Grad 3). 6 Patienten sagten, dass sie keine Feuchtigkeit verspürten und ihre Schleimhäute belegt seien (Grad 4).

Bei 17 Patienten wurde Veränderung des Gewichtes seit der Bestrahlungstherapie vermerkt. Bei 4 Patienten lag der Gewichtsverlust unter 5 Prozent (Grad 1), bei 4 Patienten unter 10 Prozent (Grad 2), bei 5 Patienten unter 20 Prozent (Grad 3) und bei 4 Patienten über 20 Prozent (Grad 4). Welche Faktoren Gewichtsverlust über 5 Prozent begünstigen sollte weiter untersucht werden, weshalb der Endpunkt „Gewichtsverlust“ erstellt wurde.

| <b>Fragestellung</b>   |          | <b>ja</b>                   | <b>nein</b> | <b>unbekannt</b> |          |          |                  |
|--|----------|-----------------------------|-------------|------------------|----------|----------|------------------|
| 12.1: Haben Sie Schluckbeschwerden?  | <b>n</b> | 30                          | 12          | 1                |          |          |                  |
|  | <b>%</b> | 69,8                        | 27,9        | 2,3              |          |          |                  |
| 12.2: Können die Schluckbeschwerden eine andere Ursache haben, wie z.B. Zungenteilentfernung, Unterkieferentfernung, extreme Mundtrockenheit, ...? | <b>n</b> | 24                          | 16          | 3                |          |          |                  |
|  | <b>%</b> | 55,8                        | 37,2        | 7,0              |          |          |                  |
|  |          | <b>Grad der Beschwerden</b> |             |                  |          |          |                  |
| <b>Fragestellung</b>   |          | <b>0</b>                    | <b>1</b>    | <b>2</b>         | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>unbekannt</b> |
| 12.3: Wie ausgeprägt sind Ihre Schluckbeschwerden?   | <b>n</b> | 14                          | 19          | 5                | 5        | 0        | 0                |
|  | <b>%</b> | 32,6                        | 44,2        | 11,6             | 11,6     | 0        | 0                |
| 12.4: Wie therapieren Sie Ihre Schluckbeschwerden?   | <b>n</b> | 16                          | 22          | 0                | 0        | 5        | 0                |
|  | <b>%</b> | 37,2                        | 51,2        | 0                | 0        | 11,6     | 0                |
| 12.5: Benutzen Sie eine Magensonde (PEG-Sonde) zur Nahrungsaufnahme?   | <b>n</b> | 40                          | 0           | 1                | 0        | 2        | 0                |
|  | <b>%</b> | 93,0                        | 0           | 2,3              | 0        | 4,7      | 0                |
| 12.6: Waren bei Ihnen Aufdehnungen (sog. Bougierungen) der Speiseröhre oder des Rachens notwendig?   | <b>n</b> | 34                          | 7           | 0                |          | 2        |                  |
|  | <b>%</b> | 79,1                        | 16,3        | 0                |          | 4,7      |                  |
| 12.7: Haben Sie Schwierigkeiten beim Kauen?  | <b>n</b> | 27                          | 9           |                  | 6        | 1        |                  |
|  | <b>%</b> | 62,8                        | 20,9        |                  | 14,0     | 2,3      |                  |
| 12.8: Haben Sie Schmerzen im Mund, Kiefer und/oder Rachen?   | <b>n</b> | 32                          | 4           | 4                | 2        | 0        | 1                |
|  | <b>%</b> | 74,4                        | 9,3         | 9,3              | 4,7      | 0        | 2,3              |
| 12.9: Werden Ihre Schmerzen therapiert?  | <b>n</b> | 39                          | 1           | 0                | 1        | 1        | 1                |
|  | <b>%</b> | 90,7                        | 2,3         | 0                | 2,3      | 2,3      | 2,3              |
| 12.10: Leiden Sie unter Mundtrockenheit?   | <b>n</b> | 12                          | 5           | 13               | 2        | 11       | 0                |
|  | <b>%</b> | 27,9                        | 11,6        | 30,2             | 4,7      | 25,6     | 0                |
| 12.11: Wie therapieren Sie Ihre Mundtrockenheit?   | <b>n</b> | 14                          | 4           | 8                | 17       | 0        |                  |
|  | <b>%</b> | 32,6                        | 9,3         | 18,6             | 39,5     | 0        |                  |
| 12.12: Wie hat sich Ihr Gewicht seit der Bestrahlung/ Chemotherapie verändert?   | <b>n</b> | 22                          | 4           | 4                | 5        | 4        | 4                |
|  | <b>%</b> | 51,2                        | 9,3         | 9,3              | 11,6     | 9,3      | 9,3              |
| <b>Fragestellung</b>   |          | <b>ja</b>                   | <b>nein</b> | <b>unbekannt</b> |          |          |                  |
| 12.13: Würden Sie der Therapie erneut zustimmen?   | <b>n</b> | 28                          | 8           | 7                |          |          |                  |
|  | <b>%</b> | 65,1                        | 18,6        | 16,3             |          |          |                  |

**Tabelle 7: Ergebnisse Fragebogen „Schluckbeschwerden“**

### 3.2.2 Haut und subkutanes Gewebe

Es gab 14 Fragen zu Spätfolgen an Haut und Subkutangewebe. Die Antworten der Patienten werden in Tabelle 8 dargestellt.

8 von 43 Patienten gaben an, dass ihre Haut seit der Bestrahlung schuppig oder rau war. Davon hatten 2 Patienten asymptomatische (Grad 1), 5 Patienten symptomatische (Grad 2) und ein Patient ständige Aufmerksamkeit benötigende Veränderungen (Grad 3). 2 Patienten mussten medikamentös gegen die Schuppung oder Rauheit vorgehen.

Ein verändertes Hautgefühl im Bestrahlungsbereich gaben 18 Patienten an. 14 Patienten waren übersensibel oder hatten Juckreiz (Grad 1), 3 Patienten hatten zeitweilige (Grad 2) und ein Patient dauerhafte Schmerzen (Grad 3). Medikamentös musste jedoch kein Patient gegen die Beschwerden vorgehen.

Über ein Ödem im Bestrahlungsbereich klagten 13 Patienten. Davon gaben 8 Patienten Grad 1 und 5 Patienten Grad 2 Ödeme an. Nur ein Patient musste medikamentös gegen seine Ödeme vorgehen. 5 Patienten merkten außerhalb der gegebenen Antwortmöglichkeiten an, dass sie Lymphdrainage erhalten hatten.

15 Patienten (34,9 Prozent) berichteten von Alopezie.

Bei 10 Patienten veränderte sich die Hautpigmentierung im Bestrahlungsbereich. 6 Patienten gaben geringfügige (Grad 1) und 4 Patienten deutliche Veränderungen (Grad 2) an.

Von Ulkus und Nekrosen berichteten 3 Patienten. Bei einem dieser Patienten lag der Knochen frei und er benötigte chirurgische Therapiemaßnahmen (jeweils Grad 4).

6 Patienten hatten im Bestrahlungsbereich Teleangiektasien. Davon gaben 5 Patienten geringe (Grad 1) und ein Patient mäßige (Grad 2) Teleangiektasien an.

Bei 6 Patienten bildeten sich im Bestrahlungsbereich Narben aus. Davon bei 4 Patienten Grad 1 und bei 2 Patienten Grad 3. Die Narben waren nicht behandlungsbedürftig.

Über Atrophie oder Kontraktionen der Haut berichteten 17 Patienten (39,5 Prozent). 11 Patienten vermerkten, dass Atrophie oder Kontraktionen bei ihnen vorhanden waren ohne Beschwerden (Grad 1). 3 Patienten litten unter Grad 2, 2 Patienten unter Grad 3 und ein Patient unter Grad 4 Beschwerden.

| Fragestellung   | Grad der Beschwerden |      |      |     |     |           |
|---|----------------------|------|------|-----|-----|-----------|
|   | 0                    | 1    | 2    | 3   | 4   | unbekannt |
| 1.1: Ist die Haut im Bestrahlungsgebiet schuppig oder rau?  | n 34                 | 2    | 5    | 1   | 0   | 1         |
|   | % 79,1               | 4,7  | 11,6 | 2,3 | 0   | 2,3       |
| 1.2: Benutzen Sie Medikamente gegen Schuppung oder Rauheit der Haut?  | n 40                 | 0    |      | 2   |     | 1         |
|   | % 93,0               | 0    |      | 4,7 |     | 2,3       |
| 1.3: Gefühlsstörung: Welcher der folgenden Grade beschreibt Ihr Gefühlsempfinden im Hautgebiet der Bestrahlung?     | n 24                 | 14   | 3    | 0   | 1   | 1         |
|   | % 55,8               | 32,6 | 7,0  | 0   | 2,3 | 2,3       |
| 1.4: Nehmen Sie Medikamente gegen Gefühlsstörungen der Haut?  | n 42                 |      | 0    | 0   |     | 1         |
|   | % 97,7               |      | 0    | 0   |     | 2,3       |
| 1.5: Ödeme: Haben Sie im Bereich der Bestrahlung Gewebeschwellungen, die auf Wassereinlagerung zurückzuführen sind? | n 28                 | 8    | 5    | 0   | 0   | 2         |
|   | % 65,1               | 18,6 | 11,6 | 0   | 0   | 4,7       |
| 1.6: Werden Ihre Ödeme therapiert?  | n 40                 |      |      | 1   | 0   | 2         |
|   | % 93,0               |      |      | 2,3 | 0   | 4,7       |
| 1.7: Alopezie: Haben Sie durch die Therapie dauerhaften Haarausfall?  | n 26                 | 6    | 7    | 2   |     | 2         |
|   | % 60,5               | 14,0 | 16,3 | 4,7 |     | 4,7       |
| 1.8: Änderung der Hautpigmentierung: Hat sich Ihre Hautfarbe im Bereich der Bestrahlung verändert?                  | n 31                 | 6    | 4    |     |     | 2         |
|   | % 72,1               | 14,0 | 9,3  |     |     | 4,7       |
| 1.9: Liegen im Bestrahlungsbereich Geschwüre vor oder ist das Gewebe abgestorben?                                   | n 38                 | 2    | 0    | 0   | 1   | 2         |
|   | % 88,4               | 4,7  | 0    | 0   | 2,3 | 4,7       |
| 1.10: Sind die Geschwüre oder abgestorbenen Hautbereiche behandlungsbedürftig?                                      | n 40                 |      |      | 0   | 1   | 2         |
|   | % 93,0               |      |      | 0   | 2,3 | 4,7       |
| 1.11: Teleangiektasien: Haben sich im Bestrahlungsbereich kleine sichtbare Gefäße ausgebildet?                      | n 35                 | 5    | 1    | 0   |     | 2         |
|   | % 81,4               | 11,6 | 2,3  | 0   |     | 4,7       |
| 1.12: Haben sich im Bereich der Bestrahlung Narben gebildet?  | n 36                 | 4    | 0    | 2   | 0   | 1         |
|   | % 83,7               | 9,3  | 0    | 4,7 | 0   | 2,3       |
| 1.13: Sind die Narben behandlungsbedürftig?   | n 42                 |      |      | 0   | 0   | 1         |
|   | % 97,7               |      |      | 0   | 0   | 2,3       |
| 1.14: Kontraktion: Ist Ihre Haut im Bestrahlungsbereich ausgedünnt oder gespannt?                                   | n 25                 | 11   | 3    | 2   | 1   | 1         |
|   | % 58,1               | 25,6 | 7,0  | 4,7 | 2,3 | 2,3       |

**Tabelle 8: Ergebnisse Fragebogen „Haut und subkutanes Gewebe“**

### 3.2.3 Schleimhaut im Mund und Rachen

Es wurden 4 Fragen zu dem Bereich Schleimhaut und Rachen sowie den therapeutischen Folgen von Veränderungen gestellt (s. Tabelle 9).

26 Patienten (60,5 Prozent) litten unter veränderter Geschmackswahrnehmung. 5 Patienten waren nur geringfügig eingeschränkt (Grad 1). 4 Patienten gaben Grad 2 und 17 Patienten Grad 3 Beschwerden an.

Eine Nahrungsumstellung war bei 8 Patienten notwendig. Bei 3 Patienten waren geringe Nahrungsumstellungen ausreichend (Grad 1). 2 Patienten mussten auf halbweiche (Grad 2) und 3 Patienten auf weiche Kost umsteigen (Grad 3).

Die Schleimhautintegrität war bei 9 Patienten gestört. Bei jeweils 4 Patienten lagen Grad 1 und Grad 2 Probleme und bei einem Patienten tiefe Ulzerationen mit freiliegendem Knochen (Grad 4) vor. Aufgrund von Geschwüren mussten 7 Patienten behandelt werden. 5 Patienten mussten Spülungen oder Säuberungen vornehmen (Grad 2). Bei einem Patienten waren chirurgische Maßnahmen notwendig (Grad 4).

| Fragestellung  | Grad der Beschwerden |      |      |      |      |     |           |
|--|----------------------|------|------|------|------|-----|-----------|
|  |                      | 0    | 1    | 2    | 3    | 4   | unbekannt |
| 2.1: Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter Geschmacksveränderung? | n                    | 16   | 5    | 4    | 17   |     | 1         |
|  | %                    | 37,2 | 11,6 | 9,3  | 39,5 |     | 2,3       |
| 2.2: Werden Ihre Geschmacksveränderungen therapiert?             | n                    | 8    | 3    | 2    | 3    | 0   | 27        |
|  | %                    | 18,6 | 7,0  | 4,7  | 7,0  | 0   | 62,8      |
| 2.3: Schleimhautintegrität Beurteilung durch Arzt                | n                    | 25   | 4    | 4    | 0    | 1   | 9         |
|  | %                    | 58,1 | 9,3  | 9,3  | 0    | 2,3 | 20,9      |
| 2.4: Werden bei Ihnen Geschwüre im Mund oder Rachen behandelt?   | n                    | 34   |      | 6    | 0    | 1   | 2         |
|  | %                    | 79,1 |      | 14,0 | 0    | 2,3 | 4,7       |

**Tabelle 9: Ergebnisse Fragebogen „Schleimhaut Mund und Rachen“**

### 3.2.4 Unterkiefer

In Tabelle 10 werden die Ergebnisse der Fragen über Spätfolgen der Bestrahlung am Unterkiefer dargestellt. Über einen Trismus im Kiefer klagten 10 Patienten. Davon gaben 5 Patienten Grad 1, jeweils 2 Patienten Grad 2 und 3 sowie ein Patient Grad 4 an.

6 Patienten mussten ihre Ernährung aufgrund von Kauschwierigkeiten ändern. Bei 5 Patienten wurde die Ernährung auf weiche Kost umgestellt. Ein Patient ernährte sich über eine Magensonde.

Bei der objektiven Beurteilung durch medizinisches Personal konnten bei keinem von 32 Patienten freiliegender Knochen gefunden werden. Bei 4 von 30 Patienten lag ein Trismus Grad 2 vor.

2 Patienten berichteten von Behandlungen an freiliegenden Zähnen. Der eine Patient musste antibiotisch behandelt werden. Bei dem anderen waren Gewebeabtragungen notwendig.

| Fragestellung  | Grad der Beschwerden |      |      |      |     |     |           |
|--|----------------------|------|------|------|-----|-----|-----------|
|  |                      | 0    | 1    | 2    | 3   | 4   | unbekannt |
| 4.1: Trismus   | n                    | 33   | 5    | 2    | 2   | 1   | 0         |
|  | %                    | 76,7 | 11,6 | 4,7  | 4,7 | 2,3 | 0,0       |
| 4.2: Wie therapieren Sie die Unterkieferkrämpfe und andere Kauschwierigkeiten? | n                    | 36   |      | 5    | 0   | 1   | 1         |
|  | %                    | 83,7 |      | 11,6 | 0   | 2,3 | 2,3       |
| 4.3: Freiliegender Knochen (Beurteilung durch Arzt)                            | n                    | 32   |      | 0    | 0   | 0   | 11        |
|  | %                    | 74,4 |      | 0    | 0   | 0   | 25,6      |
| 4.4: Trismus (Beurteilung durch Arzt)  | n                    | 26   |      | 4    | 0   | 0   | 13        |
|  | %                    | 60,5 |      | 9,3  | 0   | 0   | 30,2      |
| 4.5: Wie wird der freiliegende Knochen behandelt?                              | n                    | 29   |      | 1    | 1   | 0   | 12        |
|  | %                    | 67,4 |      | 2,3  | 2,3 | 0   | 27,9      |

**Tabelle 10: Ergebnisse Fragebogen „Unterkiefer“**

### 3.2.5 Zähne

6 Patienten klagten über Schmerzen in den Zähnen, welche sie auf ihre Behandlung zurückführten (s. Tabelle 11). Bei 4 Patienten traten diese Schmerzen gelegentlich auf und waren gering (Grad 1). Jeweils ein Patient gab Zahnschmerzen Grad 2 und 3 an. Beide mussten aufgrund der Schmerzen therapeutische Maßnahmen durchführen lassen. Der Patient mit Grad 2 Zahnschmerzen berichtete, regelmäßig nicht zentral wirksame Schmerzmittel einnehmen zu müssen. Der Patient mit Grad 4 Beschwerden ließ Zähne extrahieren.

33 von 43 Patienten äußerten sich über die Anzahl der ihnen verbliebenen Zähne. Im Schnitt hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung noch 15 Zähne (Median: 12; Minimum: 0, Maximum: 32). 24 Patienten machten Angaben zu Zahnimplantaten. Im Durchschnitt hatten die Patienten 3 Implantate (Median: 0, Minimum: 0, Maximum: 32).

Von 39 Patienten hatten 23 keine Prothese, 15 trugen lockere Zahnprothesen (Grad 2) und bei einem Patient lag eine Unfähigkeit, ein Gebiss zu tragen vor (Grad 3).

Über mehr Karies seit der Bestrahlung klagten 12 Patienten. Bei 8 Patienten war weniger und bei 4 Patienten mehr als die Hälfte der Zähne betroffen. Von medizinischem Personal wurden 23 Personen auf Karies untersucht am Tag der Befragung. Dabei konnte bei 2 Patienten Karies Grad 4 (Zahnabbruch) festgestellt werden.

| Fragestellung   |   | Grad der Beschwerden |     |      |      |     |           |
|---|---|----------------------|-----|------|------|-----|-----------|
|   |   | 0                    | 1   | 2    | 3    | 4   | unbekannt |
| 5.1: Haben Sie therapiebedingte Zahnschmerzen?                | n | 36                   | 4   | 1    | 1    | 0   | 1         |
|   | % | 83,7                 | 9,3 | 2,3  | 2,3  | 0,0 | 2,3       |
| 5.2: Wie behandeln Sie die Zahnschmerzen?                     | n | 40                   | 0   | 1    | 0    | 1   | 1         |
|   | % | 93,0                 | 0   | 2,3  | 0    | 2,3 | 2,3       |
| 5.4: Benutzen Sie eine Zahnprothese?                          | n | 23                   |     | 15   | 1    |     | 4         |
|   | % | 53,5                 |     | 34,9 | 2,3  |     | 9,3       |
| 5.5: Haben Sie seit der Bestrahlungstherapie vermehrt Karies? | n | 28                   |     | 8    | 4    |     | 3         |
|   | % | 65,1                 |     | 18,6 | 9,3  |     | 7,0       |
| 5.6: Wie werden die Veränderungen Ihrer Zähne behandelt?      | n | 18                   | 1   | 4    | 12   | 2   | 6         |
|   | % | 41,9                 | 2,3 | 9,3  | 27,9 | 4,7 | 14,0      |
| 5.7: Karies (Beurteilung durch Arzt)                          | n | 21                   | 0   | 0    | 0    | 2   | 20        |
|   | % | 48,8                 | 0   | 0    | 0    | 4,7 | 46,5      |

| Fragestellung  |   | Anzahl der Zähne |           |           |           |           |           |           |     |
|--|---|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|
|  |   | 0                | 4         | 5         | 6         | 10        | 12        | 16        | 22  |
| 5.3.1: Wie viele eigene Zähne haben Sie noch?          | n | 11               | 1         | 2         | 1         | 1         | 1         | 1         | 1   |
|  | % | 33,3             | 3,0       | 6,1       | 3,0       | 3,0       | 3,0       | 3,0       | 3,0 |
|  |   | <b>23</b>        | <b>24</b> | <b>26</b> | <b>28</b> | <b>30</b> | <b>31</b> | <b>32</b> |     |
| 5.3.1: Wie viele eigene Zähne haben Sie noch? (Teil 2) | n | 1                | 1         | 1         | 3         | 1         | 2         | 5         |     |
|  | % | 3,0              | 3,0       | 3,0       | 9,1       | 3,0       | 6,1       | 15,2      |     |

| Fragestellung                              |   | Anzahl der Zähne |     |     |     |     |     |
|--|---|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|  |   | 0                | 2   | 3   | 4   | 27  | 32  |
| 5.3.2: Wie viele Zahnimplantate haben Sie? | n | 17               | 2   | 1   | 2   | 1   | 1   |
|  | % | 70,8             | 8,3 | 4,2 | 8,3 | 4,2 | 4,2 |

Tabelle 11: Ergebnisse Fragebogen „Zähne“

### 3.2.6 Kehlkopf

Seit der Bestrahlung litten 18 Patienten unter vermehrter Heiserkeit (s. Tabelle 12). Für 11 Patienten bedeutete dies gelegentliche Heiserkeit nach längerem Sprechen (Grad 1). 5 Patienten gaben an, dass ihre Stimme unzuverlässig sei und zeitweilig Heiserkeit bestünde (Grad 2). Bei

einem Patient war normale Kommunikation nicht möglich aufgrund andauernder Heiserkeit (Grad 3). Ein weiterer Patient beklagte völligen Stimmverlust (Grad 4). Schwierigkeit bei der Atmung hatten 6 Patienten. 4 Patienten litten unter gelegentlichen (Grad 1) und 2 Patienten unter zeitweiligen Atemschwierigkeiten (Grad 2). Ein Patient war auf ein dauerhaftes Tracheostoma angewiesen (Grad 4). Ansonsten benötigte kein Patient Therapien wegen Atemschwierigkeiten. Im Gespräch mit den Patienten fielen bei 2 Patienten Atemschwierigkeiten auf. Ein Patient litt unter Belastungs- (Grad 2), der andere Patient unter Ruhedyspnoe (Grad 3). Eine objektive Beurteilung des Larynx mit Abklärung von Ödemen oder Schleimhautintegrität war im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge nicht möglich.

| Fragestellung   | Grad der Beschwerden |      |      |      |     |     |           |
|---|----------------------|------|------|------|-----|-----|-----------|
|   |                      | 0    | 1    | 2    | 3   | 4   | unbekannt |
| 6.1: Leiden Sie seit der Bestrahlung unter Heiserkeit?              | n                    | 25   | 11   | 5    | 1   | 1   | 0         |
|   | %                    | 58,1 | 25,6 | 11,6 | 2,3 | 2,3 | 0,0       |
| 6.2: Haben Sie seit der Bestrahlung Schwierigkeiten mit der Atmung? | n                    | 36   | 4    | 2    | 0   | 0   | 1         |
|   | %                    | 83,7 | 9,3  | 4,7  | 0   | 0   | 2,3       |
| 6.3: Wie therapieren Sie Ihre Atembeschwerden?                      | n                    | 40   |      | 0    | 0   | 1   | 2         |
|   | %                    | 93,0 |      | 0,0  | 0   | 2,3 | 4,7       |
| 6.4: Larynxödem (Beurteilung durch Arzt)                            | n                    | 12   | 0    | 0    | 0   | 0   | 31        |
|   | %                    | 27,9 | 0    | 0    | 0   | 0   | 72,1      |
| 6.5: Schleimhautintegrität Larynx (Beurteilung durch Arzt)          | n                    | 11   | 0    | 0    | 0   | 0   | 32        |
|   | %                    | 25,6 | 0    | 0    | 0   | 0   | 74,4      |
| 6.6: Atmung (Beurteilung durch Arzt)                                | n                    | 15   |      | 1    | 1   | 0   | 26        |
|   | %                    | 34,9 |      | 2,3  | 2,3 | 0   | 60,5      |

**Tabelle 12: Ergebnisse Fragebogen „Kehlkopf“**

### 3.2.7 Auge

Der Visus bei 5 Patienten verschlechterte sich nach der Bestrahlung (s. Tabelle 13). Verschwommenes Sehen oder Verlust des Farbsehens gaben 2 Patienten an (Grad 2). Ausgeprägten Visusverlust mit Einschränkungen des Alltags hatten 3 Patienten.

Aufgrund veränderter Sehschärfe trug ein Patient eine Brille (Grad 1) und 6 Patienten mussten operiert werden (Grad 3).

Über Photophobie klagten 4 Patienten. Davon litten 2 Patienten unter Grad 1, ein Patient unter Grad 2 und ein Patient unter Grad 3 – 4 Photophobie.

Von schmerzenden oder trockenen Augen berichteten 4 Patienten. Bei einem Patienten trat dies gelegentlich oder in geringem Maße auf (Grad 1). 2 Patienten gaben Grad 2 und ein Patient Grad 3 Beschwerden an. Ein Patient musste gelegentlich Schmerzmittel einnehmen gegen Schmerzen an den Augen (Grad 1).

Bei der objektiven Beurteilung der Augen kam es zu folgenden Ergebnissen. Bei einem von 24 untersuchten Patienten lag der beste korrigierte Visus bei über 20/40.

Bei einem Patienten konnten vermehrt tränende Augen während der Untersuchung gesehen werden.

Bei der Untersuchung der Linse zeigte sich bei einem Patienten eine mäßige Linsentrübung (Grad 3) und bei einem anderen Patienten eine ausgeprägte Linsentrübung (Grad 4).

Der Gesichtsknochen eines Patienten war stark hypoplastisch im Bereich der Orbita (Grad 4). Er musste deshalb operativ behandelt werden (Grad 3).

Therapeutisch wurde über folgenden weiteren Maßnahmen berichtet. Photokoagulation bei Neovaskularisationen war bei einem Patienten notwendig. Kataraktoperation oder Glaukomtherapie waren bei keinem Patienten notwendig.

| Fragestellung  | Grad der Beschwerden |     |     |      |     |           |
|--|----------------------|-----|-----|------|-----|-----------|
|  | 0                    | 1   | 2   | 3    | 4   | unbekannt |
| 7.1: Visus: Hat sich Ihre Sehschärfe seit der Bestrahlung verändert? | n 35                 | 0   | 2   | 3    | 0   | 3         |
|  | % 81,4               | 0   | 4,7 | 7,0  | 0   | 7,0       |
| 7.2: Wie therapieren Sie die Veränderung der Sehschärfe?             | n 33                 | 1   |     | 6    |     | 3         |
|  | % 76,7               | 2,3 |     | 14,0 |     | 7,0       |
| 7.3: Wie lichtempfindlich sind Ihre Augen seit der Therapie?         | n 37                 | 2   | 1   | 1    |     | 2         |
|  | % 86,0               | 4,7 | 2,3 | 2,3  |     | 4,7       |
| 7.4: Schmerzen Ihre Augen oder sind sie trocken?                     | n 38                 | 1   | 2   | 1    | 0   | 1         |
|  | % 88,4               | 2,3 | 4,7 | 2,3  | 0   | 2,3       |
| 7.5: Nehmen Sie Schmerzmittel gegen die Augenschmerzen?              | n 41                 | 1   | 0   | 0    | 0   | 1         |
|  | % 95,3               | 2,3 | 0   | 0    | 0   | 2,3       |
| 7.6: Tränen Ihre Augen vermindert?                                   | n 37                 | 3   | 1   | 1    |     | 1         |
|  | % 86,0               | 7,0 | 2,3 | 2,3  |     | 2,3       |
| 7.7: Therapieren Sie den vermehrten Tränenfluss?                     | n 37                 | 3   | 0   | 0    | 0   | 3         |
|  | % 86,0               | 7,0 | 0   | 0    | 0   | 7,0       |
| 7.8: Bester korrigierter Visus (Beurteilung durch Arzt)              | n 23                 | 1   | 0   | 0    | 0   | 19        |
|  | % 53,5               | 2,3 | 0   | 0    | 0   | 44,2      |
| 7.9: Kornea (Beurteilung durch Arzt)                                 | n 22                 | 1   | 0   | 0    | 0   | 20        |
|  | % 51,2               | 2,3 | 0   | 0    | 0   | 46,5      |
| 7.10: Linse (Beurteilung durch Arzt)                                 | n 20                 | 0   | 0   | 1    | 1   | 21        |
|  | % 46,5               | 0   | 0   | 2,3  | 2,3 | 48,8      |
| 7.11: Gesichtsknochen (Beurteilung durch Arzt)                       | n 21                 | 0   | 0   | 0    | 1   | 21        |
|  | % 48,8               | 0   | 0   | 0    | 2,3 | 48,8      |
| 7.12: Management der Neovaskularisation Netzhaut                     | n 21                 | 1   | 0   | 0    | 0   | 21        |
|  | % 48,8               | 2,3 | 0   | 0    | 0   | 48,8      |
| 7.13: Kataraktextraktion   | n 22                 |     |     | 0    |     | 21        |
|  | % 51,2               |     |     | 0    |     | 48,8      |
| 7.14: Management Netzhaut  | n 22                 |     | 0   | 0    | 0   | 21        |
|  | % 51,2               |     | 0   | 0    | 0   | 48,8      |
| 7.15: Management Gesichtsknochen                                     | n 23                 |     |     | 1    | 0   | 19        |
|  | % 53,5               |     |     | 2,3  | 0   | 44,2      |

**Tabelle 13: Ergebnisse Fragebogen „Auge“**

### 3.2.8 Ohr

In Tabelle 14 werden die Ergebnisse der Fragen zu Spätfolgen am Ohr gelistet. Von gelegentlichen und geringen Ohrenscherzen berichteten 8 Patienten (Grad 1). 34 Patienten hatten keine Ohrenscherzen (Grad 0). Ein Patient musste wegen der Ohrenscherzen gelegentlich Schmerzmittel einnehmen (Grad 1).

6 Patienten litten nach der Therapie unter Tinnitus. Dabei waren 2 Patienten von Grad 1 (gelegentlich), 2 Patienten von Grad 2 (zeitweilig) und 2 Patienten von Grad 3 (dauerhaft) betroffen.

Seit der Therapie entwickelten sich bei 9 Patienten Hörschwierigkeiten. 5 Patienten hatten geringen Hörverlust ohne Einschränkungen im Alltag (Grad 1), während 2 Patienten bei Flüstersprache eingeschränkt waren (Grad 2). 2 weitere Patienten gaben Hörschwierigkeiten bei lauter Sprache an (Grad 3). Kein Patient gab an, aufgrund der Hörschwierigkeiten Schmerzmittel einnehmen zu müssen. 3 Patienten berichteten, ein Hörgerät aufgrund von Hörverlust zu tragen.

Bei der Untersuchung des äußeren Ohres und des Gehörgangs konnte bei 4 Patienten trockene, schuppige Haut beobachtet werden (Grad 1). Ein Patient zeigte sich mit Otitis externa (Grad 2). Bezüglich Pflege der Haut am Ohr gaben 4 Patienten an, gelegentlich Salben oder Lösungen

zu verwenden (Grad 1). Ein Patient musste regelmäßig Ohrentropfen oder Antibiotika verwenden (Grad 2).  
In der Untersuchung zeigte sich außerdem bei 3 Patienten ein Hörverlust von unter 10 dB (Grad 1).

| Fragestellung   | Grad der Beschwerden |      |     |     |   |           |
|---|----------------------|------|-----|-----|---|-----------|
|   | 0                    | 1    | 2   | 3   | 4 | unbekannt |
| 8.1: Schmerzen Ihre Ohren seit der Therapie?                                | n 34                 | 8    | 0   | 0   | 0 | 1         |
|   | % 79,1               | 18,6 | 0   | 0   | 0 | 2,3       |
| 8.2: Behandeln Sie die Ohrenschmerzen?                                      | n 40                 | 1    | 0   | 0   | 0 | 2         |
|   | % 93,0               | 2,3  | 0   | 0   | 0 | 4,7       |
| 8.3: Haben Sie seit der Therapie einen Tinnitus?                            | n 36                 | 2    | 2   | 2   | 0 | 1         |
|   | % 83,7               | 4,7  | 4,7 | 4,7 | 0 | 2,3       |
| 8.4: Haben Sie seit der Therapie Hörschwierigkeiten?                        | n 32                 | 5    | 2   | 2   | 0 | 2         |
|   | % 74,4               | 11,6 | 4,7 | 4,7 | 0 | 4,7       |
| 8.5: Behandeln Sie Ihre Hörschwierigkeiten?                                 | n 39                 | 0    | 0   | 0   | 0 | 4         |
|   | % 90,7               | 0    | 0   | 0   | 0 | 9,3       |
| 8.6: Haut am Ohr (Beurteilung durch Arzt)                                   | n 25                 | 4    | 1   | 0   | 0 | 13        |
|   | % 58,1               | 9,3  | 2,3 | 0   | 0 | 30,2      |
| 8.7: Hören (Beurteilung durch Arzt)   | n 24                 | 3    | 0   | 0   | 0 | 16        |
|   | % 55,8               | 7,0  | 0   | 0   | 0 | 37,2      |
| 8.8: Ist die Haut an Ihren Ohren seit der Therapie<br>behandlungsbedürftig? | n 35                 | 4    | 1   | 0   | 0 | 3         |
|   | % 81,4               | 9,3  | 2,3 | 0   | 0 | 7,0       |
| 8.9: Wird bei Ihnen in Gehörverlust therapiert?                             | n 37                 |      |     | 3   |   | 3         |
|   | % 86,0               |      |     | 7,0 |   | 7,0       |

Tabelle 14: Ergebnisse Fragebogen „Ohr“

### 3.2.9 Speiseröhre

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse des Fragebogenteils zu Spätfolgen an der Speiseröhre. Die objektiven Fragen zur Speiseröhre konnten nicht abschließend bewertet werden, da keine invasiven Untersuchungen durchgeführt wurden. Aus den Berichten der Patienten konnte zusammengetragen werden, dass bei einem Patienten nach Bougierung einer Strikturen, eine Enge in der Speiseröhre, zurückblieb (Grad 1).

Von Ulzerationen oder Blutungen berichteten die Patienten nicht. Kein Patient musste Schmerzmittel einnehmen wegen Schmerzen oder Ulzerationen der Speiseröhre. Es waren keine Eisensubstitutionen, Transfusionen oder chirurgischen Maßnahmen notwendig wegen Blutungen.

20 Patienten konnten diesbezüglich keine Aussagen machen.

| Fragestellung   | Grad der Beschwerden |      |      |     |     |           |      |
|---|----------------------|------|------|-----|-----|-----------|------|
|   | 0                    | 1    | 2    | 3   | 4   | unbekannt |      |
| 9.1: Behandeln Sie ihre Schluckbeschwerden?                             | n                    | 20   | 15   | 2   | 2   | 3         | 1    |
|   | %                    | 46,5 | 34,9 | 4,7 | 4,7 | 7,0       | 2,3  |
| 9.2: Ösophagus-Striktur (Beurteilung durch Arzt)                        | n                    | 21   | 1    | 0   | 0   | 0         | 21   |
|   | %                    | 48,8 | 2,3  | 0   | 0   | 0         | 48,8 |
| 9.3: Ösophagus-Ulzeration (Beurteilung durch Arzt)                      | n                    | 23   | 0    | 0   | 0   | 0         | 20   |
|   | %                    | 53,5 | 0    | 0   | 0   | 0         | 46,5 |
| 9.4: Blutungen (Melaena oder Bluterbrechen)<br>(Beurteilung durch Arzt) | n                    | 23   | 0    | 0   | 0   | 0         | 20   |
|   | %                    | 53,5 | 0    | 0   | 0   | 0         | 46,5 |
| 9.5: Anämie (Beurteilung durch Arzt)                                    | n                    | 22   |      | 0   | 0   |           | 21   |
|   | %                    | 51,2 |      | 0   | 0   |           | 48,8 |
| 9.6: Therapie von Schmerzen, Ulzeration im Ösophagus                    | n                    | 23   | 0    | 0   | 0   | 0         | 20   |
|   | %                    | 53,5 | 0    | 0   | 0   | 0         | 46,5 |
| 9.7: Management von Blutungen   | n                    | 23   | 0    | 0   | 0   | 0         | 20   |
|   | %                    | 53,5 | 0    | 0   | 0   | 0         | 46,5 |

Tabelle 15: Ergebnisse Fragebogen „Speiseröhre“

### 3.2.10 Gehirn

Als Spätfolgen der Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie gaben 6 Patienten an, gelegentlich unter geringen Kopfschmerzen zu leiden (Grad 1). 2 Patienten stufen ihre Schmerzen als Grad 2 ein (s. Tabelle 16).

9 Patienten berichteten, Arbeit und normale Aktivitäten seien für sie möglich. Sie gaben jedoch an, seit der Therapie gelegentlich schläfrig zu sein (Grad 1). 6 Patienten sahen sich durch zeitweilige Schläfrigkeit beeinflusst in Arbeit und Aktivitäten (Grad 2). Aufgrund von Schläfrigkeit nahmen 4 Patienten gelegentlich nicht zentral wirksame Medikamente ein (Grad 2).

2 Patienten hatten das Gefühl, dass ihr Urteils- und Bewertungsvermögen nach der Therapie geringgradig vermindert war (Grad 1). Ein Patient sah sich bei komplizierten Aufgaben in seiner kognitiven Funktionsfähigkeit minimal eingeschränkt (Grad 1). Alle anderen Patienten gaben keinen Funktionsverlust an.

Über ein vermindertes Kurzzeitgedächtnis seit der Therapie klagten 5 Patienten (Grad 1). Ein Patient gab an, ein eingeschränktes Langzeit- als auch Kurzzeitgedächtnis zu haben (Grad 2).

In der Untersuchung durch medizinisches Personal zeigten sich bei einem Patienten neurologische Ausfälle Grad 2 und kognitive Einschränkungen Grad 1. Bei den anderen Untersuchten ließen sich keine Spätfolgen feststellen.

Im Gespräch mit den Patienten konnte bei 4 Patienten eine Stimmungs- und Persönlichkeitsänderung Grad 1, bei einem Patienten Grad 2 und bei 3 Patienten Grad 3 erkannt werden.

Kein Patient berichteten von Krampfanfällen. Ein Patient gab jedoch an, gelegentlich orale Medikamente gegen Krampfanfälle einnehmen zu müssen (Grad 2).

Kein Patient berichtete, er habe aufgrund veränderter Wahrnehmung oder Gedächtnisveränderungen therapiert werden müssen.

| Fragestellung  | Grad der Beschwerden |      |      |     |   |           |
|--|----------------------|------|------|-----|---|-----------|
|  | 0                    | 1    | 2    | 3   | 4 | unbekannt |
| 10.1: Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter Kopfschmerzen?                                | n 34                 | 6    | 2    | 0   | 0 | 1         |
|  | % 79,1               | 14,0 | 4,7  | 0   | 0 | 2,3       |
| 10.2: Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter Schläfrigkeit?                                | n 28                 | 9    | 6    | 0   | 0 |           |
|  | % 65,1               | 20,9 | 14,0 | 0   | 0 |           |
| 10.3: Therapieren Sie die Kopfschmerzen oder Schläfrigkeit?                              | n 38                 | 4    | 0    | 0   | 0 | 1         |
|  | % 88,4               | 9,3  | 0    | 0   | 0 | 2,3       |
| 10.4: Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter Verlust an Urteils- und Bewertungs-fähigkeit? | n 40                 | 2    | 0    | 0   | 0 | 1         |
|  | % 93,0               | 4,7  | 0    | 0   | 0 | 2,3       |
| 10.5: Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter verminderter Funktionsfähigkeit?              | n 41                 | 1    | 0    | 0   | 0 | 1         |
|  | % 95,3               | 2,3  | 0    | 0   | 0 | 2,3       |
| 10.6: Wie hat sich Ihr Gedächtnis verändert seit der Therapie?                           | n 35                 | 5    | 1    | 0   | 0 | 2         |
|  | % 81,4               | 11,6 | 2,3  | 0   | 0 | 4,7       |
| 10.7: Neurologische Ausfälle (Beurteilung durch Arzt)                                    | n 30                 | 0    | 1    | 0   | 0 | 12        |
|  | % 69,8               | 0    | 2,3  | 0   | 0 | 27,9      |
| 10.8: Kognitive Funktionen (Beurteilung durch Arzt)                                      | n 31                 | 1    | 0    | 0   | 0 | 11        |
|  | % 72,1               | 2,3  | 0    | 0   | 0 | 25,6      |
| 10.9: Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen (Beurteilung durch Arzt)               | n 25                 | 4    | 1    | 3   | 0 | 10        |
|  | % 58,1               | 9,3  | 2,3  | 7,0 | 0 | 23,3      |
| 10.10: Anfälle (Beurteilung durch Arzt)  | n 32                 | 0    | 0    | 0   | 0 | 11        |
|  | % 74,4               | 0    | 0    | 0   | 0 | 25,6      |
| 10.11: Behandeln Sie seit der Therapie Krampfanfälle?                                    | n 38                 | 0    | 1    | 0   | 0 | 4         |
|  | % 88,4               | 0    | 2,3  | 0   | 0 | 9,3       |
| 10.12: Werden Ihre Wahrnehmung oder Ihr Gedächtnis seit der Therapie behandelt?          | n 39                 | 0    | 0    | 0   | 0 | 4         |
|  | % 90,7               | 0    | 0    | 0   | 0 | 9,3       |

**Tabelle 16: Ergebnisse Fragebogen „Gehirn“**

### 3.2.11 Rückenmark

In Tabelle 17 ist zu erkennen, dass 8 Patientenangaben als Spätfolge der Bestrahlung des Rückenmarks gelegentlich unter Kribbelparästhesien oder einschießenden Schmerzen zu leiden (Grad 1). 5 Patienten gaben Taubheit in Rumpf oder Extremitäten Grad 1 an. In ihrer Beweglichkeit fühlten sich 4 Patienten gering- (Grad 1) und ein Patient mittelgradig eingeschränkt (Grad 2).

In der körperlichen Untersuchung konnten bei 2 Patienten Grad 2 neurologische Störungen festgestellt werden. Die Patienten zeigten einfache Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite ohne Funktionsausfall.

Zur Behandlung der Spätfolgen am Rückenmark nahm ein Patient gelegentlich nicht zentrale Schmerzmittel ein (Grad 1). Ein anderer Patient war dauerhaft auf Schmerzmittel angewiesen oder benötigte zeitweilig niedrig dosierte Steroide (Grad 2).

2 Patienten mussten Therapiemaßnahmen Grad 1 aufgrund neurologischer Dysfunktionen durchführen, um ihre Arbeit vollrichten zu können. Ein anderer Patient musste regelmäßig zur Physiotherapie (Grad 2).

| Fragestellung   | Grad der Beschwerden |      |      |     |   |   |           |
|---|----------------------|------|------|-----|---|---|-----------|
|   |                      | 0    | 1    | 2   | 3 | 4 | unbekannt |
| 11.1: Haben Sie seit der Therapie Kribbelempfindung oder einschließende Schmerzen in Armen, Beinen oder am Rumpf? | n                    | 32   | 8    | 0   | 0 | 0 | 3         |
|   | %                    | 74,4 | 18,6 | 0   | 0 | 0 | 7,0       |
| 11.2: Haben Sie seit der Therapie ein Gefühl von Taubheit in Armen, Beinen oder am Rumpf?                         | n                    | 35   | 5    | 0   | 0 | 0 | 3         |
|   | %                    | 81,4 | 11,6 | 0   | 0 | 0 | 7,0       |
| 11.3: Sind Sie seit der Therapie an Armen, Beinen oder Rumpf in Ihrer Beweglichkeit eingeschränkt?                | n                    | 35   | 4    | 1   | 0 | 0 | 3         |
|   | %                    | 81,4 | 9,3  | 2,3 | 0 | 0 | 7,0       |
| 11.4: Neurologische Evaluation des Rückenmark (Beurteilung durch Arzt)  | n                    | 27   | 0    | 2   | 0 | 0 | 14        |
|   | %                    | 62,8 | 0    | 4,7 | 0 | 0 | 32,6      |
| 11.5: Management von Schmerzen ausgehend vom Rückenmark   | n                    | 28   | 1    | 1   | 0 | 0 | 13        |
|   | %                    | 65,1 | 2,3  | 2,3 | 0 | 0 | 30,2      |
| 11.6: Management von neurologischen Funktionsstörungen  | n                    | 27   | 2    | 1   | 0 | 0 | 13        |
|   | %                    | 62,8 | 4,7  | 2,3 | 0 | 0 | 30,2      |

**Tabelle 17: Ergebnisse Fragebogen „Rückenmark“**

### 3.3 Überlebenszeitanalyse

Mithilfe des Statistikprogramms SPSS wurden für alle Patienten mit bekanntem Lebensstatus Überlebenskurven nach Kaplan und Meier erstellt. Dafür wurde die kumulative Überlebensrate gegen die Überlebenszeit der Patienten in Monaten, beginnend mit dem Therapieende, aufgetragen. Zensierte Daten wurden eingeschlossen und durch Kreuzmarkierungen in den Graphen gekennzeichnet. Der Verlauf der Kurve wird beeinflusst durch den Tod eines Patienten nicht aber durch Zensierungszeitpunkte.

Das durchschnittliche Überleben, der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten, betrug 18 Monate (Median 12 Monate). Abb. 23 zeigt die Überlebenszeitanalyse der 129 Patienten. Von 129 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 68 Patienten (52,7%).

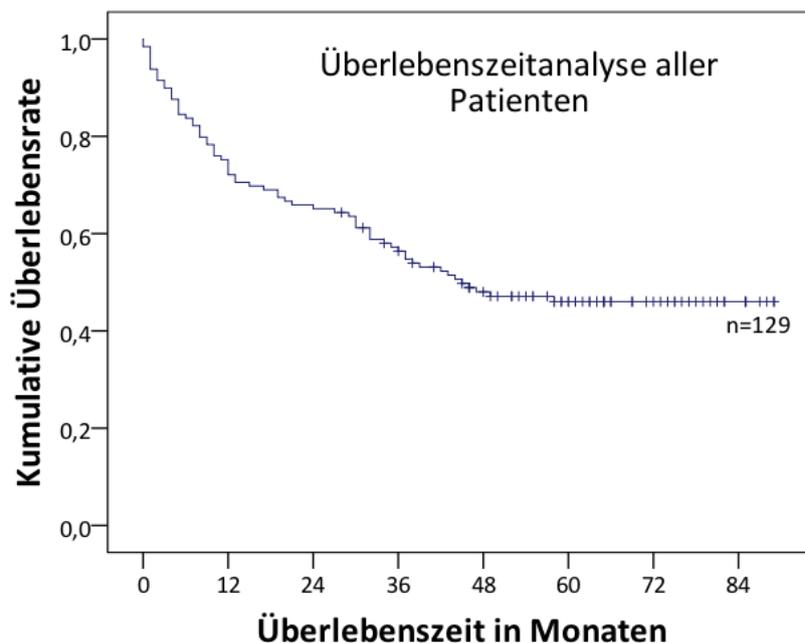


Abb. 23: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben aller Patienten (n=129)

Im Vergleich der Altersgruppen unter und über 65 Lebensjahren bei Diagnosestellung wiesen die Patienten der Gruppe „Alter < 65 Jahren“ nach dem ersten Monat des Beobachtungszeitraums stetig eine höhere Überlebensrate auf als die Patienten der Gruppe „Alter ≥ 65 Jahren“ (s. Abb. 24). Das Sterberisiko für ältere Patienten war demnach höher. Die Gruppe „Alter < 65 Jahren“ bestand anfänglich aus 84 Patienten. 41 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum und 43 Fälle wurden zensiert. In der Gruppe „Alter ≥ 65 Jahren“, zu Beginn bestehend aus 45 Patienten, verstarben 27 Patienten und Zensierungen fanden in 18 Fällen statt.

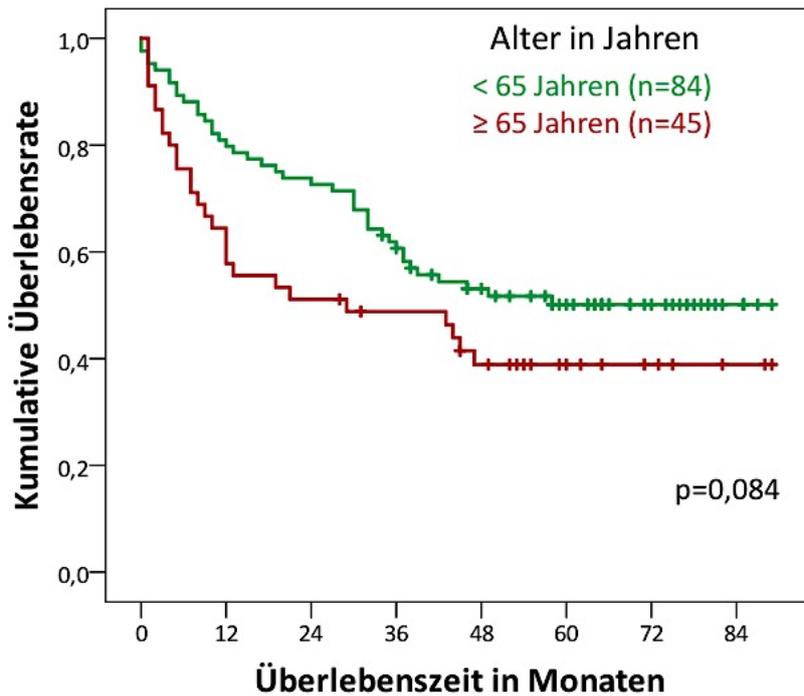


Abb. 24: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten in der Altersklasse unter 65 Jahren (n=84) und in der Altersklasse ab 65 Jahren (n=45) bei Diagnosestellung

Patienten mit einem ECOG Score von 0 bis 1 bei Bestrahlungsbeginn zeigten ab dem zweiten Monat des Beobachtungszeitraums eine höhere Überlebensrate als Patienten mit höheren ECOG Scores (s. Abb. 25). Der Einfluss des Alters auf das Überleben war signifikant ( $p=0,001$ ).

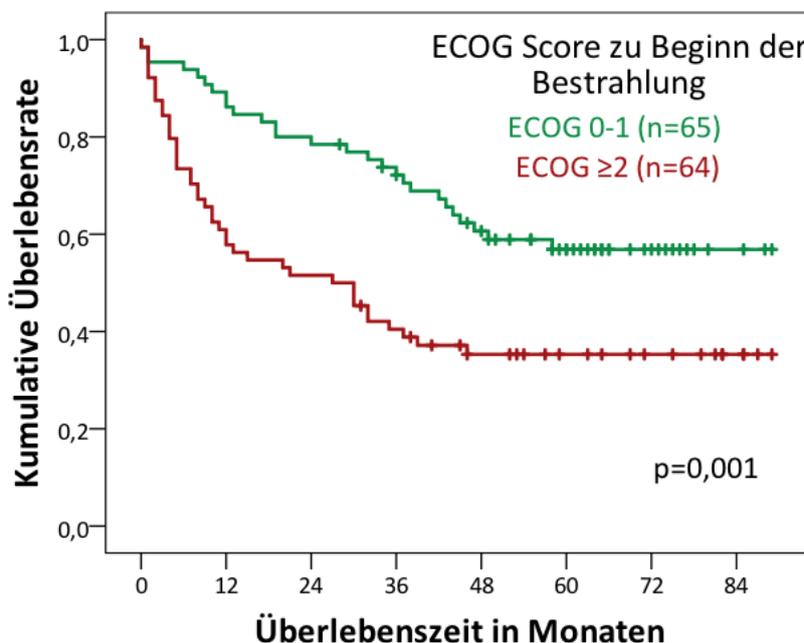


Abb. 25: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit ECOG Score von 0 bis 1 (n=65) und ECOG Score von über 2 (n=64) bei Therapiebeginn

Die Überlebenskurven der Patienten, welche eine Chemotherapie erhalten hatten (n=87) und die derer, welche keine erhalten hatten (n=42), unterschieden sich in ihrem Verlauf und Ende nur gering voneinander. Außer im vierten Überlebensjahr wiesen Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, leicht höhere Überlebensraten auf. Die Gabe einer Chemotherapie erwies sich nicht als signifikanter Einflussfaktor ( $p=0,683$ ).

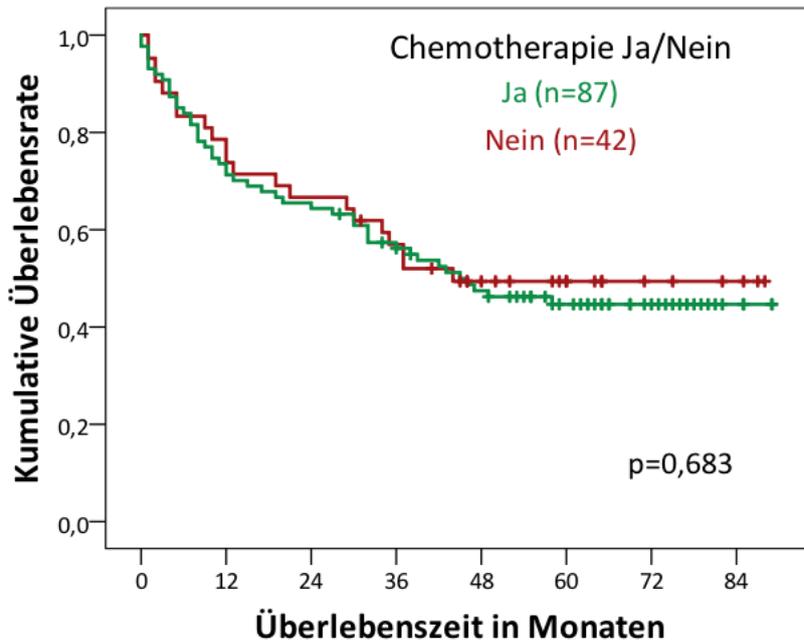


Abb. 26: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten unter systemischer (n=89) als auch ohne systemische Therapie (n=40)

Die Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Cetuximab-Therapie wichen nach dem fünften Monat in Ihrem Verlauf voneinander ab. Patienten, die Cetuximab erhalten hatten, zeigten bessere Überlebensraten und stagnierten bei einer Überlebenswahrscheinlichkeit von circa 63 Prozent (s. Abb. 27).

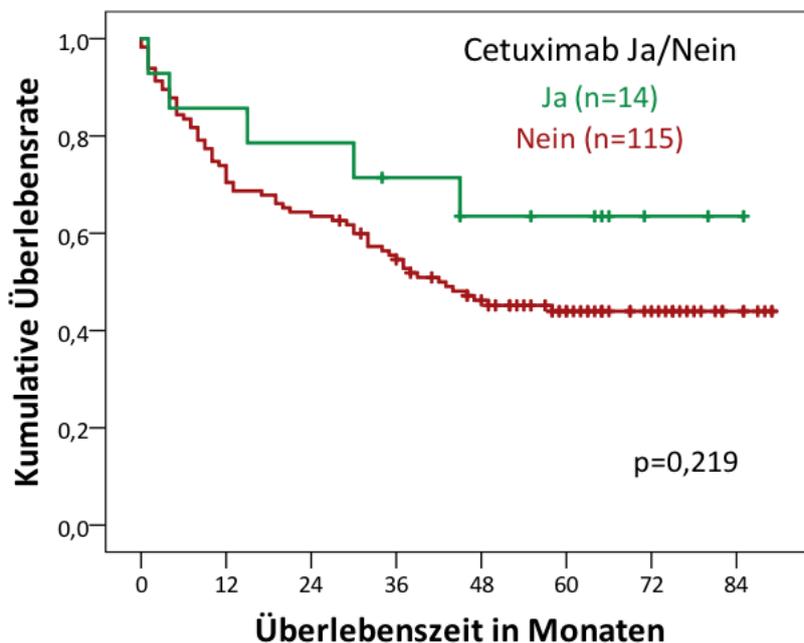


Abb. 27: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten, die Cetuximab erhalten hatten (n=14) als auch für Patienten, die kein Cetuximab (n=115) bekamen

In Abb. 28 sind zwei Überlebenskurven dargestellt. Die rote Kurve zeigt den Verlauf der Überlebensrate von Patienten, die keine IMRT Behandlung erhalten hatten (n=92). Im Beobachtungszeitraum verstarben 57 Patienten und 35 Fälle wurden zensiert. Im Vergleich fällt die Kurve steiler ab als die Überlebenskurve der mit IMRT behandelten Patienten (n=37) und endet bei einer deutlich geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit. 11 Patienten, die mit IMRT

behandelt wurden, verstarben und 26 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum zensiert. Dieser Zusammenhang stellte sich als signifikant heraus ( $p=0,001$ ).

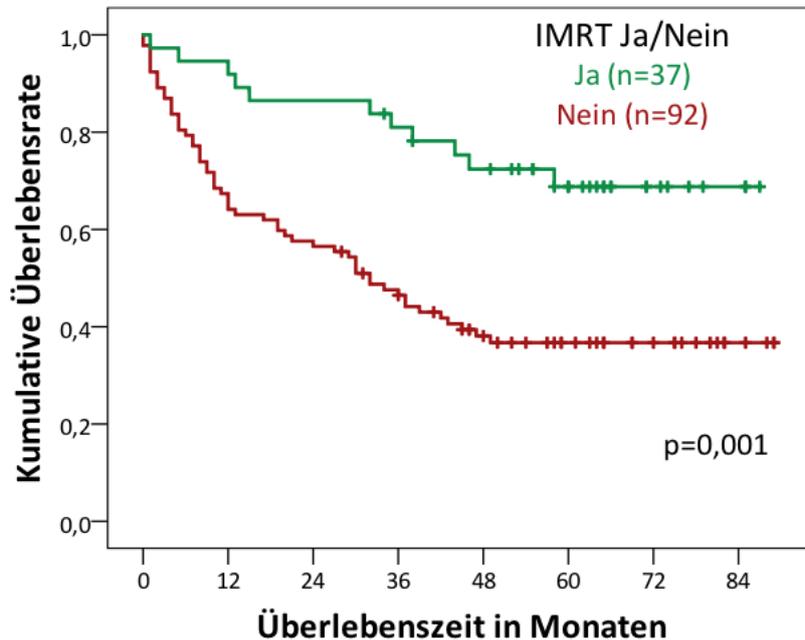


Abb. 28: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten, die mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (n=37) als auch konventioneller Radiotherapie (n=92) bestrahlt wurden

Die Überlebensrate in der Kohorte der postoperativ bestrahlten Patienten (n=90) lag stetig höher als bei primär bestrahlten Patienten (n=39) und stabilisierte sich nach etwa 50 Monaten (s. Abb. 29). Das Überleben der primär bestrahlten Patienten war ab dem circa 60. Monat konstant auf einem niedrigen Niveau bei circa 22 Prozent.

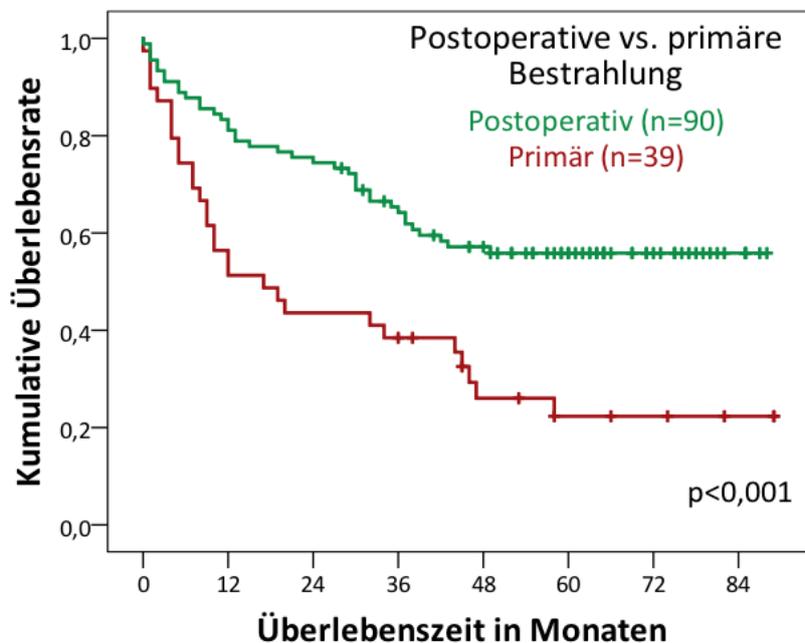


Abb. 29: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten, die postoperativ (n=90) als auch primär (n=39) bestrahlt wurden

Abb. 30 zeigt die Überlebenskurven von Patienten mit und ohne Neck dissection. Patienten, die einer Neck dissection unterzogen wurden, zeigten dabei bessere Überlebensraten als Patienten, bei denen keine Neck dissection durchgeführt wurde.

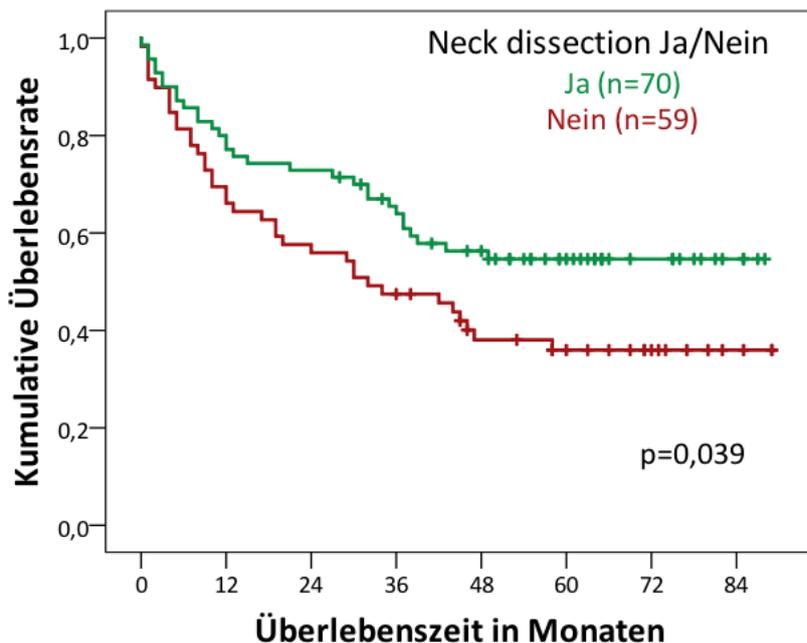


Abb. 30: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit Z.n. Neck dissection (n=70) als auch ohne Neck dissection (n=59)

In den ersten drei Beobachtungsjahren war die Überlebensrate der Patienten mit (n=41) und ohne Tracheostoma während der Bestrahlung (n=88) ähnlich (s. Abb. 31). Danach zeigten Patienten mit Tracheostoma eine etwas bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Tracheostoma.

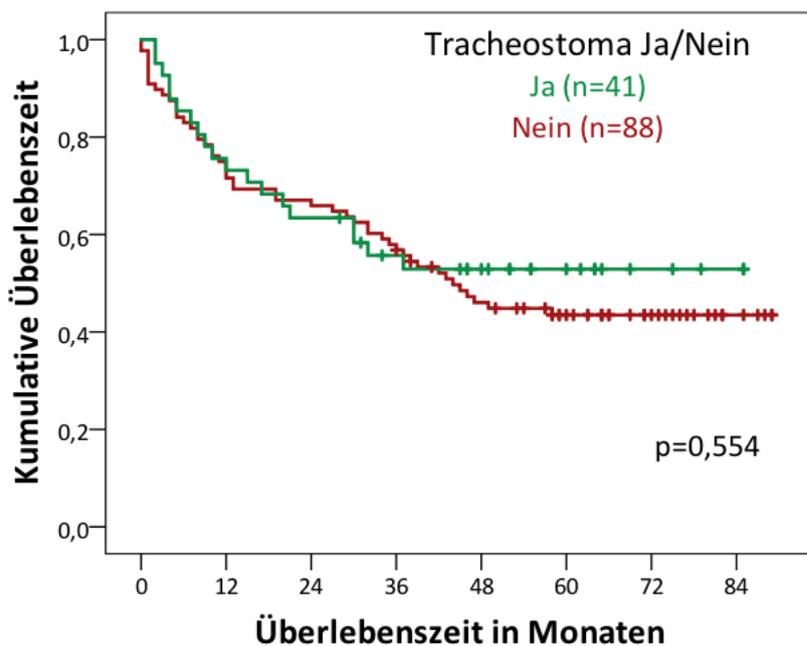


Abb. 31: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit (n=41) als auch ohne Tracheostoma (n=88) während der Bestrahlung

Im Vergleich der Überlebenskurven konventionell und akzeleriert bestrahlter Patienten zeigten sich ähnliche Überlebensraten (s. Abb. 32). In den ersten zwölf Monaten und ab Monat 48 wiesen konventionell bestrahlte Patienten leichte Nachteile bei der Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

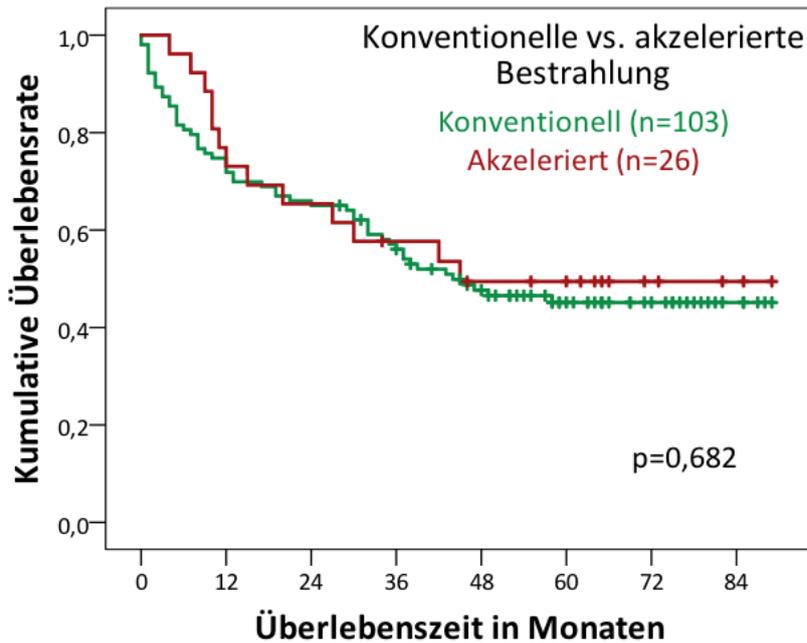


Abb. 32: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten, die konventionell (n=103) als auch akzeleriert (n=26) bestrahlt wurden

In Abb. 33 sind die Überlebenskurven dargestellt für unter- (<18,5 kg/m<sup>2</sup>, n=14), normalgewichtige (18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>, n=54), leicht (25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>, n=44) und stark adipöse Patienten (≥30 kg/m<sup>2</sup>, n=17). Die Kurven der normal- und übergewichtigen Patienten verliefen annähernd parallel und pendelten sich nach 48 Monaten bei einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 Prozent ein. Die Überlebensrate der untergewichtigen Patienten fiel in weniger als 36 Monaten auf unter 20 Prozent ab und lag damit deutlich niedriger als die der restlichen Patienten.

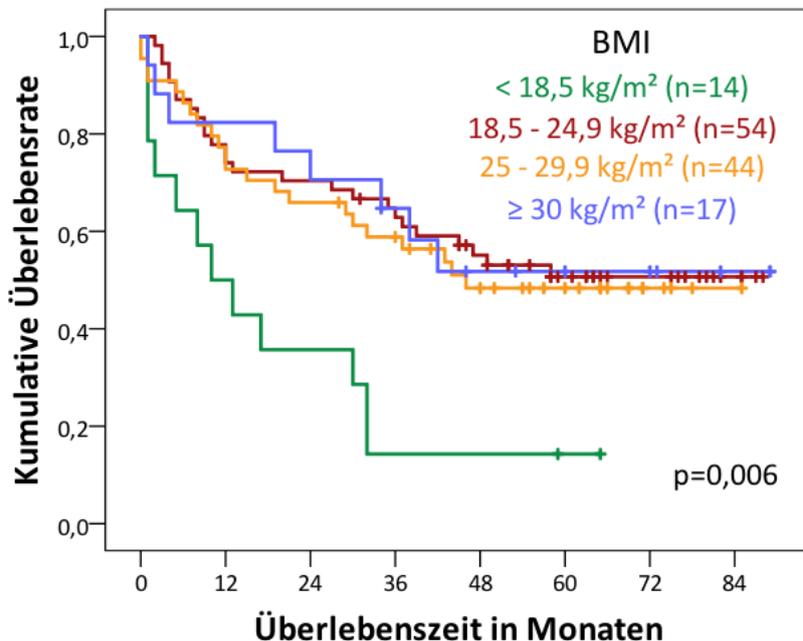


Abb. 33: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> (n=14), BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> (n=54), BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> (n=44) als auch ≥30 BMI kg/m<sup>2</sup> (n=17) zu Beginn der Bestrahlung

Die vier Überlebenskurven für die unterschiedlichen T-Stadien sind in Abb. 34 dargestellt. Bis Beginn des sechsten Beobachtungsmonats hatten Patienten mit Tumorstadium T2 die besten Überlebensrate. Von da an bis zum Ende des Beobachtungszeitraums hatten Patienten mit T0,

T1 oder unbekanntem Stadium die höchsten Überlebensraten und endeten bei einer Wahrscheinlichkeit von etwa 60 Prozent nach über 4 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Tumor im T2-Stadium fiel in den Monaten 6 bis 48 ab und stagnierte anschließend bei einer Überlebensrate von circa 55 Prozent. Stadien T3 und T4 zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum die schlechtesten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

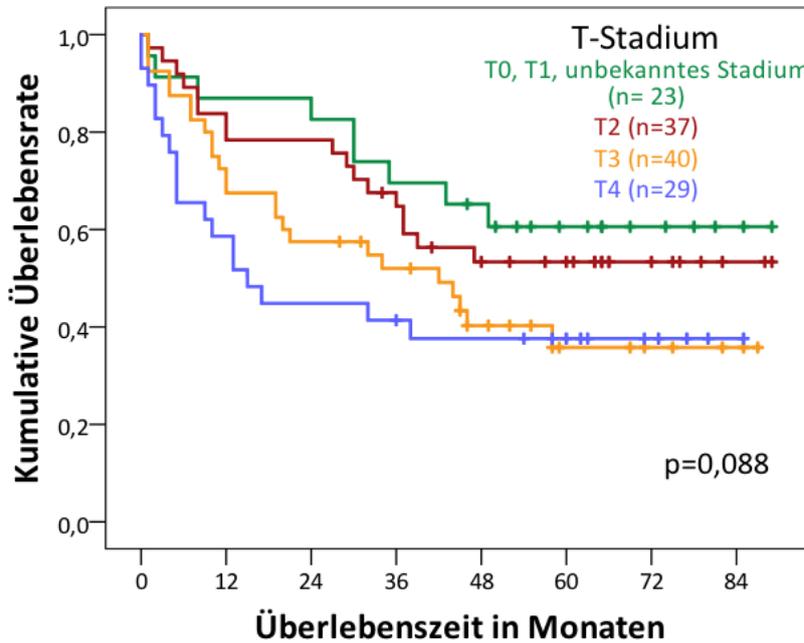


Abb. 34: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit Tumoren im T-Stadium T0, T1 oder unbekanntem Stadium (n=23), T2 (n=37), T3 (n=40) und T4 (n=29)

In Abb. 35 sind die Überlebenskurven für die Lymphknotenstadien N0 bis N3 dargestellt. Die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit war für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0, n=42) am besten und wurde gefolgt von Stadien N1 (n=23) und N2 (n=57). Die schlechteste Überlebensrate zeigten Patienten mit Lymphknotenstadium N3 mit nur 30 Prozent nach 30 Monaten.

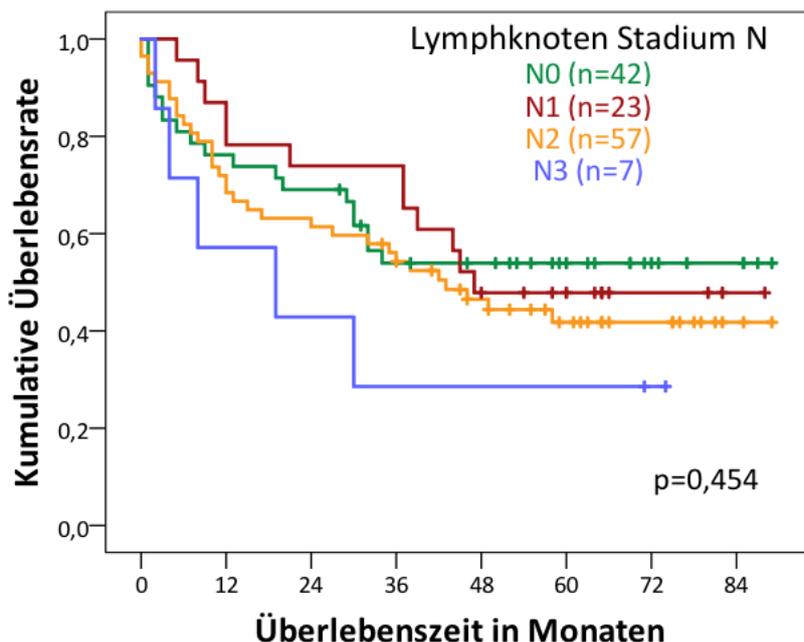


Abb. 35: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit Lymphknotenstatus N0 (n=42), N1 (n=23), N2 (n=57) und N3 (n=7)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für AJCC Stadien 1 und 2 fiel innerhalb der ersten 30 Monate auf 60 Prozent ab und blieb danach konstant (s. Abb. 36). Die Kurve der Patienten im AJCC Stadium 3 zeigte, dass diese Patienten in den Monaten 3 bis 19 und von 29 bis 37 die beste Überlebensrate im Vergleich zu den anderen AJCC Stadien hatten. Ab Monat 47 stagnierte sie und bildete die zweitbeste langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit AJCC Stadium 4a waren langfristig ähnlich gut wie die des Stadiums 3. Patienten mit AJCC Stadien 4b und 4c zeigten die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit aller Gruppen ab dem vierten Beobachtungsmonat. Nach zehn Monaten hatten sie nur noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 Prozent.

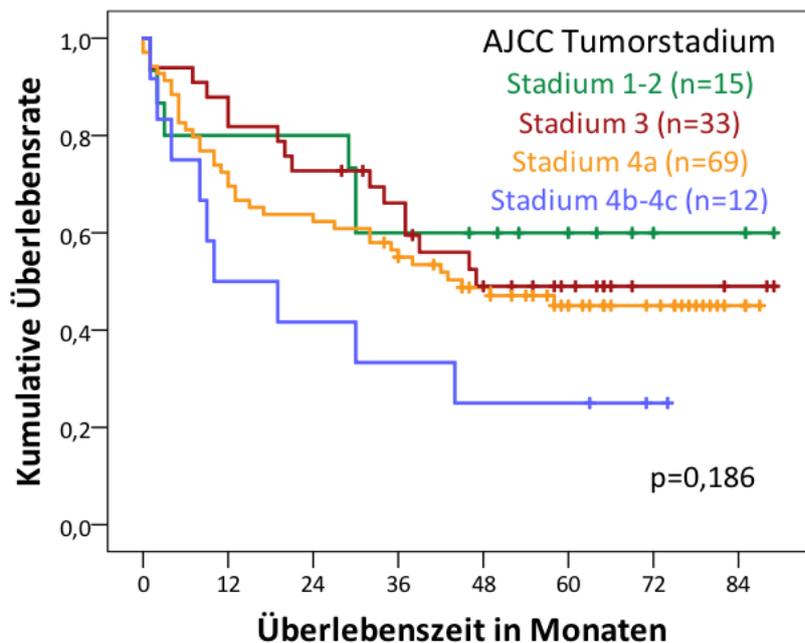


Abb. 36: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit AJCC Stadium 1 bis 2 (n=15), 3 (n=33), 4a (n=69) und 4b bis 4c (n=12)

In Abb. 37 sind die Überlebenskurven der Patienten mit Primärtumor im Nasopharynx (n=18), Oropharynx (n=37), in der Mundhöhle (n=31), im Larynx (n=13) und sonstiger Lokalisation (n=30) dargestellt. Nach dem zwanzigsten Beobachtungsmonat ergaben sich für Primärtumoren des Nasopharynx die höchsten Überlebensraten. Es folgten Überlebensraten für Larynx, Oropharynx und Mundhöhle. Die schlechteste Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich für Patienten mit „Sonstiger Tumorlokalisation“.

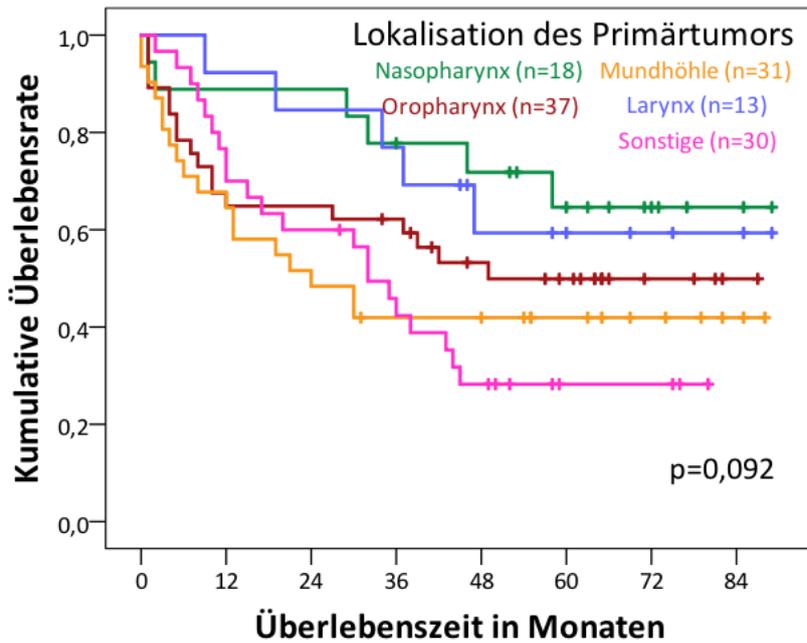


Abb. 37: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit Lokalisation des Primärtumors in Nasopharynx (n=18), Oropharynx (n=37), Mundhöhle (n=31), Larynx (n=13) und sonstiger Lokalisation (n=30)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Plattenepithelkarzinom war während des gesamten Beobachtungszeitraums besser als für Patienten mit Plattenepithelkarzinom (s. Abb. 38).

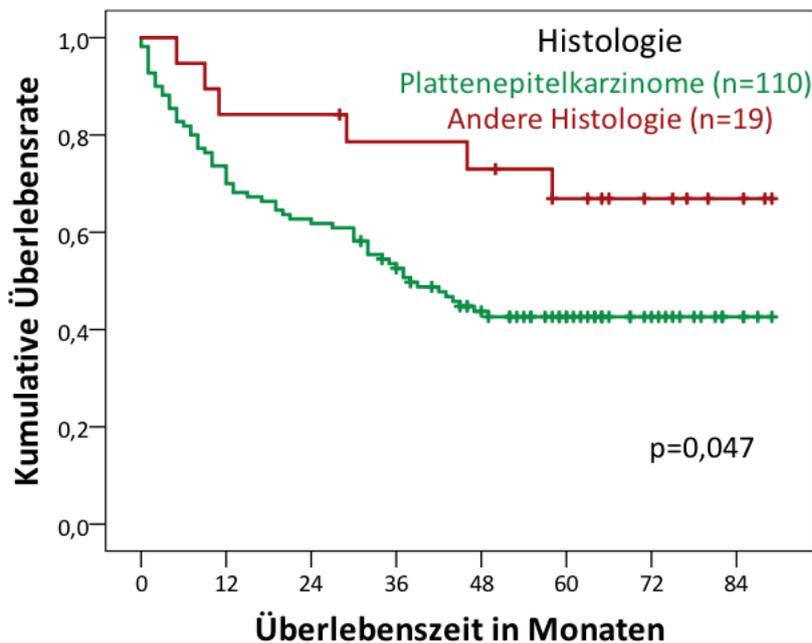


Abb. 38: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (n=110) als und Histologien (n=19)

Die Überlebensraten der Patienten mit unterschiedlich differenzierten Tumoren zeigten nur geringe Unterschiede (s. Abb. 39). Patienten mit G1 und G2 Tumoren wiesen im gesamten Zeitraum die höheren Überlebenswahrscheinlichkeiten auf.

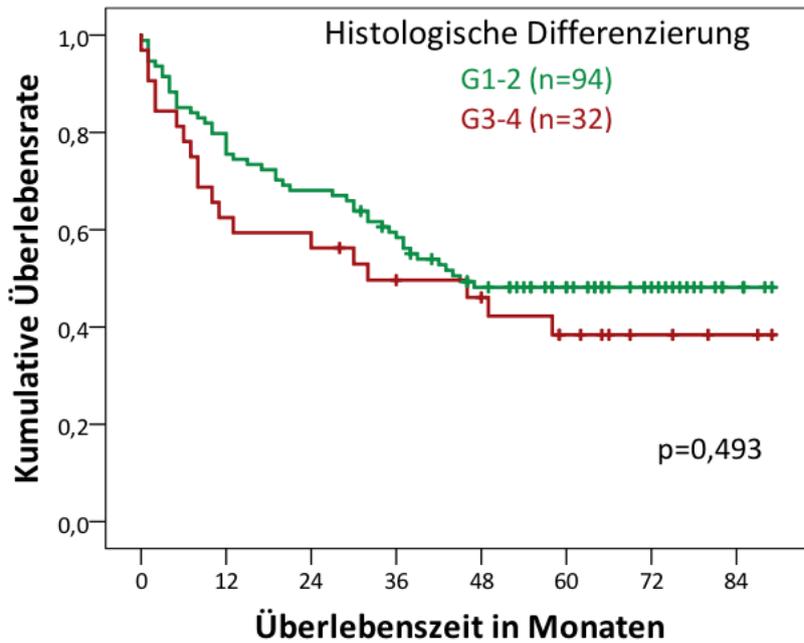


Abb. 39: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit histologischer Differenzierung G1 bis G2 (n=94) und G3 bis G4 (n=32)

Männliche Patienten wiesen in den Monaten 0 und 43 bessere Überlebensraten auf als weibliche Patientinnen. Anschließend war die Überlebenswahrscheinlichkeit in der weiblichen Kohorte besser (s. Abb. 40).

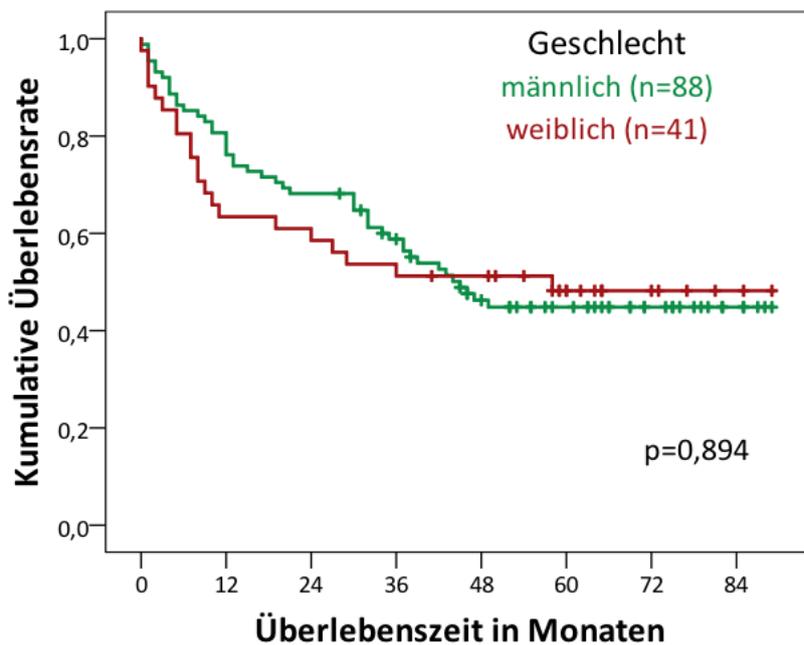


Abb. 40: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit männlichem (n=88) und weiblichem Geschlecht (n=41)

Patienten mit bekanntem Nikotinabusus zeigten schlechtere Überlebensraten als Nichtraucher (s. Abb. 41). Die Wahrscheinlichkeit für einen Raucher zu Beginn von Monat 48 und darüber hinaus noch zu leben, lag bei circa 43 Prozent. Nichtraucher hatten in Monat 48 eine Überlebensrate von über 53 Prozent, die bis Monat 58 auf 49 Prozent abfiel.

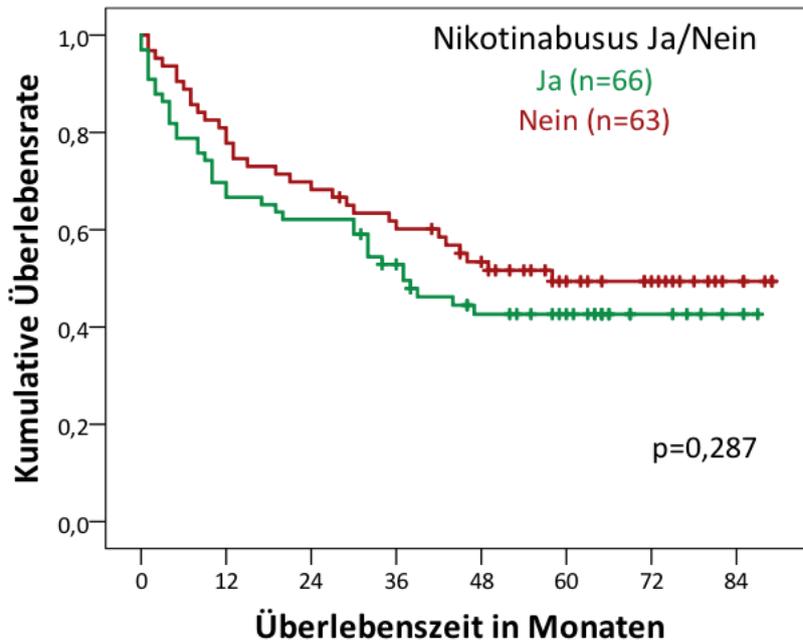


Abb. 41: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit bekanntem Nikotinabusus (n=66) als auch ohne Nikotinabusus (n=63)

In der graphischen Darstellung des Überlebens aller Patienten mit und ohne Komorbiditäten zeigte sich ein leichter Überlebensvorteil für Patienten mit Komorbiditäten (s. Abb. 42).

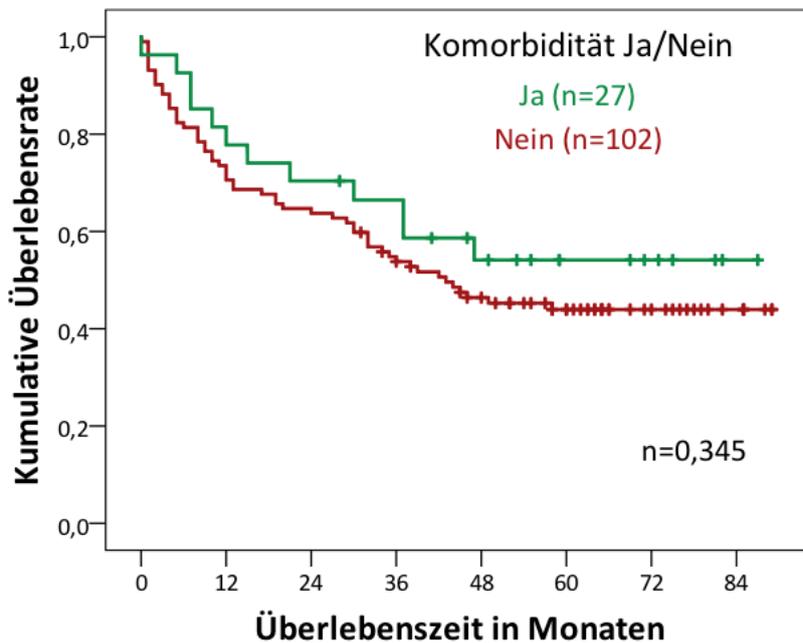


Abb. 42: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit Komorbidität (n=27) als auch ohne Komorbidität (n=102)

In Abb. 43 wird gezeigt, dass die Überlebensrate für Patienten mit bekanntem Alkoholabusus deutlich schneller abfällt als für Patienten ohne Alkoholabusus ( $p < 0,001$ ). Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag zu Beginn von Monat 45 für Patienten mit Alkoholabusus bei circa 25 Prozent. Die niedrigste Überlebensrate, die für Patienten ohne Alkoholabusus beobachtet wurde, lag zwischen 56 und 57 Prozent nach 58 Monaten.

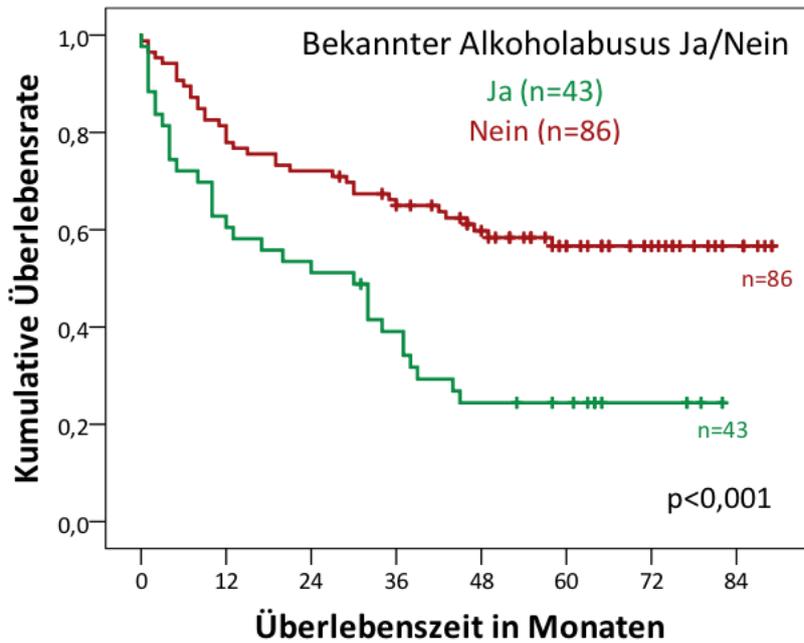


Abb. 43: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit bekanntem Alkoholabusus (n=43) als auch ohne Alkoholabusus (n=86)

Die Überlebenschancen von Patienten, die während der Bestrahlung eine PEG-Sonde einlegen hatten, war im Vergleich mit Patienten ohne PEG-Sonde deutlich geringer (s. Abb. 44,  $p < 0,001$ ). Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass die Überlebenschancen dabei auch für die Anlagezeitpunkte der PEG-Sonde variierte (s. Abb. 45). Das beste Langzeitüberleben der PEG-Träger hatten dabei jene Patienten, die infolge einer Operation eine PEG-Sonde gelegt bekamen. Auch Patienten mit PEG-Anlage aus therapeutischen Gründen wiesen bessere Überlebensraten auf als Patienten, die prophylaktisch eine PEG gelegt bekamen ( $p < 0,001$ ).

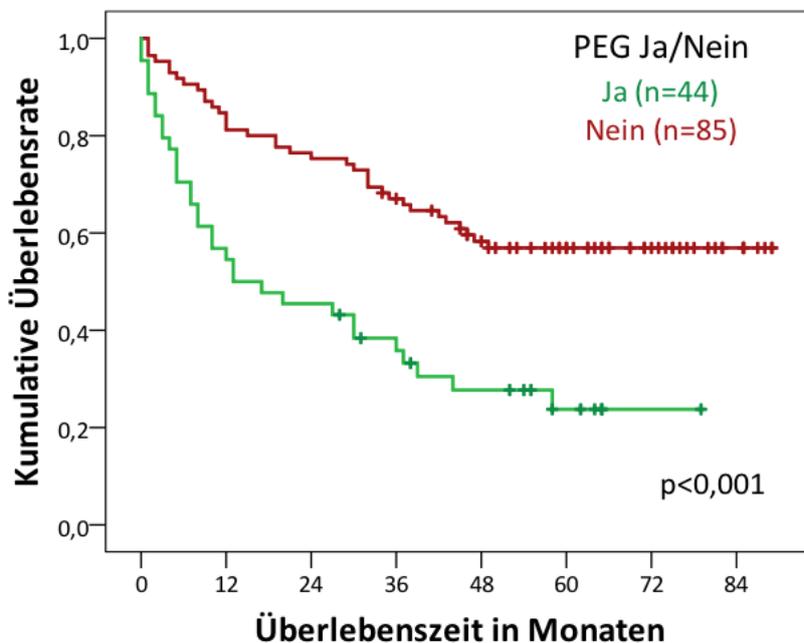


Abb. 44: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit PEG (n=44) und ohne PEG (n=85) während der Bestrahlung

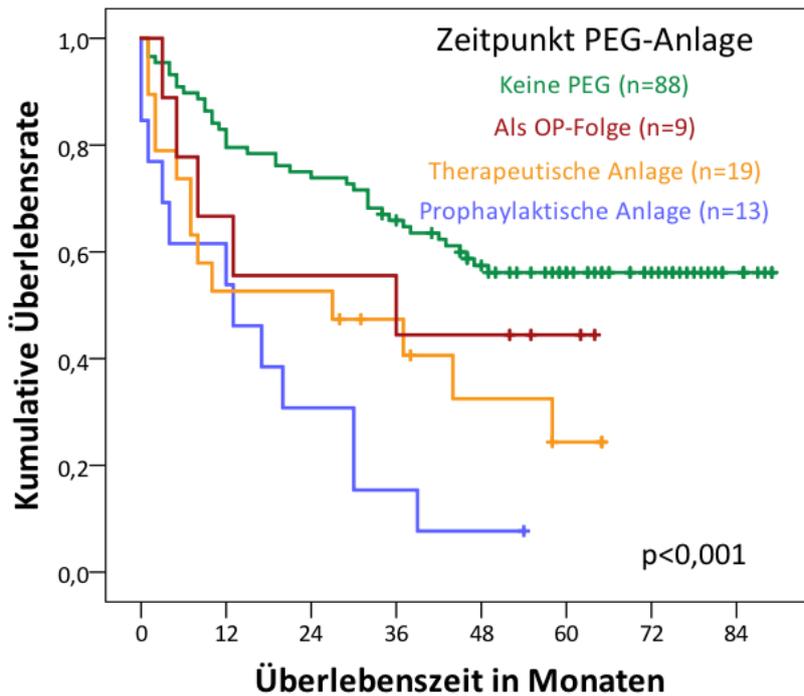


Abb. 45: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten ohne PEG (n=85), mit PEG-Anlage als Op-Folge (n=10), mit PEG-Anlage aus therapeutischen Gründen (n=21) und mit prophylaktischer PEG-Anlage (n=13)

Auch bei der Betrachtung von Patienten mit künstlicher Ernährung über mehr als 5 Tage während des Behandlungszeitraums zeigte sich eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei Patienten, die nicht auf künstliche Ernährung angewiesen waren (s. Abb. 46).

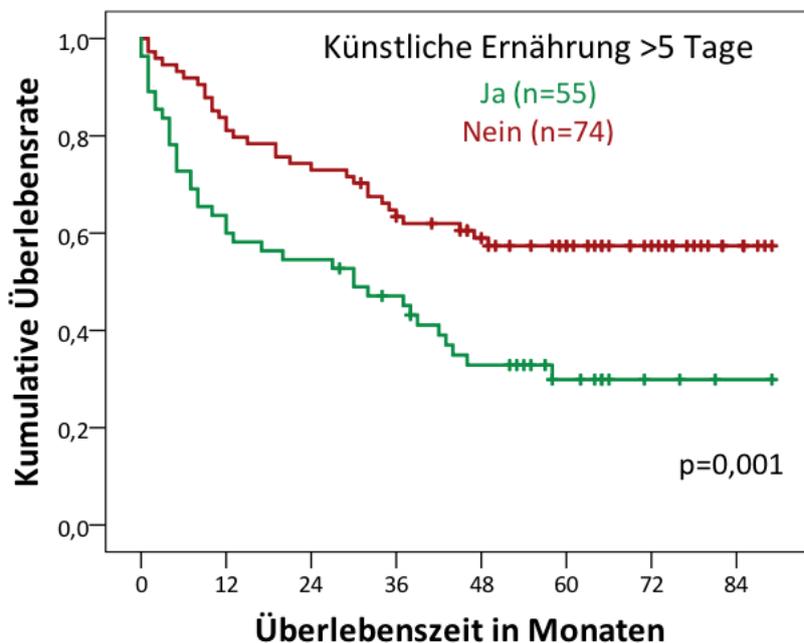


Abb. 46: Produkt-Limit-Schätzer für das Überleben der Patienten mit (n=55) und ohne (n=74) künstliche Ernährung über mehr als 5 Tage während der Bestrahlung

### **3.4 Ergebnisse der statistischen Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden fünf Endpunkte gewählt. Angaben zu den Endpunkten machten die Patienten bei der Beantwortung der Fragebögen.

Die gewählten Endpunkte „Dysphagie“, „PEG-Abhängigkeit“, „Kauschwierigkeiten“, „Mundtrockenheit“ und „Gewichtsverlust“ wurden mit patientenbezogenen Daten, Tumorcharakteristika, Therapieregimen und Bestrahlungsdosen definierter Risikoorgane auf Zusammenhänge untersucht.

#### **3.4.1 Ergebnisse der univariaten Analyse**

Es wurden univariate, binär logistische Regressionen für die 5 Endpunkte durchgeführt. Die folgenden Tabellen präsentieren die signifikanten Ergebnisse dieser Analysen mit Signifikanzwerten, Odds Ratio und 95 Prozent-Konfidenzintervallen.

##### **3.4.1.1 Univariate Analyse Endpunkt Dysphagie Grad 2 - 4**

Die Ergebnisse der univariaten Analyse des Endpunktes „Dysphagie“ waren in Bezug auf patientenbezogene Daten und Tumorcharakteristika nicht signifikant. Bei den Bestrahlungsdosen der Risikoorgane waren für „Pharynx“, „Larynx“, „Nasopharynx“, „Ösophagus“, „Parotiden“, „Glandulae submandibulares“, „Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx“, „Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Oropharynx“, „M. constrictor pharyngis medius und inferior“ sowie „M. cricopharyngeus“ keine Werte signifikant.

| Dosiswerte unabhängiger Variablen mit Endpunkt "Dysphagie" | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| IMRT ja/nein   | <b>0,036</b>    | 6,154      | 1,125                             | 33,671      |
| Zeitpunkt der PEG Anlage                                   | <b>0,027</b>    | 2,147      | 1,091                             | 4,227       |
| Mundhöhle Durchschnittsdosis                               | <b>0,03</b>     | 1,072      | 1,007                             | 1,142       |
| Mundhöhle V40 in %   | <b>0,021</b>    | 1,043      | 1,006                             | 1,081       |
| Mundhöhle V40 in mL  | <b>0,046</b>    | 1,028      | 1,001                             | 1,056       |
| Mundhöhle V45 in %   | <b>0,023</b>    | 1,038      | 1,005                             | 1,072       |
| Mundhöhle V45 in mL  | <b>0,043</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,055       |
| Mundhöhle V50 in %   | <b>0,03</b>     | 1,031      | 1,003                             | 1,059       |
| Mundhöhle V55 in %   | <b>0,041</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,053       |
| Mundhöhle V60 in %   | <b>0,013</b>    | 1,04       | 1,008                             | 1,073       |
| Mundhöhle V60 in mL  | <b>0,015</b>    | 1,044      | 1,009                             | 1,081       |
| Mundhöhle V65 in mL  | <b>0,044</b>    | 1,1        | 1,003                             | 1,206       |
| Gingivaschleimhaut gesamt Durchschnittsdosis               | <b>0,005</b>    | 1,09       | 1,026                             | 1,159       |
| Gingivaschleimhaut gesamt V40 in %                         | <b>0,042</b>    | 1,025      | 1,001                             | 1,049       |
| M. constrictor pharyngis superior V45 in %                 | <b>0,047</b>    | 1,017      | 1                                 | 1,033       |
| Gingivaschleimhaut oben Durchschnittsdosis                 | <b>0,046</b>    | 1,047      | 1,001                             | 1,095       |
| Gingivaschleimhaut unten Durchschnittsdosis                | <b>0,003</b>    | 1,076      | 1,025                             | 1,129       |
| Gingivaschleimhaut unten V40 in %                          | <b>0,011</b>    | 1,028      | 1,006                             | 1,05        |
| Gingivaschleimhaut unten V45 in %                          | <b>0,009</b>    | 1,029      | 1,007                             | 1,052       |
| Gingivaschleimhaut unten V50 in %                          | <b>0,008</b>    | 1,033      | 1,008                             | 1,059       |
| Gingivaschleimhaut unten V55 in %                          | <b>0,014</b>    | 1,036      | 1,007                             | 1,065       |
| Gingivaschleimhaut unten V60 in %                          | <b>0,023</b>    | 1,04       | 1,006                             | 1,076       |

**Tabelle 18: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression für den Endpunkt „Dysphagie“**

Bei den verschiedenen Therapieregimen zeigten sich signifikante Ergebnisse für die IMRT und für den Zeitpunkt der PEG-Anlage.

Bei der Analyse der Bestrahlungsdosen der „Mundhöhle“ wurden signifikante Ergebnisse für die Durchschnittsdosis und V40 bis V65 in Prozent gefunden (s. Tabelle 18). Die signifikanten Ergebnisse werden graphisch dargestellt in Abb. 47 bis Abb. 52. Die Wahrscheinlichkeit an Dysphagie als Spätfolge zu erleiden ist dargestellt in Abhängigkeit des Organanteils in Prozent oder Milliliter, welcher mit einer definierten Dosis bestrahlt wurde. Durch die Punktmarkierungen „Patientendaten“ werden Werte der Patienten ohne Dysphagie (0=kein Ereignis) und der Patienten mit Dysphagie (1=Ereignis Dysphagie) abgebildet.

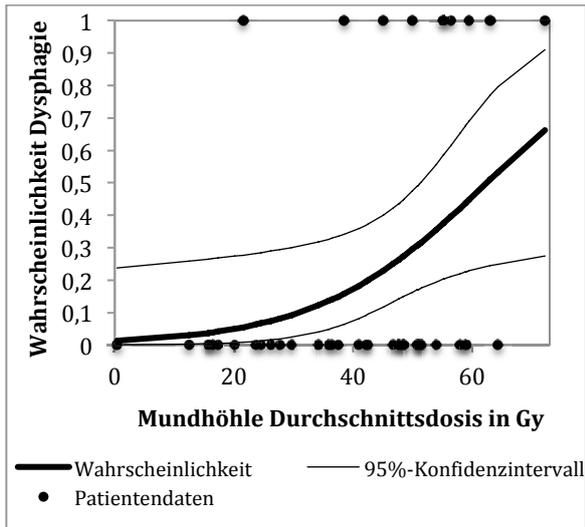


Abb. 47

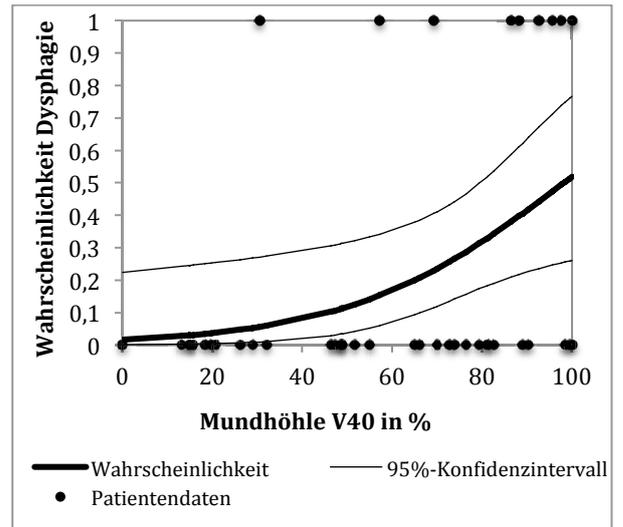


Abb. 48

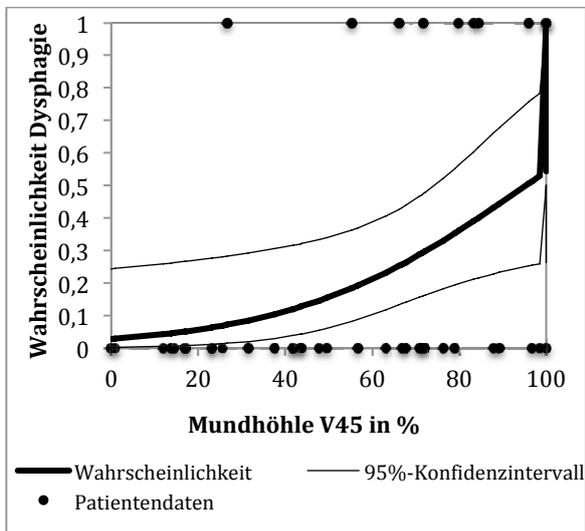


Abb. 49

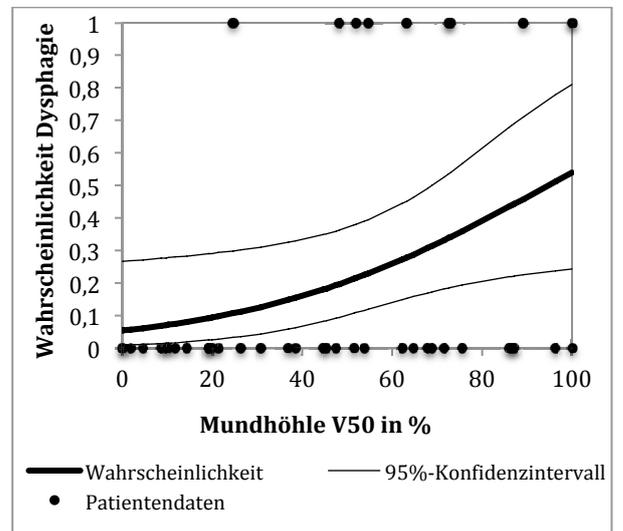


Abb. 50

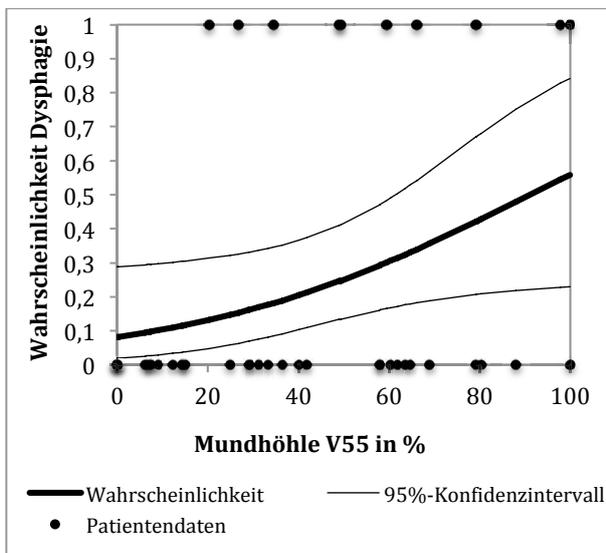


Abb. 51

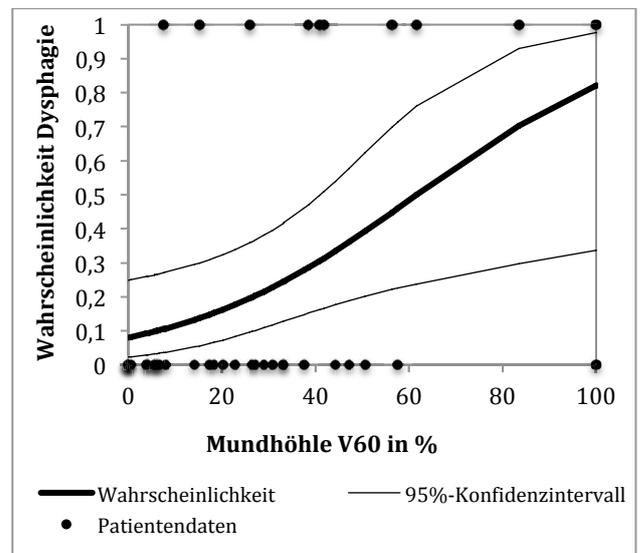


Abb. 52

In der univariaten Analyse der unteren Gingivaschleimhaut waren Durchschnittsdosis und V40 bis V60 in Prozent signifikant. Abb. 53 bis Abb. 58 zeigen die graphische Auswertung dieser Analyse.

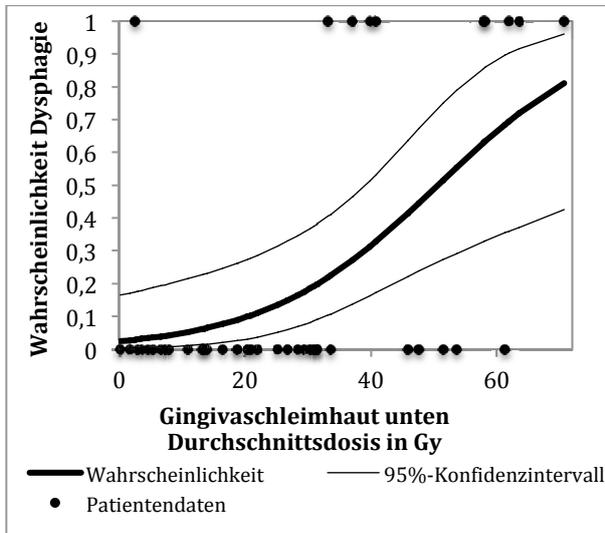


Abb. 53

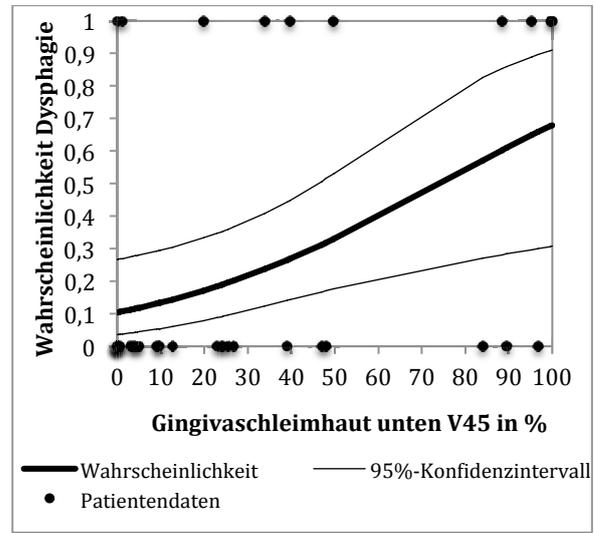


Abb. 55

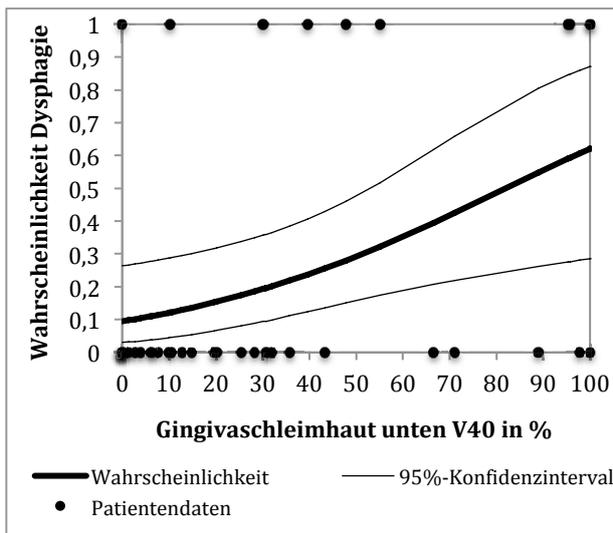


Abb. 54

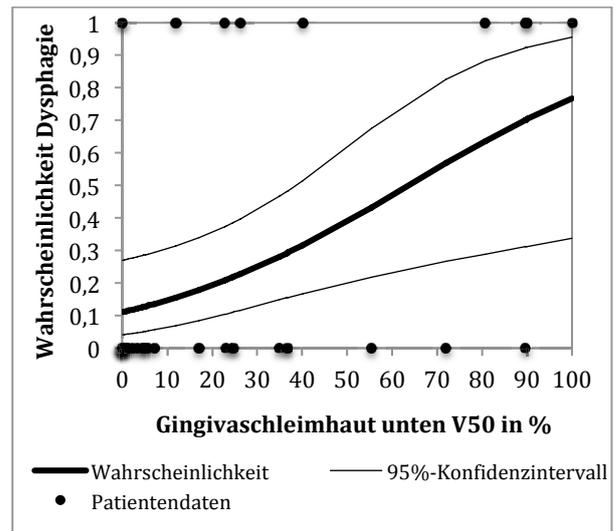


Abb. 56

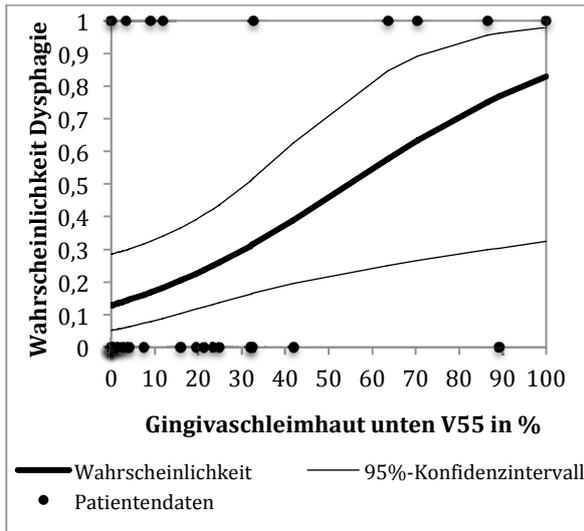


Abb. 57

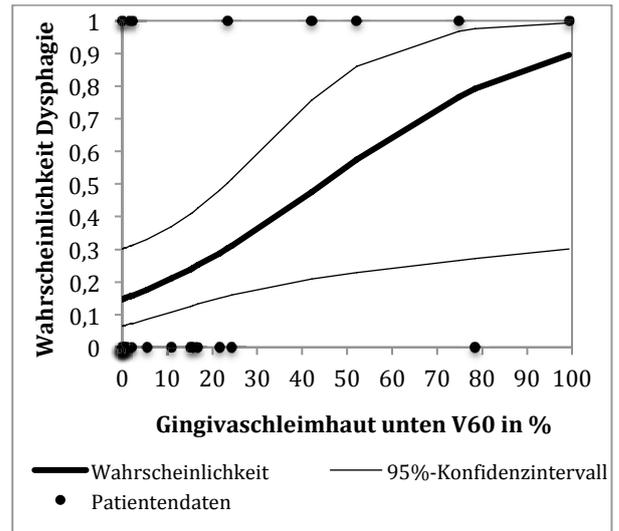


Abb. 58

Es zeigte sich eine Signifikanz für die Durchschnittsdosis der oberen Gingivaschleimhaut (s. Abb. 59).

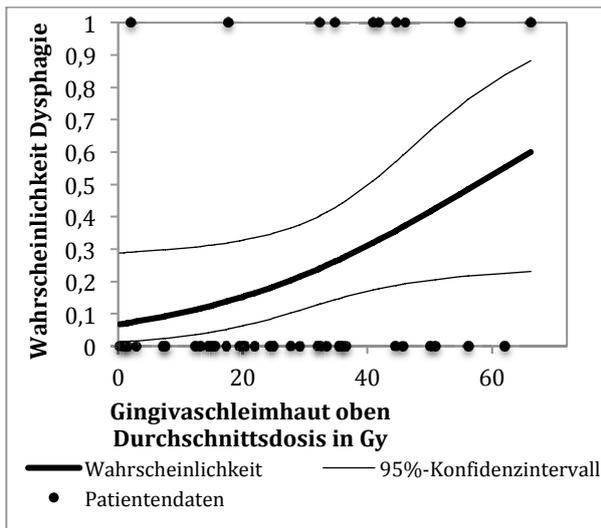


Abb. 59

Für die Auswertung der gesamten Gingivaschleimhaut waren Durchschnittsbestrahlungsdosis und V40 bis V60 in Prozent signifikant. Die graphische Darstellung zeigen Abb. 60 bis Abb. 61.

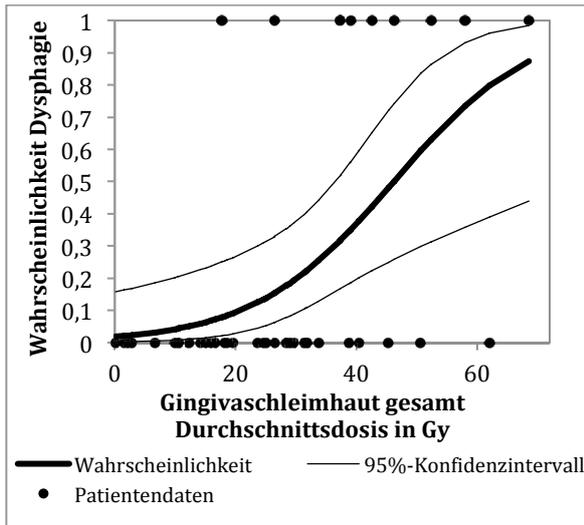


Abb. 60

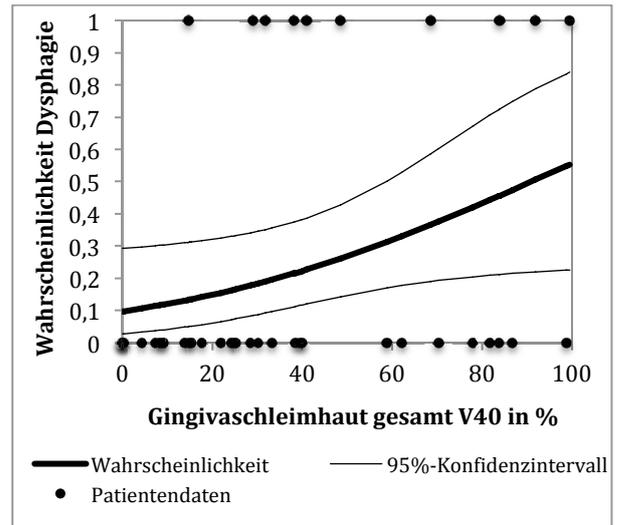


Abb. 61

Bei der univariaten Auswertung der Bestrahlungsdosen des „M. constrictor pharyngis superior“ für den Endpunkt „Dysphagie“ ergab sich ein signifikanter Wert für V45 in Prozent (s. Abb. 62).

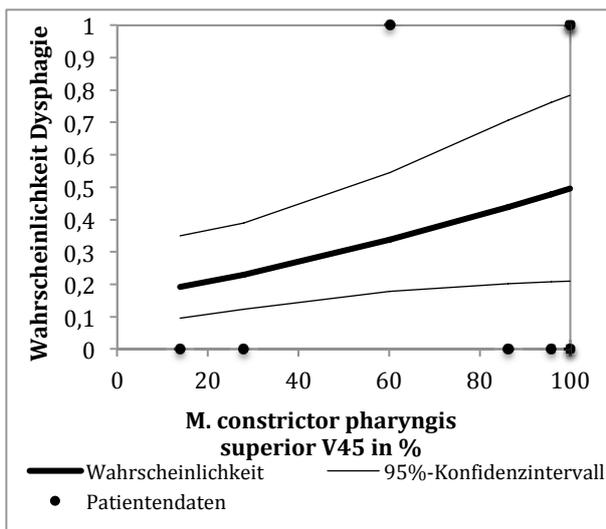


Abb. 62

### 3.4.1.2 Univariate Analyse Endpunkt PEG-Abhängigkeit

| Dosiswerte unabhängiger Variablen mit Endpunkt "PEG-Abhängigkeit" | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Mundhöhle V55 in ml   | <b>0,047</b>    | 1,064      | 1,001                             | 1,131       |
| Mundhöhle V60 in %  | <b>0,015</b>    | 1,065      | 1,012                             | 1,121       |
| Mundhöhle V65 in ml   | <b>0,038</b>    | 1,132      | 1,007                             | 1,272       |
| Gingivaschleimhaut oben V50 in %                                  | <b>0,042</b>    | 1,04       | 1,001                             | 1,08        |
| Gingivaschleimhaut oben V55 in %                                  | <b>0,032</b>    | 1,043      | 1,004                             | 1,085       |
| Gingivaschleimhaut oben V60 in %                                  | <b>0,035</b>    | 1,045      | 1,003                             | 1,088       |
| Gingivaschleimhaut unten V40 in %                                 | <b>0,043</b>    | 1,047      | 1,001                             | 1,095       |
| Gingivaschleimhaut unten V45 in %                                 | <b>0,032</b>    | 1,049      | 1,004                             | 1,095       |
| Gingivaschleimhaut unten V50 in %                                 | <b>0,022</b>    | 1,054      | 1,008                             | 1,103       |
| Gingivaschleimhaut unten V55 in %                                 | <b>0,012</b>    | 1,06       | 1,013                             | 1,109       |
| Gingivaschleimhaut unten V55 in ml                                | <b>0,032</b>    | 1,595      | 1,042                             | 2,442       |
| Gingivaschleimhaut unten V60 in %                                 | <b>0,009</b>    | 1,065      | 1,016                             | 1,116       |
| Gingivaschleimhaut unten V60 in ml                                | <b>0,022</b>    | 1,619      | 1,072                             | 2,444       |
| Gingivaschleimhaut gesamt Durchschnittsdosis                      | <b>0,035</b>    | 1,105      | 1,007                             | 1,213       |
| Gingivaschleimhaut gesamt V50 in %                                | <b>0,039</b>    | 1,05       | 1,003                             | 1,099       |
| Gingivaschleimhaut gesamt V60 in %                                | <b>0,016</b>    | 1,055      | 1,01                              | 1,101       |
| Gingivaschleimhaut gesamt V65 in %                                | <b>0,032</b>    | 1,075      | 1,006                             | 1,149       |

**Tabelle 19: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression für den Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“**

Wie in Tabelle 19 zu erkennen wiesen in der univariaten, binär logistischen Analyse des Endpunktes „PEG-Abhängigkeit“ Bestrahlungsdosen der Risikoorgane „Mundhöhle“, „Gingivaschleimhaut oben, unten und gesamt“ signifikante Werte auf. Für patientenbezogene Daten, Tumorcharakteristika, Therapieregime sowie Bestrahlungsdosen von „Pharynx“, „Larynx“, „Nasopharynx“, „Ösophagus“, „Parotiden“, „Glandulae submandibulares“, „Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx“, „Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Oropharynx“, „M. constrictor pharynxgis superior, medius und inferior“ und „M. cricopharyngeus“ wurden keine signifikanten Werte gefunden.

Für den Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ der Bestrahlungsdosen des Organs „Mundhöhle“ waren V55 in Milliliter, V60 in Prozent und V65 in Milliliter signifikant. In Abb. 63 bis Abb. 65 sind die dazugehörige Graphen dargestellt.

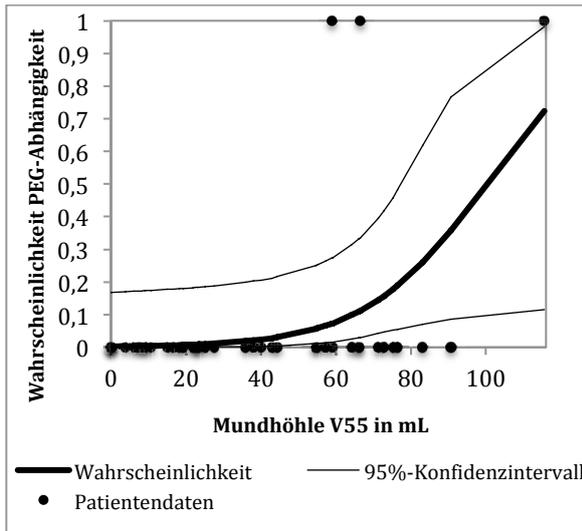


Abb. 63

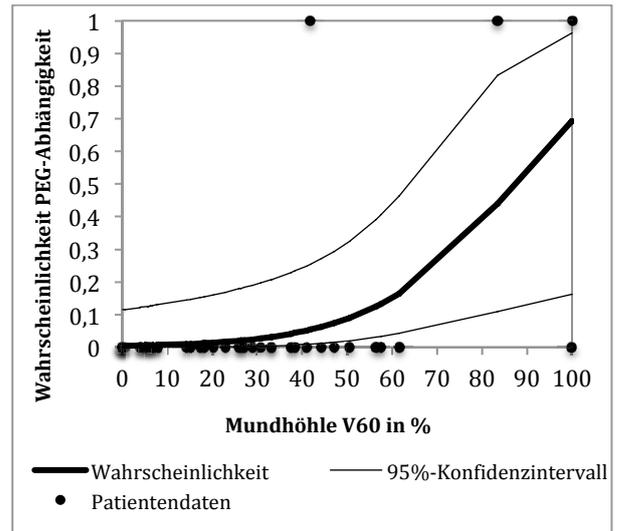


Abb. 64

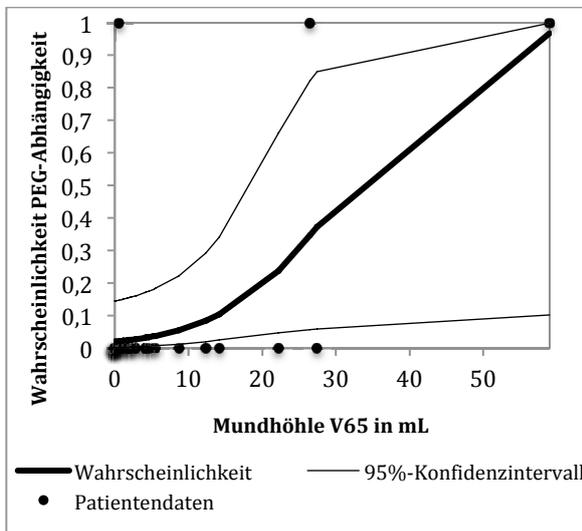


Abb. 65

Bei den Bestrahlungsdosen des Risikoorgans „Gingivaschleimhaut oben“ waren V50, V55 und V60 in Prozent signifikant. Die graphische Auswertung liegt in Abb. 66 bis Abb. 68 vor.

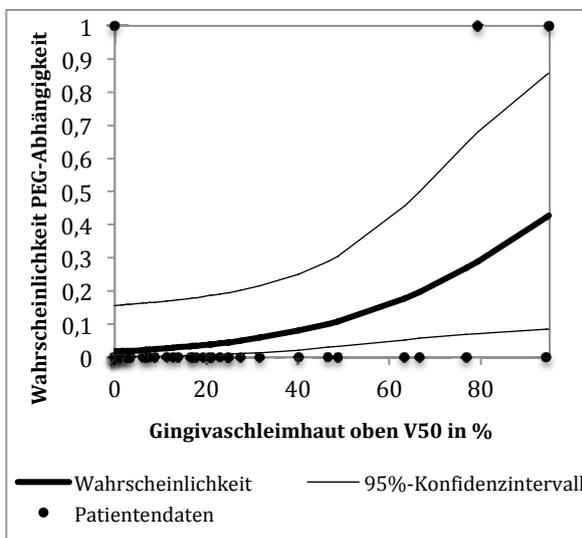


Abb. 66

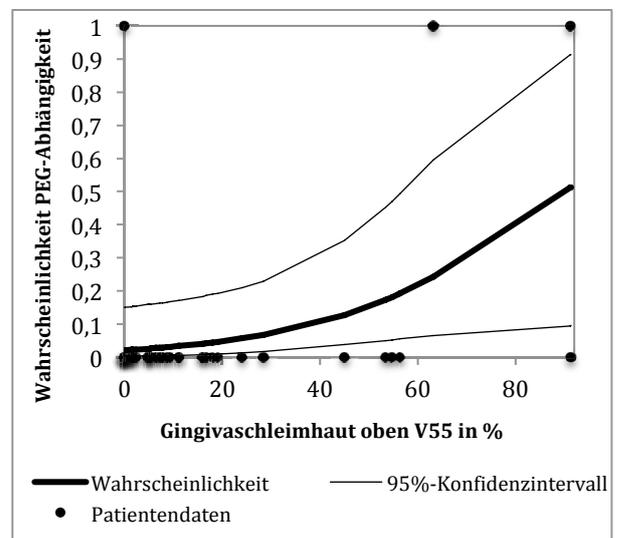


Abb. 67

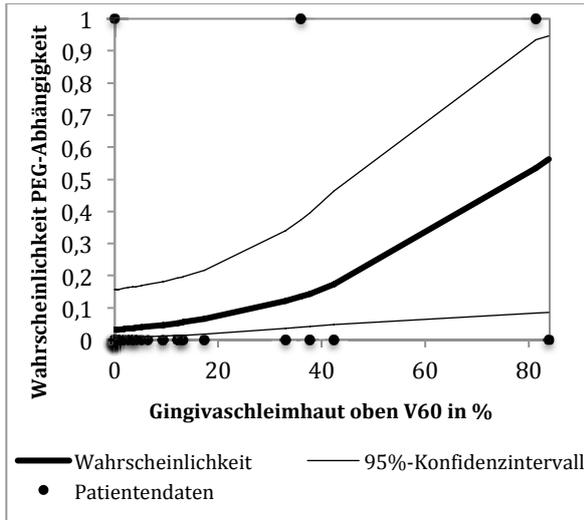


Abb. 68

Bei den Bestrahlungsdosen des Risikoorgans „Gingivaschleimhaut unten“ zeigten sich signifikante Werte für V40 bis V60 in Prozent und V55 und V60 in Milliliter. In Abb. 69 bis Abb. 75 ist die graphische Auswertung dieser signifikanten Werte dargestellt.

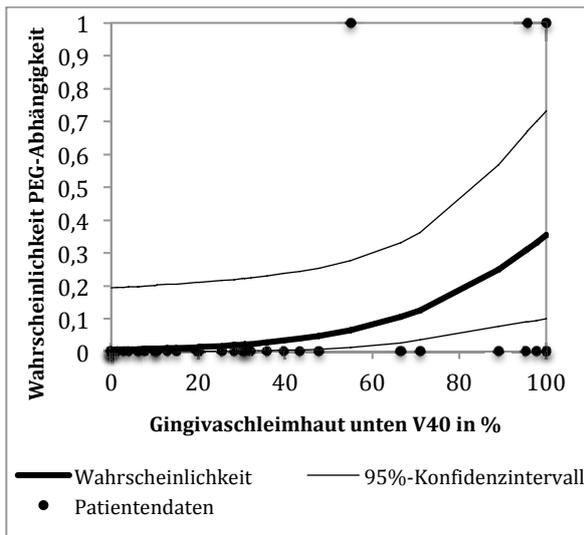


Abb. 69

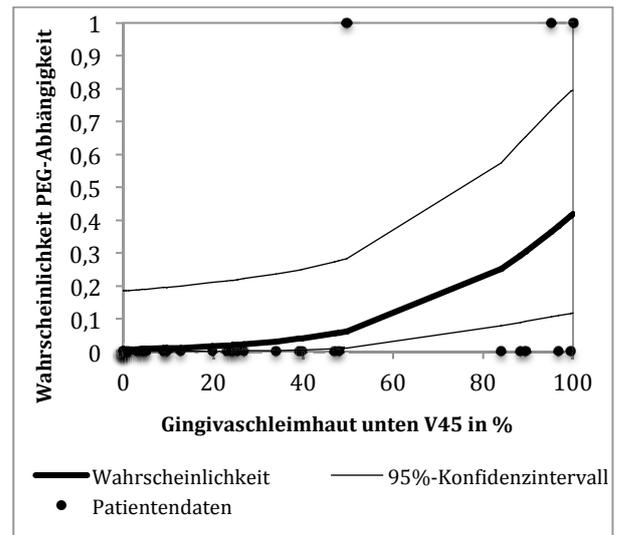


Abb. 70

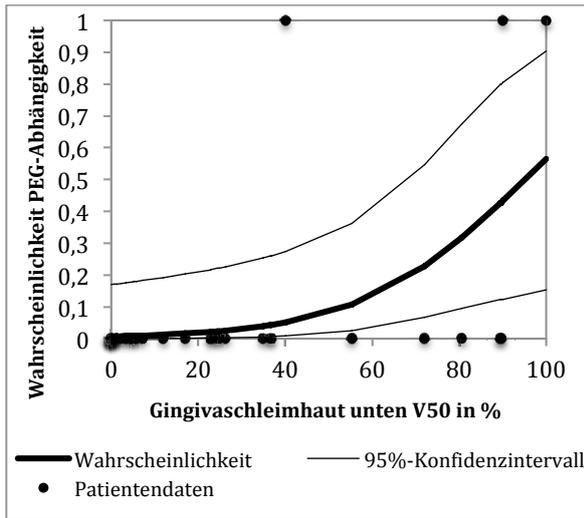


Abb. 71

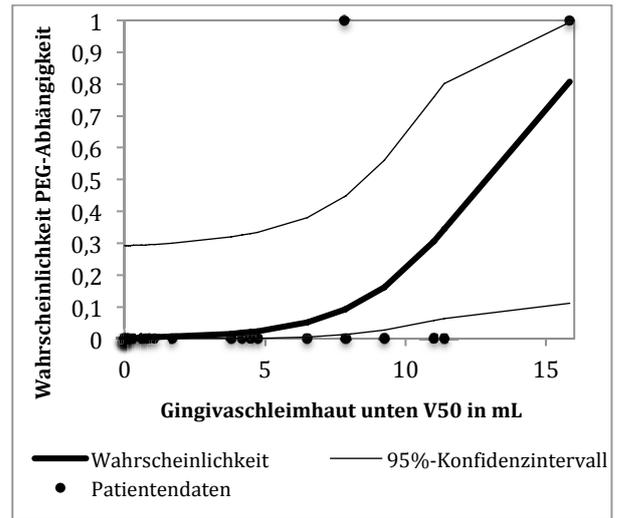


Abb. 72

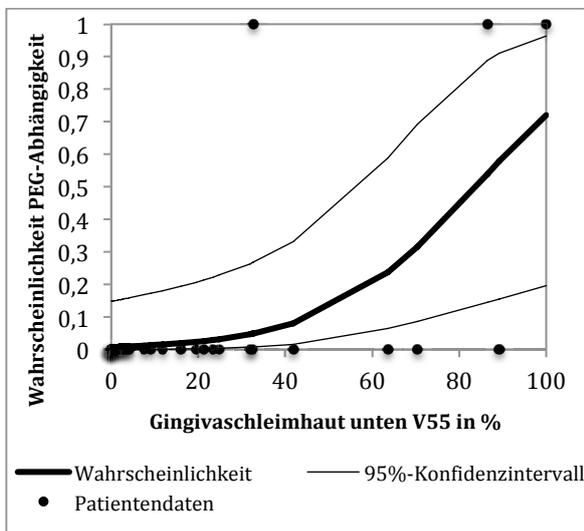


Abb. 73

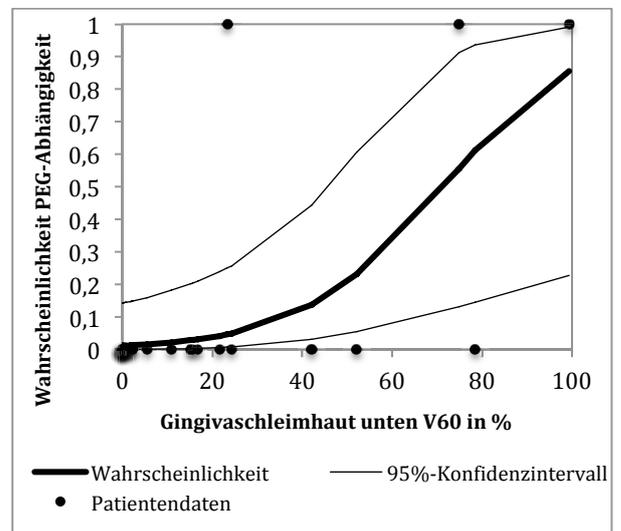


Abb. 74

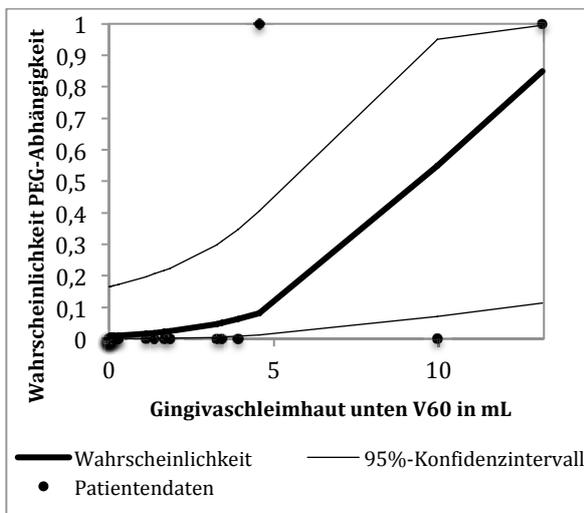


Abb. 75

Bei der univariaten Analyse der Bestrahlungsdosen von „Gingivaschleimhaut gesamt“ und Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ waren Durchschnittsdosis, V50, V60 und V65 in Prozent signifikant (s. Abb. 76 bis Abb. 79).

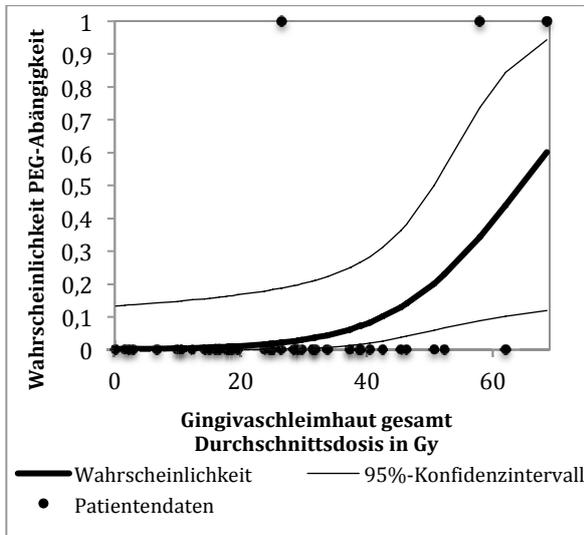


Abb. 76

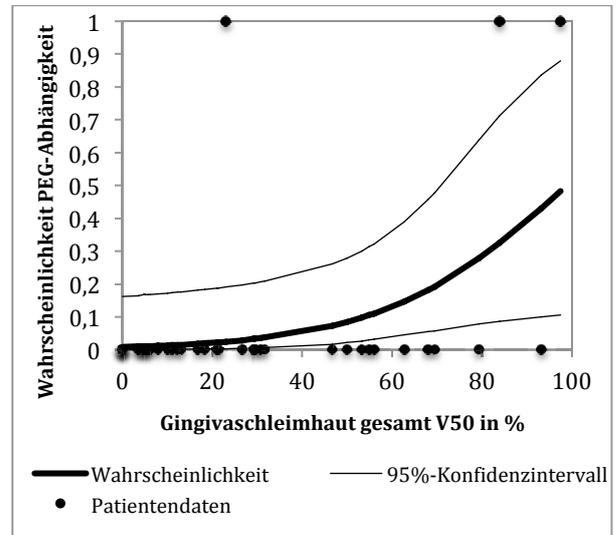


Abb. 77

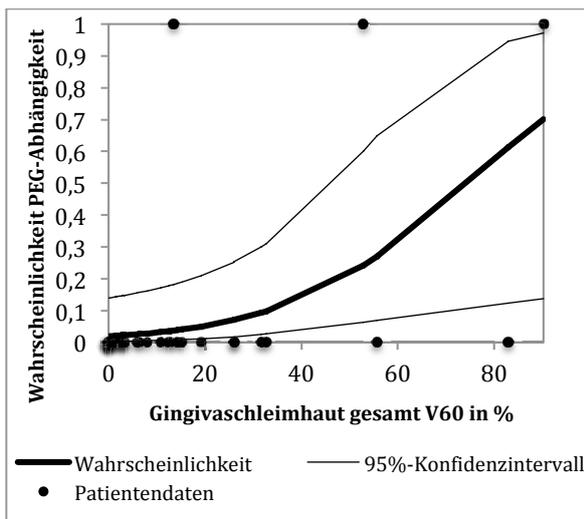


Abb. 78

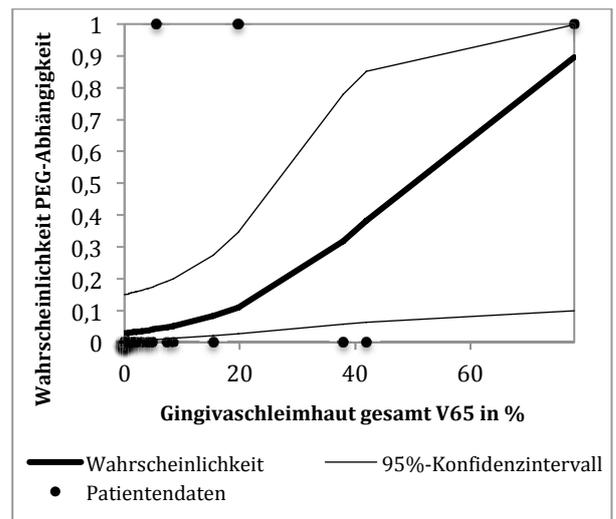


Abb. 79

### 3.4.1.3 Univariate Analyse Kauschwierigkeiten Grad 3

| Dosiswerte unabhängiger Variablen mit Endpunkt "Kauschwierigkeiten" | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Tracheostoma Ja/Nein  | <b>0,035</b>    | 11,364     | 1,184                             | 109,02      |
| Zeitpunkt der PEG Anlage  | <b>0,007</b>    | 3,124      | 1,357                             | 7,192       |
| Mundhöhle V50 in %  | <b>0,043</b>    | 1,038      | 1,001                             | 1,075       |
| Mundhöhle V50 in ml   | <b>0,043</b>    | 1,034      | 1,001                             | 1,068       |
| Mundhöhle V55 in %  | <b>0,038</b>    | 1,035      | 1,002                             | 1,069       |
| Mundhöhle V55 in ml   | <b>0,035</b>    | 1,037      | 1,003                             | 1,073       |
| Mundhöhle V60 in %  | <b>0,045</b>    | 1,032      | 1,001                             | 1,064       |
| Mundhöhle V60 in ml   | <b>0,027</b>    | 1,046      | 1,005                             | 1,088       |
| Gingivaschleimhaut unten Mean dose                                  | <b>0,016</b>    | 1,07       | 1,013                             | 1,131       |
| Gingivaschleimhaut unten V40 in %                                   | <b>0,017</b>    | 1,032      | 1,006                             | 1,058       |
| Gingivaschleimhaut unten V45 in %                                   | <b>0,012</b>    | 1,033      | 1,007                             | 1,059       |
| Gingivaschleimhaut unten V50 in %                                   | <b>0,012</b>    | 1,034      | 1,007                             | 1,062       |
| Gingivaschleimhaut unten V50 in ml                                  | <b>0,049</b>    | 1,289      | 1,001                             | 1,658       |
| Gingivaschleimhaut unten V55 in %                                   | <b>0,02</b>     | 1,034      | 1,005                             | 1,063       |
| Gingivaschleimhaut unten V55 in ml                                  | <b>0,035</b>    | 1,353      | 1,021                             | 1,793       |
| Gingivaschleimhaut unten V60 in %                                   | <b>0,043</b>    | 1,032      | 1,001                             | 1,063       |
| Gingivaschleimhaut unten V60 in ml                                  | <b>0,031</b>    | 1,414      | 1,032                             | 1,936       |

**Tabelle 20: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression für den Endpunkt „Kauschwierigkeiten“**

In der univariaten, binär logistischen Analyse des Endpunktes „Kauschwierigkeiten“ wurden für die therapeutischen Faktoren „Tracheostoma Ja/Nein“ und „Zeitpunkt der PEG Anlage“ als auch für die Bestrahlungsdosen der Risikoorgane „Mundhöhle“ und „Gingivaschleimhaut unten“ signifikante Werte gefunden (s. Tabelle 20). Für die restlichen Therapieregime, patientenbezogenen Daten, Tumorcharakteristika sowie Bestrahlungsdosen von „Pharynx“, „Larynx“, „Nasopharynx“, „Ösophagus“, „Parotiden“, „Glandulae submandibulares“, „Gingivaschleimhaut oben“, „Gingivaschleimhaut gesamt“, „Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx“, „Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Oropharynx“, „M. constrictor pharynxgis superior, medius und inferior“ und „M. cricopharyngeus“ wurden keine signifikanten Werte gefunden.

Für den Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ und die Bestrahlungsdosen des Organs „Mundhöhle“ waren V50 bis V60 in Prozent und in Milliliter in der univariaten Analyse signifikant. Diese Ergebnisse werden in Abb. 80 bis Abb. 85 graphisch präsentiert.

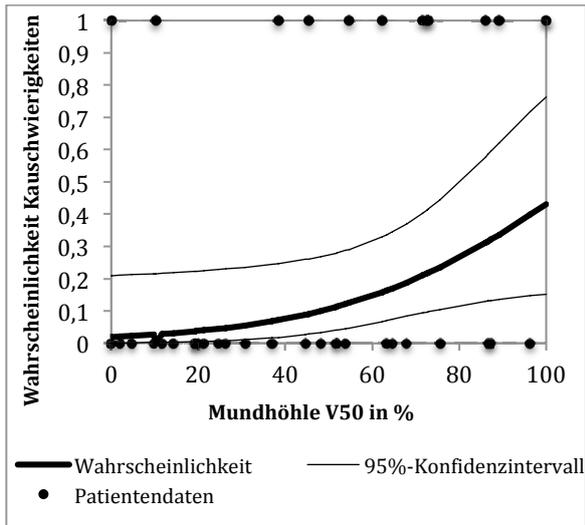


Abb. 80

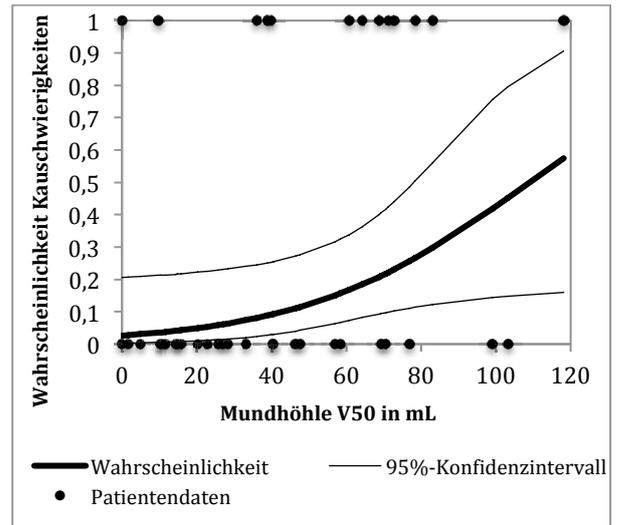


Abb. 81

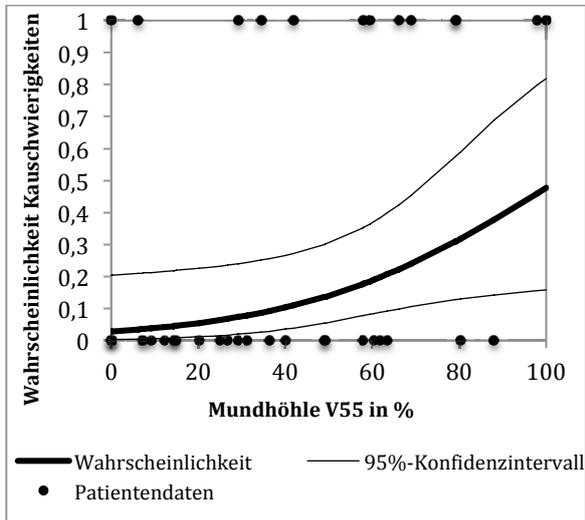


Abb. 82

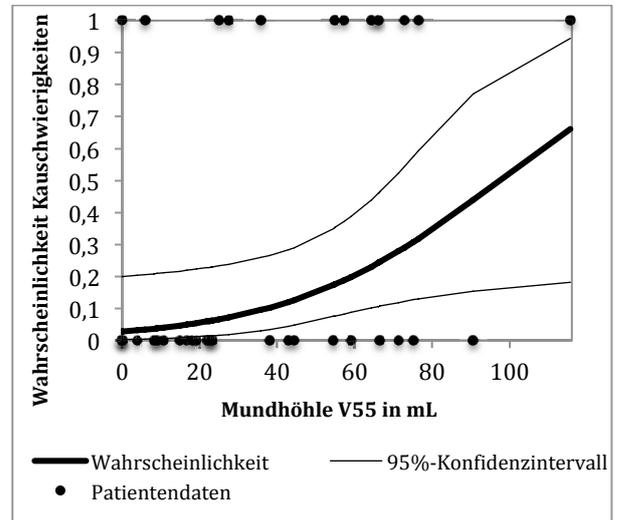


Abb. 83

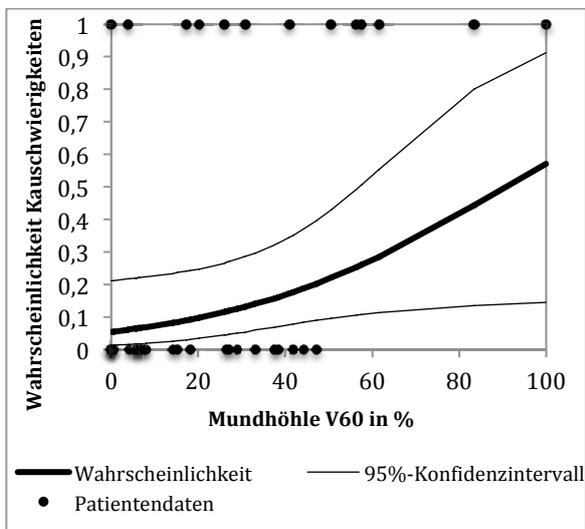


Abb. 84

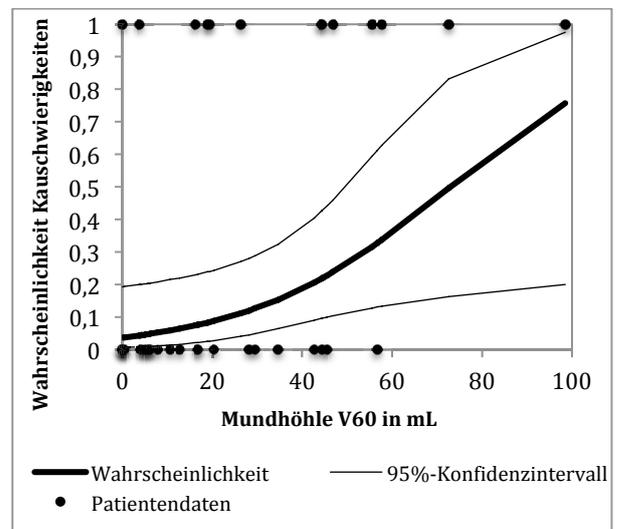


Abb. 85

In der univariaten Analyse waren die Bestrahlungsdosen der „Gingivaschleimhaut unten“ für die Durchschnittsdosis, V40 bis V60 in Prozent und V50 bis V60 in Milliliter signifikant (Abb. 86 bis Abb. 94).

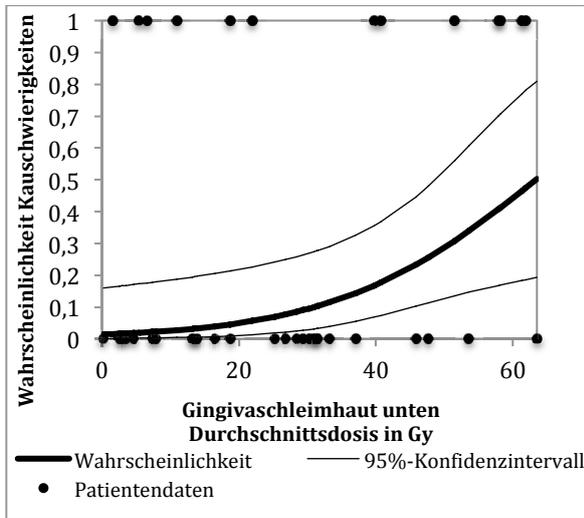


Abb. 86

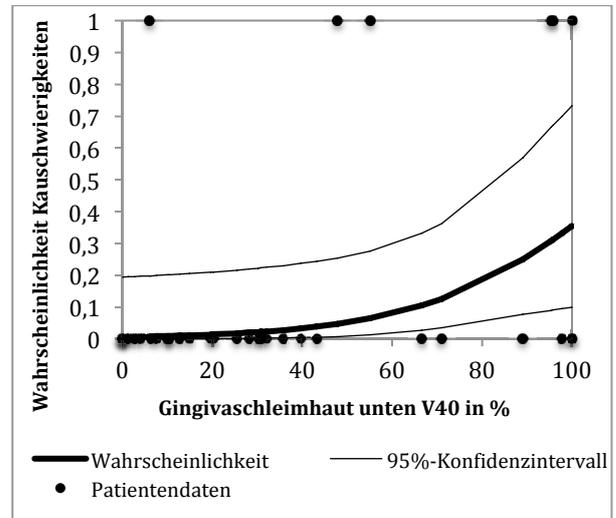


Abb. 87

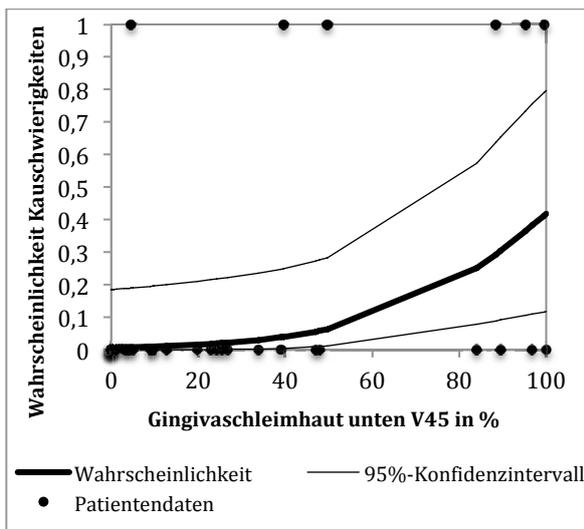


Abb. 88

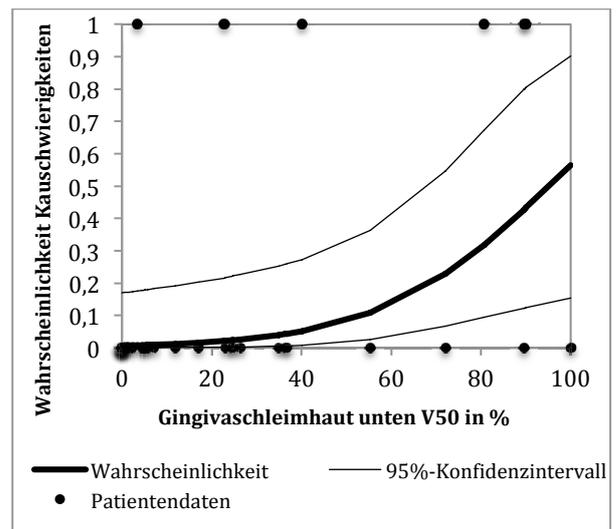


Abb. 89

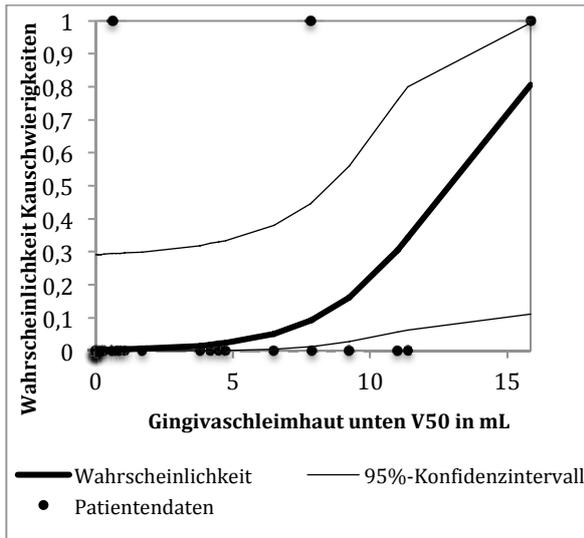


Abb. 90

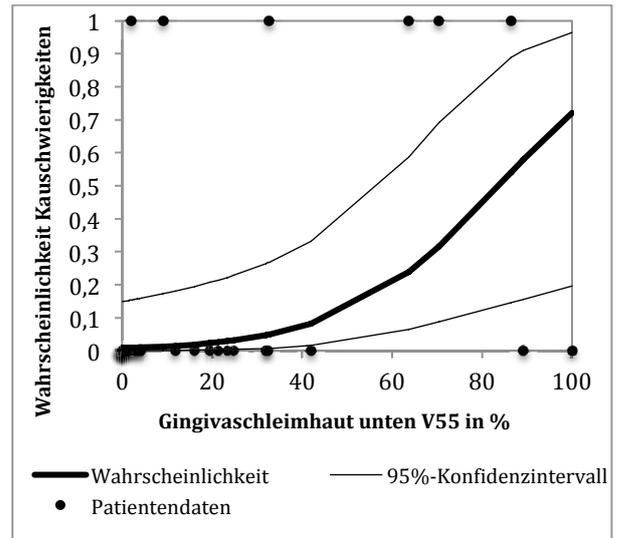


Abb. 91

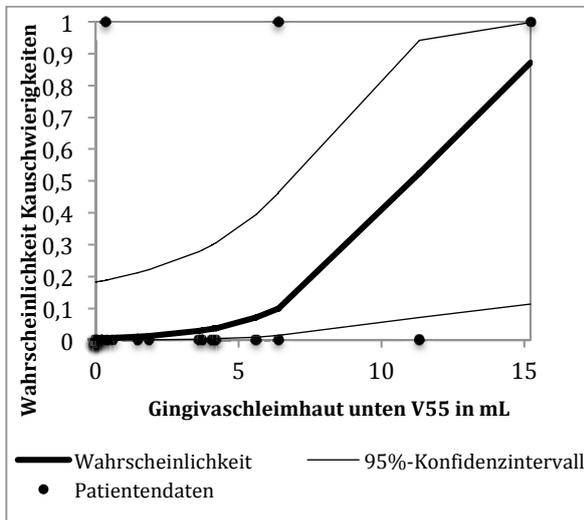


Abb. 92

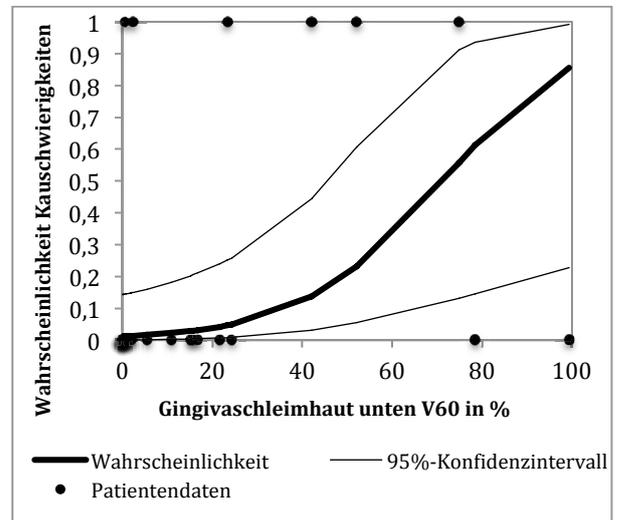


Abb. 93

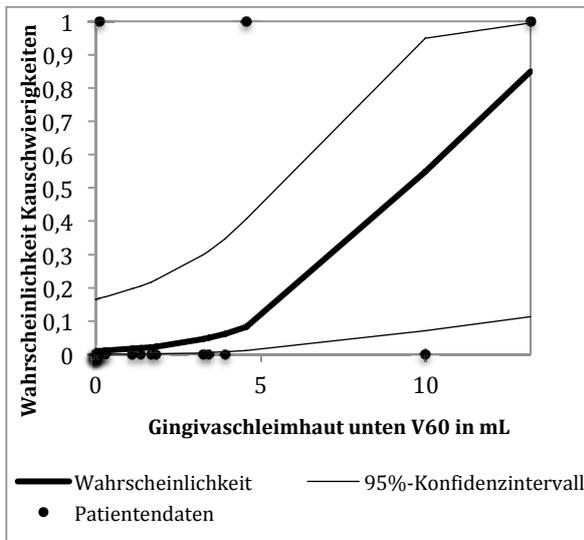


Abb. 94

### 3.4.1.4 Univariate Analyse Mundtrockenheit Grad 3 – 4

| Dosiswerte unabhängiger Variablen mit Endpunkt "Mundtrockenheit" | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| BMI  | <b>0,049</b>    | 1,154      | 1,001                             | 1,332       |
| Primäre vs. postoperative RT/RCT                                 | <b>0,006</b>    | 0,04       | 0,004                             | 0,39        |
| Neck dissection Nein/Ja  | <b>0,02</b>     | 0,19       | 0,047                             | 0,773       |
| Pharynx V55 in %   | <b>0,038</b>    | 1,029      | 1,002                             | 1,056       |
| Pharynx V55 in mL  | <b>0,046</b>    | 1,166      | 1,003                             | 1,356       |
| Larynx Durchschnittsdosis  | <b>0,043</b>    | 1,048      | 1,001                             | 1,097       |
| Larynx V40 in %  | <b>0,04</b>     | 1,024      | 1,001                             | 1,047       |
| Larynx V45 in %  | <b>0,038</b>    | 1,024      | 1,001                             | 1,048       |
| Larynx V50 in %  | <b>0,035</b>    | 1,024      | 1,002                             | 1,047       |
| Larynx V55 in %  | <b>0,031</b>    | 1,024      | 1,002                             | 1,046       |
| Larynx V60 in %  | <b>0,033</b>    | 1,029      | 1,002                             | 1,057       |
| Ösophagus V40 in ml  | <b>0,04</b>     | 1,277      | 1,011                             | 1,614       |
| Ösophagus V45 in ml  | <b>0,03</b>     | 1,302      | 1,026                             | 1,653       |
| Ösophagus V50 in ml  | <b>0,045</b>    | 1,351      | 1,007                             | 1,813       |
| Mundhöhle V55 in %   | <b>0,043</b>    | 1,024      | 1,001                             | 1,048       |

**Tabelle 21: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ (Teil 1)**

Die größte Anzahl signifikanter Ergebnisse wurde für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ gefunden (s. Tabelle 21 und Tabelle 22).

Bei den patientenbezogenen Daten war der Faktor „BMI“ signifikant. „Primäre versus postoperative Radio-/ Radiochemotherapie“ und „Neck dissection Nein/Ja“ waren die signifikanten Faktoren aus dem Bereich Therapieregime. Für die Bestrahlungsdosen von „Pharynx“, „Larynx“, „Mundhöhle“, „Parotiden“, „Glandulae submandibulares“, „Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum“, „Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx“, „Oropharynx mit Sicherheitssaum“ und „Sicherheitssaum von Oropharynx“ zeigten sich signifikante Ergebnisse in der univariaten Analyse.

| Dosiswerte unabhängiger Variablen mit Endpunkt "Mundtrockenheit" | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Parotis gesamt Durchschnittsdosis                                | <b>0,037</b>    | 1,043      | 1,002                             | 1,086       |
| Parotis gesamt V15 in ml   | <b>0,011</b>    | 1,061      | 1,013                             | 1,11        |
| Parotis gesamt V20 in %  | <b>0,038</b>    | 1,026      | 1,001                             | 1,05        |
| Parotis gesamt V20 in ml   | <b>0,008</b>    | 1,069      | 1,017                             | 1,122       |
| Parotis gesamt V25 in %  | <b>0,043</b>    | 1,022      | 1,001                             | 1,044       |
| Parotis gesamt V25 in ml   | <b>0,043</b>    | 1,022      | 1,001                             | 1,044       |
| Parotis gesamt V30 in %  | <b>0,043</b>    | 1,021      | 1,001                             | 1,041       |
| Parotis gesamt V30 in ml   | <b>0,01</b>     | 1,06       | 1,014                             | 1,108       |
| Parotis gesamt V35 in %  | <b>0,046</b>    | 1,02       | 1                                 | 1,04        |
| Parotis gesamt V35 in ml   | <b>0,012</b>    | 1,057      | 1,012                             | 1,104       |
| Parotis gesamt V40 in %  | <b>0,045</b>    | 1,02       | 1                                 | 1,039       |
| Parotis gesamt V40 in ml   | <b>0,012</b>    | 1,06       | 1,013                             | 1,109       |
| Gl. submandibulares  | <b>0,036</b>    | 1,067      | 1,004                             | 1,134       |
| Gl. submandibulares V30 in %                                     | <b>0,043</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,054       |
| Gl. submandibulares V35 in %                                     | <b>0,042</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,054       |
| Gl. submandibulares V40 in %                                     | <b>0,041</b>    | 1,028      | 1,001                             | 1,056       |
| Naso- und Oropharynx mit Sicherheits-<br>saum Durchschnittsdosis | <b>0,048</b>    | 1,055      | 1,001                             | 1,112       |
| Naso- und Oropharynx mit Sicherheits-<br>saum V40 in %           | <b>0,032</b>    | 1,032      | 1,003                             | 1,062       |
| Naso- und Oropharynx mit Sicherheits-<br>saum V50 in %           | <b>0,021</b>    | 1,032      | 1,005                             | 1,06        |
| Naso- und Oropharynx mit Sicherheits-<br>saum V60 in %           | <b>0,031</b>    | 1,031      | 1,003                             | 1,06        |
| Sicherheitssaum von Naso- und Oro-<br>pharynx V40 in %           | <b>0,026</b>    | 1,035      | 1,004                             | 1,067       |
| Sicherheitssaum von Naso- und Oro-<br>pharynx V50 in %           | <b>0,018</b>    | 1,034      | 1,006                             | 1,063       |
| Sicherheitssaum von Naso- und Oro-<br>pharynx V60 in %           | <b>0,025</b>    | 1,033      | 1,004                             | 1,063       |
| Oropharynx mit Sicherheitssaum V40<br>in %                       | <b>0,039</b>    | 1,028      | 1,001                             | 1,056       |
| Oropharynx mit Sicherheitssaum V50<br>in %                       | <b>0,024</b>    | 1,027      | 1,004                             | 1,052       |
| Oropharynx mit Sicherheitssaum V60<br>in %                       | <b>0,017</b>    | 1,03       | 1,005                             | 1,055       |
| Sicherheitssaum von Oropharynx V50<br>in %                       | <b>0,028</b>    | 1,027      | 1,003                             | 1,051       |
| Sicherheitssaum von Oropharynx V60<br>in %                       | <b>0,019</b>    | 1,03       | 1,005                             | 1,057       |

**Tabelle 22: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ (Teil 2)**

Die Bestrahlungsdosen des Risikoorgans „Pharynx“ waren für V55 in Prozent und Milliliter signifikant (s. Abb. 95 und Abb. 96).

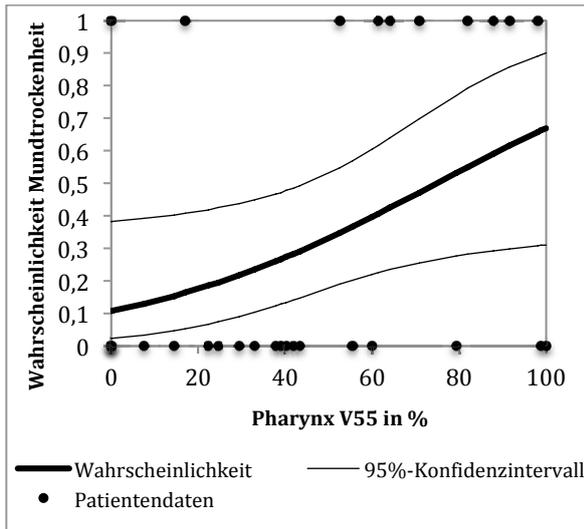


Abb. 95

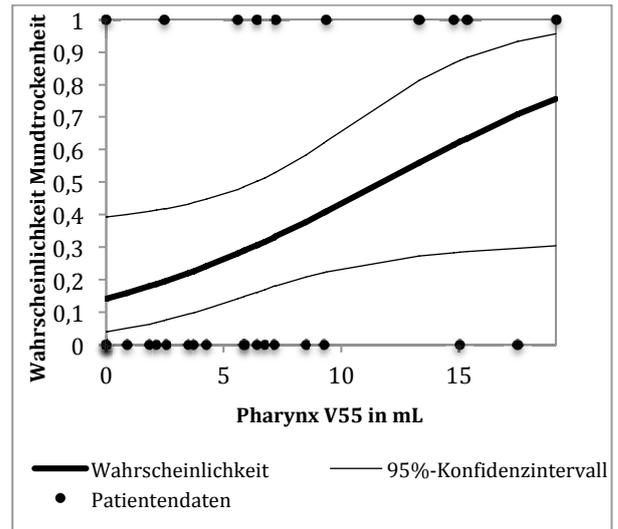


Abb. 96

Für „Larynx“ zeigten sich signifikante Ergebnisse der Durchschnittsdosis (s. Abb. 97) sowie V40 bis 60 in Prozent.

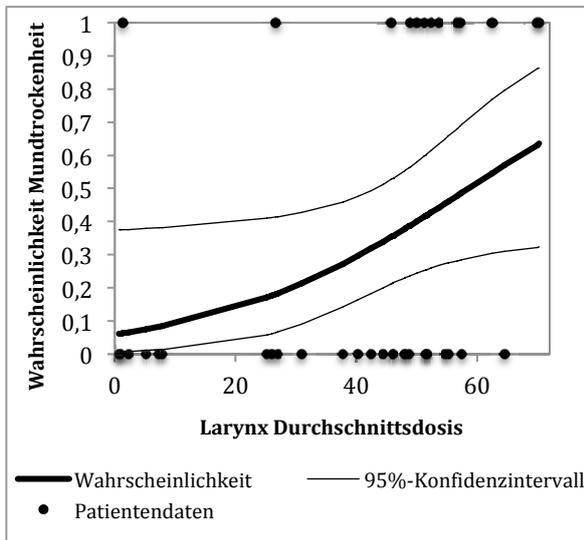


Abb. 97

V40 bis V50 in Milliliter des Risikoorgans „Ösophagus“ zeigten in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse und werden in Abb. 98 bis Abb. 100 abgebildet.

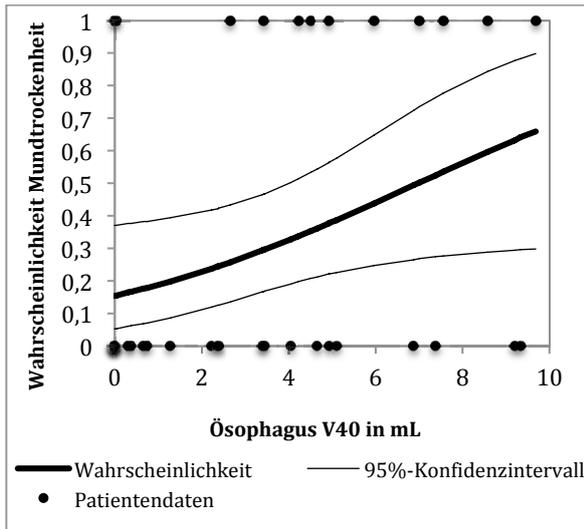


Abb. 98

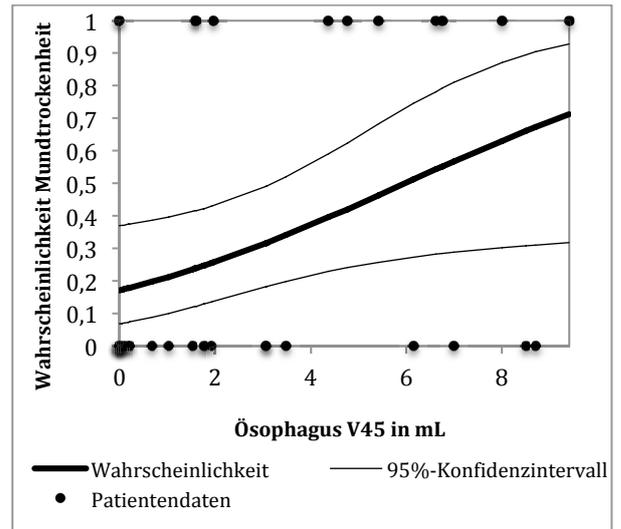


Abb. 99

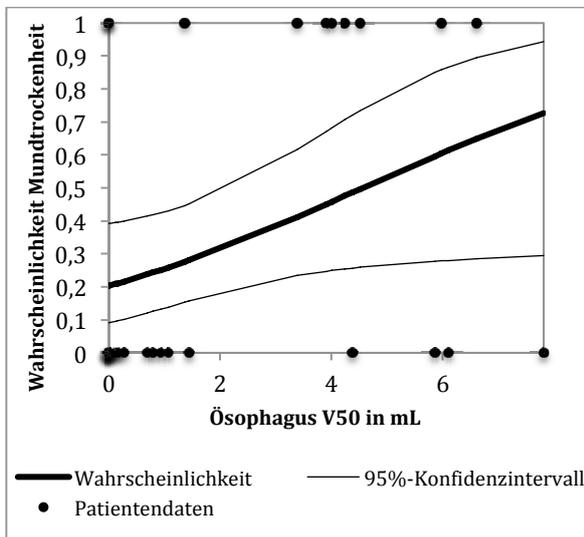


Abb. 100

Für die „Mundhöhle“ zeigte V55 in Prozent ein signifikantes Ergebnis (s. Abb. 101).

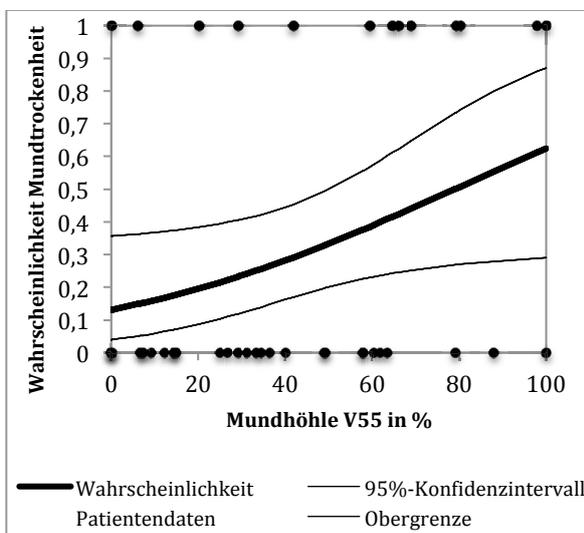


Abb. 101

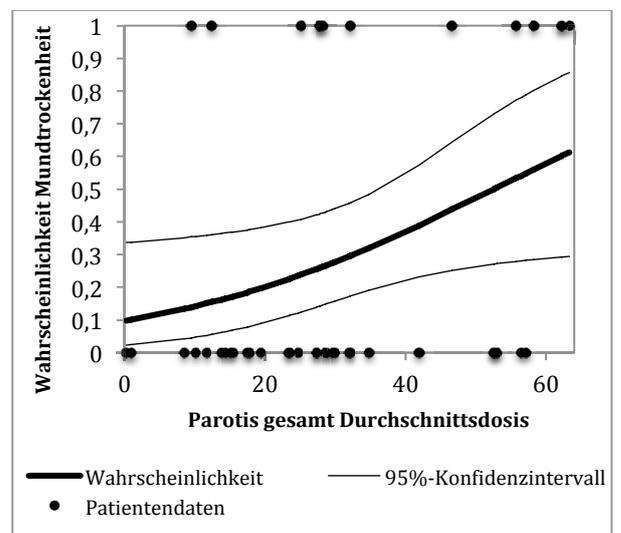


Abb. 102

Die Ergebnisse für die Durchschnittsdosis (s. Abb. 102), V20 bis V40 in Prozent und V15 bis V40 in Milliliter der „Parotiden“ waren signifikant.

Die Durchschnittsdosis (s. Abb. 103) und V30 bis V40 in Prozent waren signifikante Faktoren für die „Glandulae submandibulares“.

Für das Risikoorgan „Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum“ waren die Durchschnittsbestrahlungsdosis (s. Abb. 104) und Bestrahlungsdosen V40, V50 und V60 in Prozent signifikant.

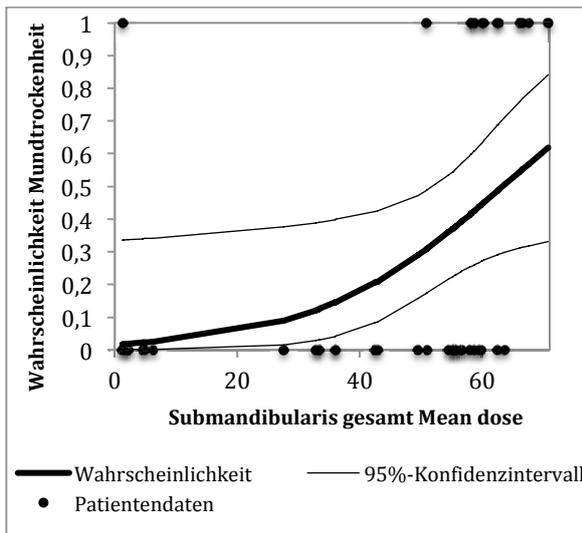


Abb. 103

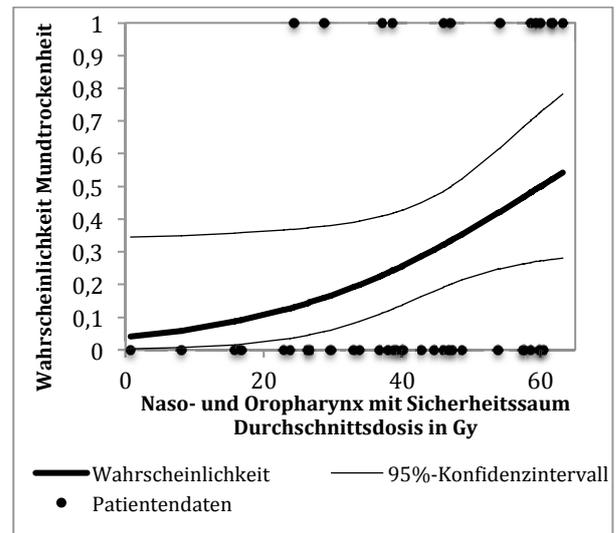


Abb. 104

In der univariaten Analyse des Endpunktes „Mundtrockenheit“ waren die Bestrahlungsdosen V40, V50 und V60 in Prozent des „Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx“ signifikant. Diese signifikanten Ergebnisse werden in Abb. 105 bis Abb. 107 dargestellt.

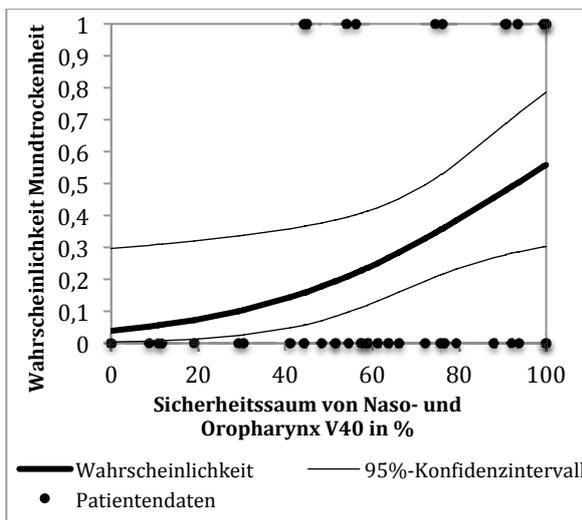


Abb. 105

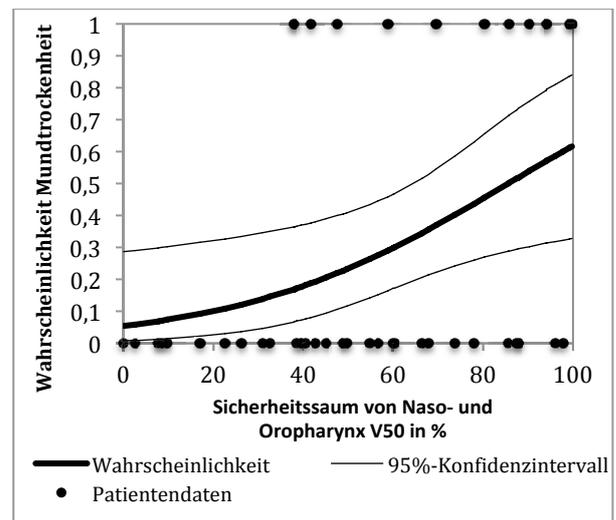


Abb. 106

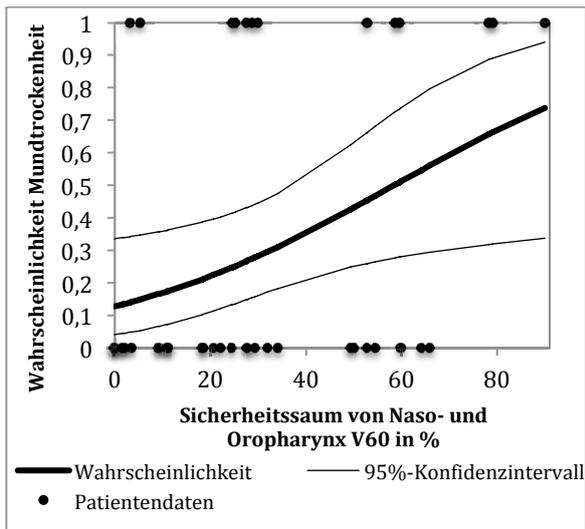


Abb. 107

Abb. 108 bis Abb. 110 zeigen graphisch die signifikanten Ergebnisse V40, V50 und V60 in Prozent des „Oropharynx mit Sicherheitssaum“ für den Endpunkt „Mundtrockenheit“.

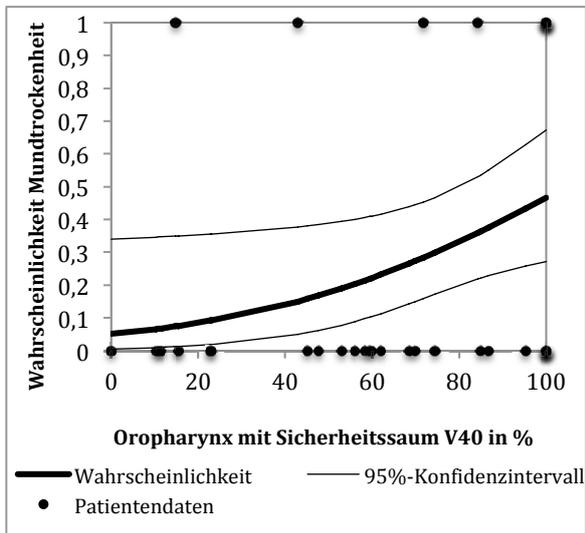


Abb. 108

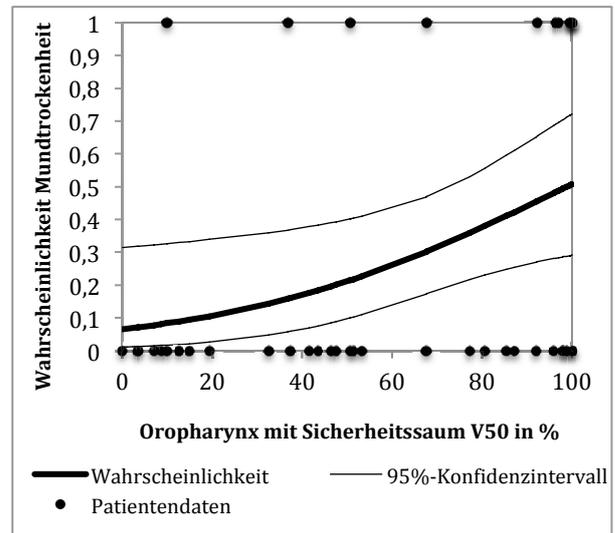


Abb. 109

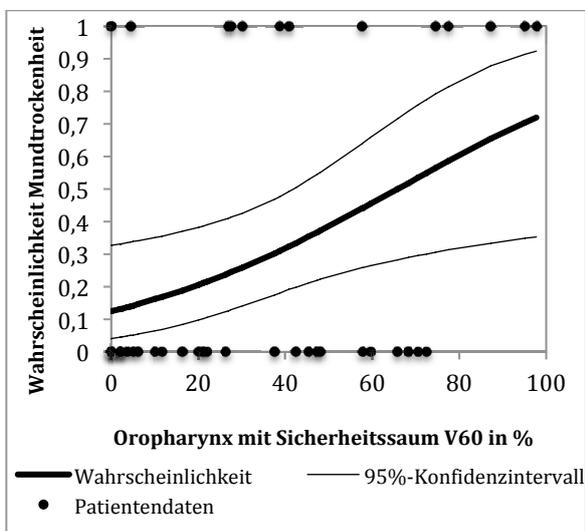


Abb. 110

Wie in Abb. 111 und Abb. 112 graphisch dargestellt waren V50 und V60 in Prozent des „Sicherheitssaum von Oropharynx“ signifikant.

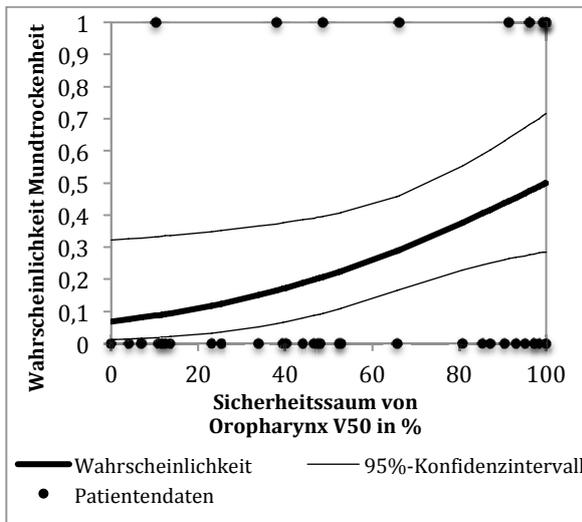


Abb. 111

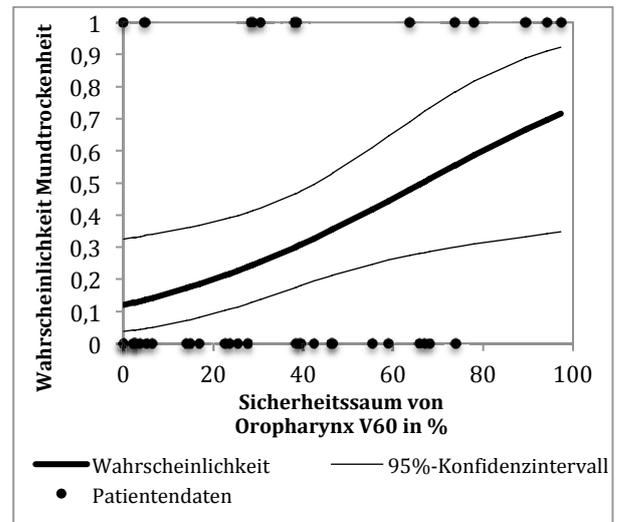


Abb. 112

### 3.4.1.5 Univariate Analyse Gewichtsverlust über 5 Prozent

| Dosiswerte unabhängiger Variablen mit Endpunkt "Gewichtsverlust" | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| PEG während Therapie Nein/Ja                                     | <b>0,008</b>    | 21,429     | 2,199                             | 208,846     |
| Mundhöhle V55 in %   | <b>0,021</b>    | 1,031      | 1,005                             | 1,058       |
| Mundhöhle V55 in ml  | <b>0,033</b>    | 1,028      | 1,002                             | 1,054       |
| Mundhöhle V60 in %   | <b>0,007</b>    | 1,054      | 1,014                             | 1,096       |
| Mundhöhle V60 in ml  | <b>0,01</b>     | 1,049      | 1,011                             | 1,087       |
| Parotis gesamt V30 in ml   | <b>0,049</b>    | 1,041      | 1                                 | 1,084       |
| Gingivaschleimhaut unten V40 in %                                | <b>0,028</b>    | 1,024      | 1,003                             | 1,045       |
| Gingivaschleimhaut unten V45 in %                                | <b>0,018</b>    | 1,028      | 1,005                             | 1,051       |
| Gingivaschleimhaut unten V50 in %                                | <b>0,018</b>    | 1,033      | 1,006                             | 1,061       |
| Gingivaschleimhaut unten V55 in %                                | <b>0,023</b>    | 1,043      | 1,006                             | 1,081       |
| Gingivaschleimhaut unten V60 in %                                | <b>0,034</b>    | 1,066      | 1,005                             | 1,131       |

Tabelle 23: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression für den Endpunkt „Gewichtsverlust“ unter 5 Prozent

Wie Tabelle 23 zu entnehmen waren für den Endpunkt „Gewichtsverlust“ unter 5 Prozent das Vorhandensein einer PEG-Sonde sowie die einzelne Bestrahlungsdosen von „Mundhöhle“, „Parotiden“ und unterer Gingivaschleimhaut Faktoren, die eine Gewichtsverlust signifikant begünstigten. Die univariate Analyse der verbliebenen Therapieregime, patientenbezogenen Daten, Tumorcharakteristika sowie Bestrahlungsdosen führte nicht zu signifikanten Ergebnissen.

Für den Endpunkt „Gewichtsverlust“ unter 5 Prozent waren die univariat untersuchten Werte des Risikoorgans „Mundhöhle“ für V55 und V60 in Prozent und Milliliter signifikant (s. Abb. 113 bis Abb. 116).

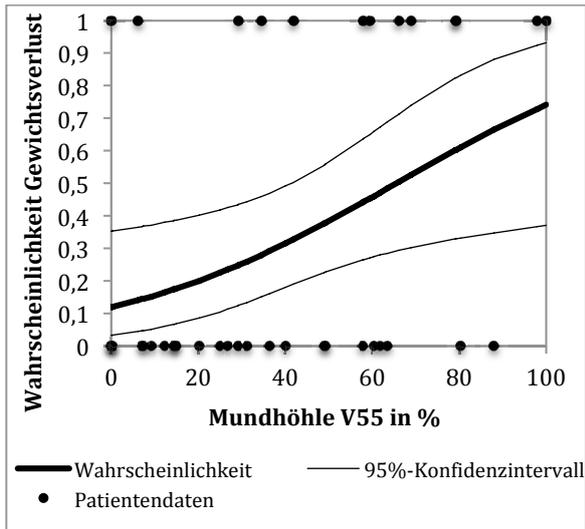


Abb. 113

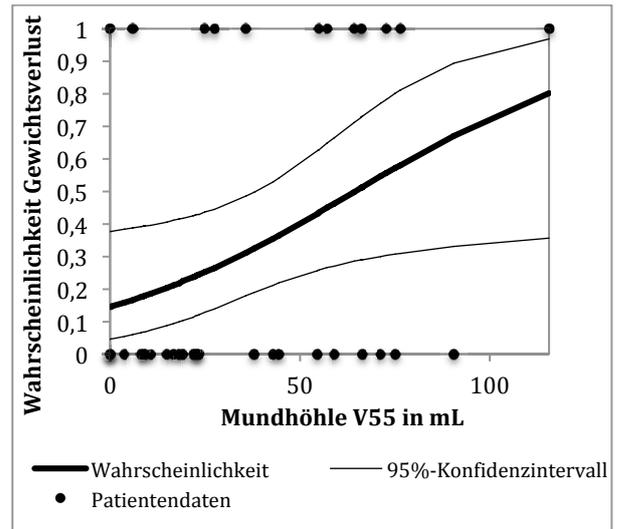


Abb. 114

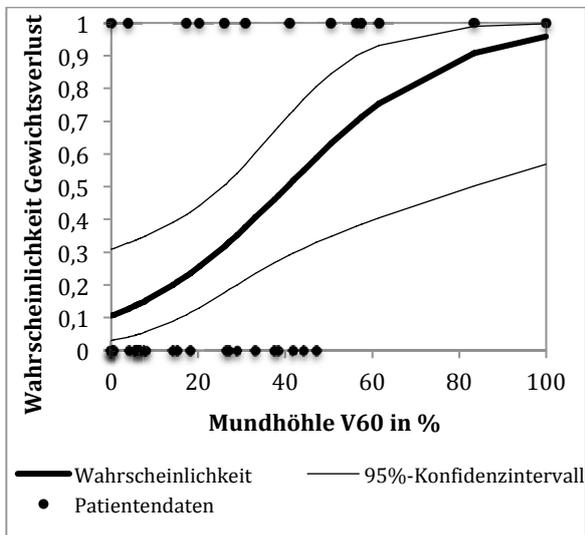


Abb. 115

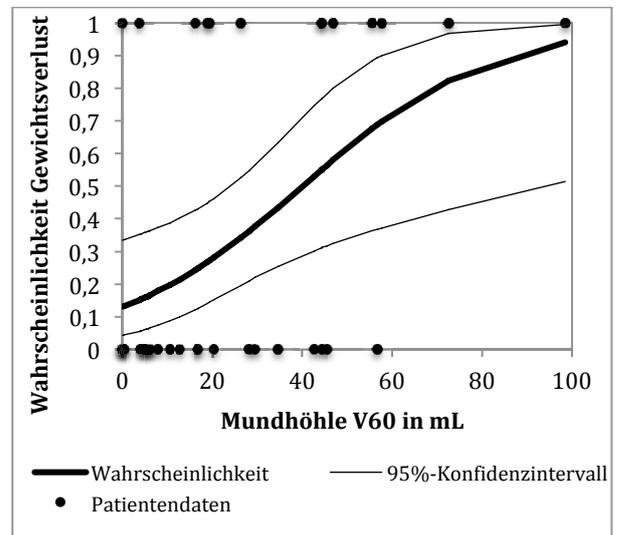


Abb. 116

Die univariate Analyse der Bestrahlungswerte der Parotiden zeigte ein signifikantes Ergebnis für V30 in Milliliter für den Endpunkt „Gewichtsverlust >5%“ (s. Abb. 117).

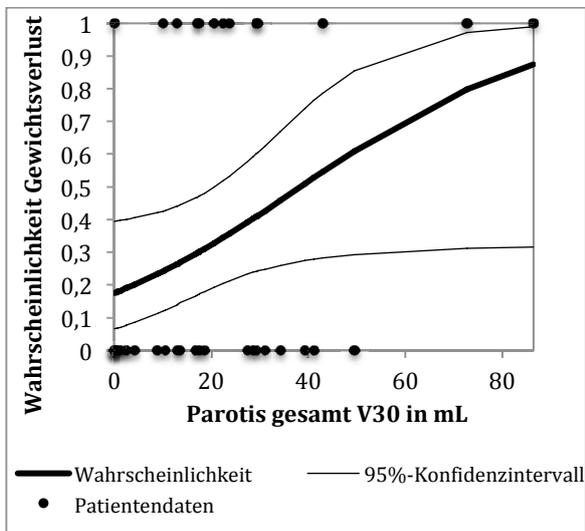


Abb. 117

Bei dem Risikoorgan „Gingivaschleimhaut unten“ wurden für V40 bis V60 in Prozent signifikante Ergebnisse gefunden. Die graphische Auswertung zeigen Abb. 118 bis Abb. 122.

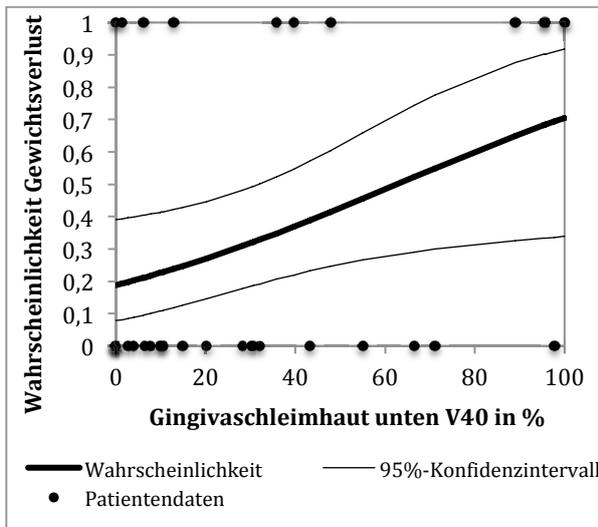


Abb. 118

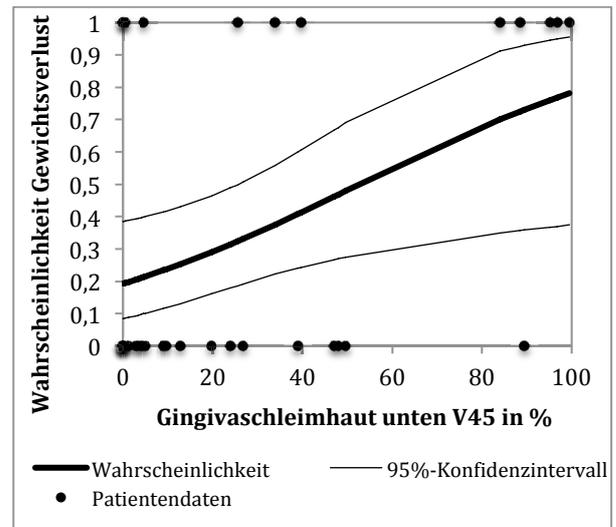


Abb. 119

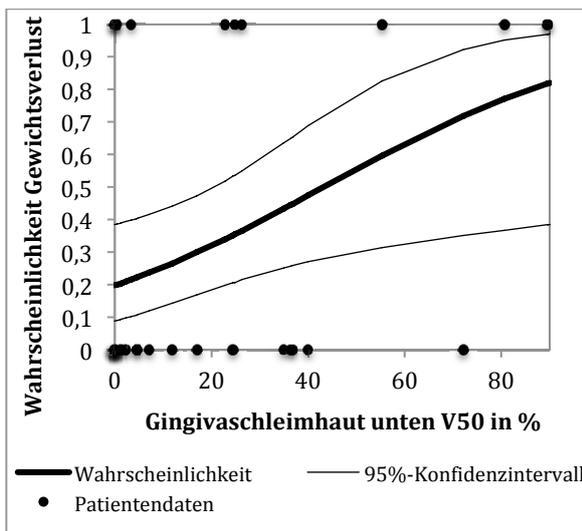


Abb. 120

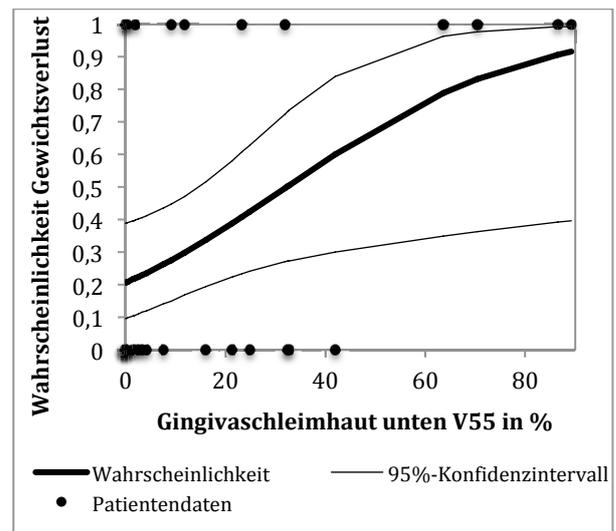


Abb. 121

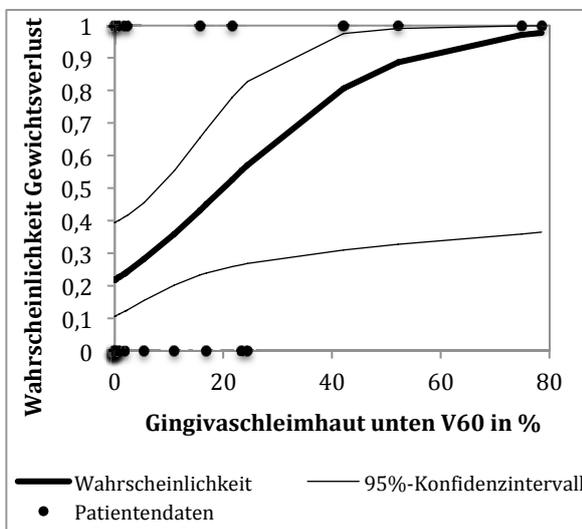


Abb. 122

### 3.4.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Für die multivariate Analyse wurden signifikante Ergebnisse der univariaten Analyse eingeschlossen. Unsere Ergebnisse werden in Tabelle 24 präsentiert.

| Endpunkt           | Sign. Einflussfaktoren in multivariater Analyse | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Dysphagie          | IMRT ja/nein                                    | <b>0,047</b>    | 8,078      | 1,025                             | 63,654      |
|                    | Gingivaschleimhaut unten Durchschnittsdosis     | <b>0,005</b>    | 1,08       | 1,023                             | 1,141       |
| PEG-Abhängigkeit   | Mundhöhle V60 in %                              | <b>0,015</b>    | 1,065      | 1,012                             | 1,121       |
| Kauschwierigkeiten | Mundhöhle V60 in %                              | 0,08            | 1,045      | 0,995                             | 1,097       |
|                    | Tracheostoma Nein/Ja                            | 0,054           | 16,97      | 0,956                             | 301,117     |
|                    | Zeitpunkt der PEG Anlage                        | 0,069           | 2,713      | 0,924                             | 7,961       |
| Mundtrockenheit    | Parotis gesamt V20 in ml                        | <b>0,043</b>    | 1,055      | 1,002                             | 1,111       |
|                    | Primäre vs. postoperative Bestrahlung           | <b>0,03</b>     | 0,069      | 0,006                             | 0,767       |
| Gewichtsverlust    | Mundhöhle V60 in %                              | <b>0,025</b>    | 1,047      | 1,006                             | 1,09        |

**Tabelle 24: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression**

Für den Endpunkt „Dysphagie“ blieben in der multivariaten binär logistischen Regression mit Rückwärtsverfahren nach Wald die IMRT und die Durchschnittsdosis der unteren Gingivaschleimhaut als Risikofaktoren signifikant.

Je größer der Anteil der Mundhöhle war, der mit 60 Gy bestrahlt wurde, desto höher war das Risiko für eine „PEG-Abhängigkeit“, für „Kauschwierigkeiten“ und für „Gewichtsverlust“. Weitere Prädiktoren für den Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ waren ein Tracheostomagebrauch und der Zeitpunkt der PEG-Anlage.

Für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ waren die Bestrahlung der Parotiden ab 20 Gy und die postoperative Bestrahlung signifikante Risikofaktoren in der multivariaten Analyse.

## 4 Diskussion

### 4.1 Bestrahlungsdosen von Risikoorganen sind wichtigster Einflussfaktor der Dysphagie als Spätfolge der Radiochemotherapie

In unserer Studie traten Schluckstörungen Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA mit einer Inzidenz von 23,3 Prozent auf. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Auftreten der Dysphagie in anderen Studien (63).

In der univariaten Analyse wurden Zusammenhänge zwischen Dysphagie Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA durchschnittlich 51 Monate nach Therapieende und Bestrahlungsdosen von Mundhöhle, Gingivaschleimhaut und M. constrictor pharyngis superior sowie IMRT, PEG-Anlagezeitpunkt und Cetuximabgabe gefunden. Multivariat blieb die Beziehung zwischen Dysphagie und der Bestrahlung der unteren Gingivaschleimhaut sowie dem Einsatz von IMRT signifikant.

In der Literatur herrscht die Ansicht, dass es viele verschiedene klinische Faktoren gibt, die das Ergebnis einer Bestrahlungstherapie beeinflussen können. Die größte Bedeutung wird jedoch den Bestrahlungsdosen einzelner Risikoorgane zugesprochen.

Für die intensitätsmodulierte Radiotherapie gibt es zahlreiche Belege, dass durch die komplexen Formen und Bestrahlungsfelder geringere Früh- und Spätfolgen auftreten (64). Dass in unserer Studie der Einsatz von IMRT als Risikofaktor für Dysphagie auftritt, ist demnach verwunderlich. Im Kollektiv der Patienten, die mittels IMRT bestrahlt wurden, war die Dysphagieinzidenz geringer, die Patienten waren seltener auf eine PEG angewiesen und auch die Parotiden bekamen im Durchschnitt weniger Dosis ab als bei Patienten, die nicht mit IMRT bestrahlt wurden (26,46 Gy versus 34,39 Gy). Es zeigte sich jedoch eine deutlich höhere Durchschnittsdosis der unteren und gesamten Gingivaschleimhaut mit 30,24 Gy beziehungsweise 31,49 Gy. Bei den konventionell bestrahlten Patienten lagen diese bei 25,76 Gy und 23,67 Gy. Daher ist hier eher von einem Bias auszugehen und die IMRT sollte nicht als Risikofaktor angesehen werden.

Da bisherige Studien in der Definition von Risikoorganen, therapeutischen Maßnahmen und Patientenkollektivzusammensetzungen schwanken, sind direkte Vergleiche oft schwierig. Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Studien, welche sich mit späten Schluckstörungen beschäftigen und ähnliche Definitionen und Einzeichnungen von Risikoorganen gewählt haben, geschaffen werden (s. Tabelle 25).

Schwartz et al. beschrieben bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen eine Korrelation von Schluckstörungen in Bariumschluckuntersuchungen nach 6, 12 und 24 Monaten und den Bestrahlungsdosen von Risikoorganen. Sie zeigten in der uni- und multivariaten Analyse Zusammenhänge zu Bestrahlungen der Mundhöhle und des oberen M. constrictor pharyngis. Da die Einzeichnungen der Mundhöhle bei Schwartz et al. unter anderem auch die Gingivaschleimhaut einschlossen, deckt sich das Ergebnis mit dem unserer Studie (65).

In der Literatur wurden am häufigsten die Bestrahlung von Pharynx und einzelnen Abschnitten des Pharynx sowie die Bestrahlung des Larynx verantwortlich gemacht für Langzeitdysphagie. Mazzola et al. beschäftigten sich mit akuter sowie später Dysphagie nach 3, 6 und 12 Monaten. Dysphagie wurde ab Grad 2 nach RTOG/EORTC definiert. Wie auch in unserer Studie verwendeten sie zur Einzeichnung des Pharynx die Vorgaben von Christianen. Ihre Auswertung ergab, dass das Risiko für die Entwicklung einer Dysphagie nach 6 Monaten für Bestrahlungsdosen des M. constrictor pharyngis superior über 50 Gy um das 3- bis 9-fache anstieg. 12 Monate nach Therapieende war keine Korrelation mehr feststellbar (27).

Christianen et al. fanden Zusammenhänge für Dysphagie RTOG/EORTC Grad 2 bis 4 nach 6 Monaten (SWALM6) und Bestrahlungsdosen von M. constrictor pharyngis superior und glottischem Larynx und entwickelten daraus ein Modell zur Vorhersage von Schluckstörungen

(23). Folgestudien bestätigten, dass Dosisersparungen für M. constrictor pharyngis superior und supraglottischen Larynx zu vermindertem Auftreten von Dysphagie nach 6 Monaten führten (64). Es stellte sich auch heraus, dass der Einfluss des Larynx über die Zeit abnahm und späte Dysphagie nach 24 Monaten vor allem mit den Bestrahlungsdosen des superioren M. constrictor pharyngis in Zusammenhang gebracht werden konnten (63).

In den Studien von Mortensen et al. und Levendag et al. wurde das Risiko einer späten Dysphagie auf Bestrahlungsdosen von M. constrictor pharyngis superior und medius zurückgeführt.

Mortensen et al. befragten primär bestrahlte Patienten mithilfe von Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und H&N35) und führten bei einer Auswahl Bariumschluckuntersuchungen durch. Die Befragung der Patienten fand durchschnittlich nach 3 Jahren statt. Einzeichnungen der Risikoorgane wurden nach den Vorgaben von Christianen durchgeführt. M. constrictor pharyngis superior und medius korrelierten signifikant mit den Befunden der Bariumschluckuntersuchungen. Die Antworten der Fragebögen zeigten eher Zusammenhänge zu Bestrahlungsdosen des Larynx. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass nicht der Pharynxmuskel selber sondern vielmehr die verminderte Sensitivität der Mukosa und damit Innervation sowie Koordination des komplexen Schluckaktes gestört werden (39).

In der Studie von Levendag et al. wurden die Spätfolgen von 81 Patienten mit Oropharynx Tumoren mithilfe von Fragebögen (Performance Status of List (PSS), EORTC H&N35, M. D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)) erfasst. Dysphagie wurde als Grad 3 – 4 nach RTOG definiert. Die Einzeichnung der Pharynxanteile orientierte sich anders als bei Christianen an den Halswirbelkörpern. Es zeigte sich ein signifikanter Risikoanstieg für Dysphagie um 19 Prozent je 10 Gy über 55 Gy bei Bestrahlung von M. constrictor pharyngis superior und medius (40).

Dirix et al. untersuchten mithilfe von EORTC C30 und H&N35, PSS und MDADI Fragebögen und durch ärztliches Personal nach RTOG/EORTC Schema die subjektiven Spätfolgen der Radiochemotherapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach durchschnittlich 20 Monaten. Die Einzeichnungen der unteren Pharynxanteile wichen von denen nach Christianen ab, während oberer und mittlerer M. constrictor pharyngis ähnlich definiert wurden. Für Dysphagie Grad  $\geq 2$  nach RTOG/EORTC waren die Durchschnittsbestrahlungsdosen von mittlerem und unterem M. constrictor pharyngis sowie supraglottischem Larynx in der univariaten Analyse signifikant (41).

Caudell et al. untersuchten Dysphagie als Spätkomplikation der Radiochemotherapie bei IMRT behandelten Patienten, indem sie PEG-Abhängigkeit nach 12 Monaten sowie Strikturen und Aspirationen in Bariumschluckuntersuchungen beziehungsweise endoskopisch mit Risikofaktoren korrelierten. Für PEG-Abhängigkeit und Aspirationen zeigten sich Bestrahlungsdosen von Larynx und M. constrictor pharyngis inferior als signifikante Risikofaktoren. Für Strikturen wurden Bestrahlungen von M. constrictor pharyngis superior und medius verantwortlich gemacht (42).

Bhide et al. wollten Risikofaktoren für subjektive und objektive Dysphagie nach einem Jahr finden. Dafür korrelierten sie einerseits Antworten des MDADI und außerdem durch Ärzte bestimmte Dysphagie nach RTOG Einteilung mit Bestrahlungsdosen von Pharynx und suprahyoidaler Muskulatur. Es wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen gefunden (67).

| Studie                  | Erhebung der Endpunkte                     | Einzeichnungsvorgaben    | Anzahl Patienten/ Studien-design | Tumorklassifikation | Therapie-regime                      | Endpunkte der Studie                             | Signifikante dosimetrische Ergebnisse   |
|-------------------------|--|--------------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|--|---|
| <b>Bhide (67)</b>       | RTOG/EORTC, MDADI                          | Eisbruch und Christianen | 37/ retrospektiv                 | L,P                 | IMRT mit Chemo                       | Dysphagie nach RTOG Grad 1-4 u. LQ n. 1 Jahr     | keine                                   |
| <b>Caudell (42)</b>     | Barium., Endoskopie                        | Eisbruch                 | 83/ retrospektiv                 | L,H,O, M, NN, U     | IMRT ggfs. Chemo                     | Strikturen PEG-Abhängigkeit n. 12 Mo. Aspiration | S-PCM, M-PCM<br>L, I-PCM<br>L, I-PCM    |
| <b>Christianen (32)</b> | RTOG/EORTC, EORTC QLQ-H&N35                | Christianen              | 354/ prospektiv                  | L, O, M, H, N, U    | 3D-CRT/ IMRT ggfs. Chemo/ Cetuximab  | SWALM6   | S-PCM, SL                               |
| <b>Christianen (64)</b> | NTCP Modell für SWALM6                     | Christianen              | 186/ prospektiv                  | L, M, P             | SW-IMRT ggfs. Chemo/ Cetuximab       | SWALM6   |   |
| <b>Dirix (41)</b>       | RTOG/EORTC, PSS, EORTC-C30 u. H&N35, MDADI | eigene Vorgaben          | 53/ retrospektiv                 | M, O, L, H, N       | RCT/ IMRT                            | Dysphagie nach RTOG Grad 3-4                     | M-PCM, I-PCM, SL                        |
| <b>Levendag (40)</b>    | PSS, EORTC H&N35, MDADI                    | Christianen              | 81/ retrospektiv                 | O                   | 3D-CRT/IMRT ggfs. Chemo              | Dysphagie nach RTOG Grad 3-4                     | S-PCM, M-PCM                            |
| <b>Mazzola (27)</b>     | Follow-up Daten                            | Christianen              | 56/ retrospektiv                 | N, O, M, L, S       | pr./postop. IMRT/ VMAT ggfs. Chemo   | Dysphagie nach RTOG Grad 2-4 n. 6 u. 12 Mo.      | n. 6 Mo.: S-PCM                         |
| <b>Mortensen (39)</b>   | EORTC QLQ-C30 u. H&N35, Barium.            | Christianen              | 259/ retrospektiv                | L, P, M             | RT/IMRT ggfs. Cisplatin, Zalutumumab | Dysphagie nach DAHANCA                           | objektiv: S-PCM, M-PCM<br>Fragebögen: L |
| <b>Schwartz (65)</b>    | OPSE, MDADI                                | Eisbruch                 | 31/ prospektiv                   | O                   | IMRT ggfs. Chemo                     | Dysphagie n. 6, 12, 24 Mo.                       | S-PCM, Mundhöhle                        |

H=Hypopharynx; L=Larynx; LQ=Lebensqualität; M=Mundhöhle; N=Nasopharynx; NTCP=Normal tissue complication probability; O=Oropharynx; P=Pharynx; RCT=Radiochemotherapie; RT=Radiotherapie; S=Speicheldrüsen

**Tabelle 25: Vergleich von Studien mit Endpunkt Langzeitdysphagie und Korrelationen zu Bestrahlungsdosen**

Es gibt Einschränkungen beim Vergleich von Dysphagieinzidenzen nach Bestrahlung in den genannten Studien und unserer Studie. Dies liegt an den unterschiedlichen Klassifikationen der Dysphagie. Je nach Ansatzpunkt einer Studie wurde Dysphagie subjektiv mithilfe von Fragebögen, objektiv durch Bariumbreischluckuntersuchungen oder endoskopische Untersuchungen oder als Kombinationen aus beiden Bereichen erfasst und als Endpunkt definiert. Hieraus und aus Inhomogenitäten in Studienkollektiven, Therapieregimen und Tumoren entstanden unterschiedliche Ergebnisse. Diese Ergebnisse sind nur eingeschränkt vergleichbar.

In unserer Studie wählten wir als Endpunkt Dysphagie Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA. Bei der Beurteilung gingen demnach Patienten ein, die Schwierigkeiten hatten, weiche Kost oder Flüssigkeiten zu sich zu nehmen oder bei denen eine völlige Schluckunfähigkeit vorlag. Dies entspricht Dysphagie nach RTOG/EORTC Grad 3. Diese Definition schließt Patienten ein, die

keine feste Nahrung mehr schlucken können, gegebenenfalls Dilatationen benötigen, schwere Fibrose der Speiseröhre bis hin zu Nekrosen oder Fisteln oder auch Schmerzen beim Schlucken haben (68).

Wir wählten als Endpunkt bewusst subjektiv messbare Dysphagie, da es uns vor allem um die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ging. Die relativ geringe Rate an detektierten Schluckstörungen in unserer Studie könnte durch diesen subjektiven Ansatz erklärt werden.

Im Großteil der in dieser Studie zitierten Studien und auch in unserer Studie wurde ein retrospektives Studiendesign verwendet. Dies ließ nur die Erhebung eines limitierten Datensatzes zu. So lagen keine Daten vor, ob vor Beginn der Bestrahlung bereits Schluckstörungen bestanden. Dysphagie vor Therapiebeginn war in einigen Studien ein bedeutender Einflussfaktor für spätere Dysphagie (36,37,41). Bei Dirix et al. war Dysphagie vor Therapiebeginn der einzige in der multivariaten Analyse verbliebene Einflussfaktor (41).

Limitierend für die statistische Auswertung war auch die kleine Größe des Studienkollektivs. Es lassen sich keine allgemeingültigen Aussagen ableiten. Die präsentierten Ergebnisse können jedoch als Trend angesehen werden.

#### **4.2 Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren**

Bei der Untersuchung des Einflusses einzelner Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten zeigten sich unterschiedliche starke Beeinflussungen. Keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss zeigten das Patientengeschlecht, Bestrahlungsfractionierung und Chemotherapiegabe. Den größten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten ECOG Status bei Bestrahlungsbeginn, IMRT, postoperative Bestrahlung, BMI, TNM-Stadium, Tumorlokalisation, Alkoholabusus, PEG-Gebrauch und PEG-Anlagezeitpunkt.

**Alter:** In dieser Studie zeigten sich bei Patienten, die bei Diagnosestellung weniger als 65 Jahre alt waren, bessere Überlebensraten als für ältere Patienten. Dies ist nicht verwunderlich, da jüngere Patienten im Allgemeinen größere Überlebenschancen haben aufgrund größerer Kraftreserven und weniger Komorbiditäten (69). Höheres Alter zeigte auch in anderen Studien negativen Einfluss auf die Überlebensraten (70). Bei Bøje et al. wurde jedoch festgestellt, dass der Haupteinfluss nicht durch das Alter selber sondern vor allem durch die steigende Inzidenz von Komorbiditäten im Alter bedingt wurde (28).

**Nikotinabusus:** Wie zu erwarten, war der Großteil der behandelten Patienten Raucher. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der Raucherkohorte 48 Monaten nach Therapieende bei 43 Prozent. Patienten ohne Nikotinabusus hatten hingegen eine Überlebenswahrscheinlichkeit, die 10 Prozent darüber lag. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien gefunden (71). Die erhöhte Mortalität könnte unter anderem auf schlechtere Tumorkontrolle bei Rauchern unter Radiochemotherapie zurückzuführen sein. Eine geringere Versorgung mit Sauerstoff der Tumorzellen durch vermehrt auftretendes Carboxyhämoglobin bei Rauchern beeinflusst vermutlich negativ das Therapieergebnis (72).

Neben diesen Überlegungen darf nicht vernachlässigt werden, dass Nikotin für eine Reihe von Begleiterkrankungen verantwortlich gemacht werden kann (s. Absatz „Begleiterkrankungen“).

Es gilt zu bedenken, dass nur der in Akten dokumentierte Nikotinabusus in dieser Studie berücksichtigt werden konnte. Dies stellt einen klaren Nachteil gegenüber prospektiven Studien dar. Für eine genauere Auswertung wäre auch interessant gewesen, die Raucheigenschaften der Patienten zu quantifizieren.

**Begleiterkrankungen:** Für die Betrachtung der Überlebenskurven von Tumorpatienten sind Komorbiditäten einerseits aufgrund des direkten Einflusses einer Begleiterkrankung und andererseits aufgrund reduzierter Toleranz gegenüber Therapien entscheidend.

In einer Metaanalyse von Bøje wurden Komorbiditäten große Bedeutung beigemessen und ein Zusammenhang zwischen Komorbidität und geringeren Überlebensraten hergestellt (69). In

Dänemark konnten zudem die 6 wichtigsten Komorbiditäten identifiziert werden. Dazu gehörten Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Krankheiten, chronische Lungenerkrankungen, Magen-Darm-Ulzera und Diabetes mellitus (28).

Ebenso darf der Einfluss durch Zweitumoren bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nicht unterschätzt werden. Zweitumoren können entsprechend dem Konzept der *field cancerization* nach Slaughter et al. erklärt werden (73) und treten bei Patienten mit Tumoren im Kopf und Hals Bereich vor allem im Kopf und Hals, der Lunge und dem Ösophagus auf, aber auch kolorektale und andere mit dem Rauchen assoziierte Tumoren wurden beschrieben (74).

In unserer Studie zeigten Patienten mit Komorbidität nicht-signifikante Überlebensvorteile gegenüber Patienten ohne Komorbiditäten. Dies erscheint mit Hinsicht auf die genannte Literatur nicht sinnvoll und kann an der kleinen Auswahl gesammelter Nebendiagnosen und der geringen Inzidenz dieser liegen.

**Alkoholabusus:** Patienten, die Alkoholabusus angaben, zeigten in unserer Studie signifikant schlechtere Überlebensraten als Patienten ohne Alkoholabusus. Bei der Betrachtung dieses Ergebnis muss jedoch bedacht werden, dass der Anteil der Patienten mit Alkoholabusus noch höher gewesen sein könnte, als in den Klinikakten dokumentiert.

Der Einfluss von Alkohol zeigte auch in anderen Studien einen negativen Einfluss auf das Überleben (75,76). Mit steigendem Alkoholkonsum und zunehmendem Zeitraum des Alkoholabusus sanken die Überlebensraten (70,77). Der negative Einfluss machte sich vor allem bei älteren Patienten und Rauchern bemerkbar, was vermuten lassen könnte, dass ein Einfluss von Komorbiditäten und Einnahme weiteren Noxen besteht (78). Dies steht auch im Einklang mit einer Studie von Farshadpour et al., die zu dem Ergebnis kam, dass das Gesamtüberleben aber nicht das krankheitsspezifische Überleben durch Alkoholabusus beeinflusst wird (79).

**TNM und AJCC Stadien:** In den Überlebenskurven zeigten Patienten mit Tumoren im Stadium T0, T1 oder unbekanntem T-Stadium die besten Überlebenskurven. T2-Tumore wiesen ein mittleres und Tumore im Stadium 3 oder 4 die schlechtesten Überlebensraten auf. Bezogen auf den Lymphknotenstatus zeigten sich die besten Überlebenskurven für einen negativen Lymphknotenstatus (N0) gefolgt von Patienten in N1 und N2 Stadien. Patienten, die eine Stadium N3 aufwiesen, hatten die schlechtesten Überlebensraten. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in den Überlebenskurven der einzelnen AJCC Stadien.

Eine Bestätigung unserer Ergebnisse zeigte unter anderem eine Studie von Liu et al., in der das Überleben von 214 Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich untersucht wurde. Das AJCC Stadium 4 war dabei einer der stärksten Einflussfaktoren für das Überleben (80).

**Tumorlokalisation:** Die besten Überlebensraten in unserer Studie zeigten Patienten mit Primärtumoren von Nasopharynx und Larynx. Im mittleren Bereich lagen Tumoren des Oropharynx und im unteren Bereich Tumoren der Mundhöhle und sonstige Tumoren. Auch bei Jeremic und Milicic hatten Patienten mit Nasopharynx- und Larynxtumoren die besten Überlebensraten (81). Bei näherer Betrachtung jedoch wiesen unsere Patienten mit Larynx und Nasopharynxtumoren in anderen für das Überleben einflussreichen Faktoren Unterschiede auf im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv. So zeigten Patienten mit Nasopharynx- und Larynxtumoren bessere ECOG Scores (61 Prozent und 69 Prozent versus 50 Prozent für ECOG Status 0-1). Es gab nur einen Patienten mit Nasopharynxtumor, der untergewichtig war (5,6 Prozent versus 10,9 Prozent im Gesamtkollektiv) und keinen untergewichtigen Patienten mit Larynxtumor. Ebenso war der Anteil der Alkoholabhängigen bei Patienten mit Nasopharynx- und Larynxtumoren geringer (22 Prozent und 23 Prozent versus 33 Prozent). Es gab weniger Patienten mit PEG-Sonden und die Tumordifferenzierung war insbesondere unter den Larynxtumoren mit ausschließlich G1 und G2 Tumoren überdurchschnittlich gut.

Ein Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben ist durchaus denkbar, kann jedoch aufgrund der Inhomogenitäten in den einzelnen Lokalisationsgruppen nicht abschließend beurteilt werden.

**Tumorhistologie und Differenzierung:** Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (PEC) zeigten deutlich schlechtere Überlebenskurven als Patienten mit Tumoren anderen histologischen Ursprungs. Beim Vergleich der Gruppen fiel auf, dass Patienten mit PEC weniger Lymphknotenmetastasen, kleinere T-Stadien und bessere Differenzierung jedoch auch mehr Alkoholabusus (37 Prozent versus 11 Prozent bei Nicht-PEC) und mehr PEG-Sonden (36 Prozent versus 21 Prozent) aufwiesen. Ein solcher Einfluss wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben, weshalb weitere Untersuchungen folgen sollten.

Bei der Betrachtung des Einflusses der Tumordifferenzierung auf das Gesamtüberleben entsprachen die Ergebnisse den Erwartungen. Patienten, deren Tumore eine bessere Differenzierung auswiesen, lebten länger als Patienten mit Tumorerkrankungen geringer Differenzierung.

**Intensity-modulated radiotherapy (IMRT):** Durch die Anwendung von IMRT ist es möglich geworden, komplex geformte Bestrahlungsfelder zu erstellen und eine Schonung von Risikoorganen zu ermöglichen. In unserer Studie kamen die Vorteile in Bezug auf Schluckstörungen nicht zur Geltung. Die mit IMRT behandelten Patienten unserer Studie wiesen jedoch signifikant bessere Überlebensraten auf als die restlichen Patienten ( $p=0,001$ ). Beadle et al. untersuchten den Nutzen der IMRT nach durchschnittlich 40 Monaten und fanden signifikant besseres Überleben bei Patienten, die mit IMRT behandelt wurden (82).

Studien, die keine Zusammenhänge feststellen konnten, berichteten über Störfaktoren wie Unterschiede in Tumorgöße und Lymphknotenbefall zwischen Patienten mit und ohne IMRT-Behandlung oder vermuteten eine zu geringe Power ihrer Studie (41).

**Konventionelle und akzelerierte Bestrahlung:** Für die akzeleriert bestrahlten Patienten zeigte sich ein leichter Überlebensvorteil gegenüber konventionell bestrahlten Patienten. Eine Metaanalyse von Bourhis et al. fand unter Einschluss von 6.515 Patienten ebenso einen Überlebensvorteil durch akzelerierte Therapie (83). In einer Metaanalyse mit Einschluss von 10.225 Patienten, durchgeführt von Budach et al., wurde hingegen festgestellt, dass bei alleiniger akzelerierter Radiotherapie kein Überlebensvorteil für die Patienten bestand (17). Beide Analysen fanden für hyperfraktionierte Radiotherapie die größten Überlebensvorteile.

**Chemotherapie:** Viele Studien berichteten über verbesserte Tumorkontrolle, Progress freies Überleben und Gesamtüberleben durch den Einsatz von Chemotherapeutika (16,17,84). Pignon et al. untersuchten darüber hinaus in einer Metaanalyse den Zeitpunkt der Chemotherapiegabe und fanden die besten 5-Jahresüberlebensraten für Chemotherapie, die gleichzeitig zur Bestrahlung gegeben wurde (85).

Unsere Daten konnten keine Verbesserung durch Chemotherapie bestätigen. Bei näherer Untersuchung zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen Patientengruppen mit und ohne Chemotherapie. Vermutlich liegt eine Stichprobenverzerrung vor.

**Cetuximab:** In unserem Patientenkollektiv erhielten nur 14 Patienten Cetuximab. Ein positiver Effekt auf das Überleben zeigte sich dabei deutlich. In einer Studie von Bonner et al. wurden 424 Patienten beobachtet, die randomisiert alleinige Radiotherapie oder Radiotherapie mit Cetuximab erhielten. Bei der 5-Jahresüberlebensrate zeigte sich für Patienten mit Cetuximab ein Überlebensvorteil von 9 Prozent gegenüber Patienten, die eine alleinige Bestrahlung erhielten (45,6 Prozent versus 36,4 Prozent). Für Patienten mit Cetuximab ergab sich eine weitere Steigerung, wenn ein starker Akne ähnlicher Hautausschlag auftrat (86).

Cetuximab ist ein EGFR-Inhibitor und erhöht die Effekte der Bestrahlung (87). Der vorbeschriebene Überlebensvorteil konnte in unserer Studie beobachtet werden, jedoch wurde Cetuximab zu selten eingesetzt, als dass aus unseren Daten abgeleitet werden könnte, für welche Patienten der Einsatz von Cetuximab den größten Vorteil bringt.

**Primäre versus postoperative Radiochemotherapie:** Es zeigte sich, dass Patienten, die erst eine Operation erhielten und dann bestrahlt wurden, bessere Überlebensraten aufwiesen. Dieser Effekt war überraschend und führte zu einer näheren Betrachtung der Kollektive. Auffällige Unterschiede waren mehr Alkoholabusus (49 Prozent versus 27 Prozent), weniger IMRT Behandlungen (21 Prozent versus 32 Prozent), mehr PEG-Sonden (46 Prozent versus 29 Prozent) und fehlende Neck dissection bei primär bestrahlten Patienten unserer Studie. Die Einflüsse von primärer und postoperativer Bestrahlung wurden in dieser Weise bisher nicht beschrieben und sollten in weiteren Studien mit größerer Patientenzahl überprüft werden.

**Neck dissection:** Die Patienten unserer Studie zeigten signifikant bessere Überlebensraten, wenn sie einer Neck dissection unterzogen wurden. Auch andere Studien präsentierten diese Tendenz. Für eine abschließende Empfehlung sollten sowohl Zeitpunkt der Neck dissection in Bezug auf die Bestrahlungstherapie als auch das Ausmaß der Operation (radikal versus selektiv, ein- versus beidseitig) näher betrachtet werden, um das beste therapeutische Ergebnis zu erhalten.

**ECOG Performance Status:** Patienten, die bei Bestrahlungsbeginn einen ECOG Score von 0 oder 1 aufwiesen, zeigten signifikant bessere Überlebensraten als Patienten mit höheren ECOG Scores. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit anderen Studien (81,88). In einer retrospektiven Studie von Sadat et al. wurde der Karnofsky Performance Status (KPS) als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben identifiziert. Patienten mit einem KPS unter 80 Prozent (entspricht ECOG Score  $\geq 2$ ) zeigten deutlich schlechtere Überlebensraten. Es ist jedoch anzumerken, dass alle Patienten mit einem KPS unter oder gleich 70 Prozent eine alleinige Radiotherapie erhielten, während Patienten mit einem KPS von 80 bis 100 Prozent eine Radiochemotherapie bekamen (88).

**BMI:** Normal- und übergewichtige Patienten zeigten in unserer Studie signifikant bessere Überlebensraten als untergewichtige Patienten. In einer retrospektiven Studie mit 190 Patienten stellten auch Grossberg et al. fest, dass das onkologische Ergebnis von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren maßgeblich vom initialen Body Mass Index abhängig war. Patienten zeigten mit zunehmendem BMI verbesserte Überlebensraten (57). Auch bei Park et al. zeigten übergewichtige Patienten bessere Überlebensraten (77). Da Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren häufig unter Schluckstörungen bis hin zu kompletter Obstruktion des Schluckkanals leiden und somit starkem Gewichtsverlust unterliegen, können die körpereigenen Kraftreserven das bessere Überleben erklären.

**Künstliche Ernährung:** Patienten, die keine künstliche Ernährung benötigen, zeigen ausreichende körpereigene Reserven und sind fähig zur oralen Nahrungsaufnahme. Es erscheint daher nicht verwunderlich, dass sie in unserer Studie bessere Überlebensraten aufwiesen.

Unter den Patienten, die künstliche Ernährung benötigten, hatte die Ernährung über eine PEG-Sonde einen besonders negativen Einfluss. Im Vergleich zeigten Patienten, die aufgrund einer Operation eine PEG-Sonde besaßen, bessere Überlebensraten als Patienten, die aufgrund von Radio- oder Chemotoxizität eine PEG-Sonde benötigten. In unserer Kohorte wiesen Patienten mit prophylaktischer PEG-Anlage die schlechtesten Überlebensraten auf.

Ob PEG-Anlagen reaktiv oder prophylaktisch erfolgen sollten, wurde bereits kontrovers in der Literatur diskutiert. Quellen, die eine prophylaktische Anlage befürworten, argumentieren mit geringerem Gewichtsverlust, kürzeren Krankenhausaufenthalten und besserer Lebensqualität während der Therapie. Dagegen sprechen wie in unserer Studie schlechtere Langzeitergebnisse sowie auch verlängerte PEG-Abhängigkeiten und Übertherapie von bis zu 50 Prozent der Patienten (89). Generell sollte berücksichtigt werden, dass individuelle Konzepte für jeden Patienten verwendet werden, um das bestmögliche Ergebnis zu erhalten. Matuschek al. erstellten dafür ein Modell, mithilfe dessen Patienten, die von einer prophylaktischen PEG profitierten würden, identifiziert werden können (53).

**Tracheostoma:** In dieser Studie wurde der Einfluss eines Tracheostomas während der Radiochemotherapie auf das Langzeitüberleben untersucht. Patienten mit Tracheostomaversorgung

wiesen bessere Überlebensraten auf als solche ohne Tracheostoma. Der Zusammenhang war jedoch nicht signifikant. Da die Anlage von atemwegssichernden Maßnahmen vor allem bei ausgedehnten, fortgeschrittenen Tumoren notwendig ist, ist der Einfluss des Tracheostomas als Überlebensvorteil als fraglich anzusehen.

Andere Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss von prätherapeutischen Tracheostomata und nicht mit dem allgemeinen Vorhandensein dieser. In einer prospektiven Studie von Herchenhorn et al. zeigten sich für prätherapeutische Tracheostomata negative Einflüsse auf die Überlebensraten. Allerdings wurde keiner der eingeschlossenen Patienten operiert (90).

#### **4.3 Einflussfaktoren der Mundtrockenheit nach Radiochemotherapie**

Mundtrockenheit und Dysphagie gehören zu den Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie mit dem stärksten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (12). Da Mundtrockenheit eine Ursache für Dysphagie sein kann, muss sie minimiert werden, um Dysphagieraten möglichst gering zu halten.

Mundtrockenheit Grad 3 – 4 nach LENT/SOMA trat in unserer Studie mit einer Inzidenz von 30,2 Prozent auf. Der wichtigste dosimetrische Prognosefaktor war die Bestrahlung der Parotiden von über 20 Gray. Dieses Ergebnis entspricht den Empfehlungen anderer Studien. Bei Bestrahlungsdosen der Parotiden von 26 Gray und weniger wurde die Möglichkeit der Erholung der Parotiden beschrieben (50). Zur Schonung der Speicheldrüsen wurde IMRT bereits erfolgreich eingesetzt und Xerostomieinzidenzen konnten verringert werden (48,91). Van Luijk et al. fanden kürzlich heraus, dass besonders die großen Speicheldrüsengänge für die Regeneration der Speichelproduktion wichtig waren (92). Ob durch diese Erkenntnis eine weitere Senkung des Auftretens der Mundtrockenheit ermöglicht werden kann, werden Folgestudien zeigen.

#### **4.4 Einflussfaktoren der PEG-Sonden Abhängigkeit nach Radiochemotherapie**

Patienten, die noch Jahre nach der Tumortherapie von einer PEG-Sonde abhängig sind, benötigen diese in der Regel aufgrund ausgeprägter Schluckstörungen. In unserer Studie war die Bestrahlung der Mundhöhle die Hauptursache für eine PEG-Abhängigkeit.

Ein multifaktorieller Ansatz wurde von Wopken et al erstellt. Sie nutzten ein Modell aus den Faktoren moderater bis schwerer Gewichtsverlust vor Behandlungsbeginn, fortgeschrittenes T-Stadium, akzelerierte Bestrahlung, Bestrahlung in Kombination mit Chemotherapie oder Cetuximab sowie den Durchschnittsbestrahlungsdosen von superiorem und inferiorem M. constrictor pharyngis, M. cricopharyngeus und der kontralateralen Parotis. Dieses Modell soll die Abhängigkeit von einer Ernährungssonde nach 6 Monaten (TUBE M6) vorhersagen (45).

Während in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen PEG-Abhängigkeit und Anlagezeitpunkt gefunden wurde, zeigten viele Studien verlängerte Abhängigkeit bei prophylaktischer PEG-Anlage (58,89). Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Schluckkanal weniger genutzt wird und sowohl Nerven als auch Muskeln seltener verwendet werden und das Zusammenspiel dieser später schlechter koordiniert wird.

Weitere in der Literatur genannte Ursachen für verlängerte PEG-Abhängigkeit sind exzessiver Alkoholkonsum und Nikotinabusus (93). Durch den Gebrauch von IMRT hingegen konnte die PEG-Abhängigkeit gesenkt werden (94).

In den genannten Studien wurde der Einfluss der Bestrahlung der Mundhöhle nicht untersucht. Um die Bedeutsamkeit unseres Ergebnisses zu validieren, sollten demnach Folgestudien mit größerer Patientenzahl durchgeführt werden.

#### **4.5 Einflussfaktoren des Gewichtsverlustes über 5 Prozent nach Radiochemotherapie**

In unserer univariaten Analyse zeigten sich starke Zusammenhänge zwischen Gewichtsverlust über 5 Prozent und dem Gebrauch einer PEG-Sonde während der Therapie sowie den Bestrahlungsdosen von Mundhöhle, unterer Gingivaschleimhaut und Parotis. Multivariat verblieb die Bestrahlung der Mundhöhle signifikant.

Bisherige Studien untersuchten vor allem die Ursachen für kritischen Gewichtsverlust während der Tumortherapie. In einer Metaanalyse von Zhao et al. wurden 22 Studien zu Gewichtsverlust verglichen und drei Faktoren als bedeutend hervorgehoben. Diese waren fortgeschrittenes Tumorstadium, initial hoher BMI und Chemotherapiegabe (95). Ein ähnliches Ergebnis fanden auch Lønbro et al. (58). Bei Langius et al. hingegen waren Bestrahlung der Lymphknoten, hohe Bestrahlungsdosis des Tumors, konventionelle und nicht IMRT-geplante Bestrahlung und jüngeres Alter die wichtigsten Faktoren (96).

In unserer Studie untersuchten wir nicht die Auswirkungen des Gewichtsverlustes für die Patienten. Dies wäre interessant gewesen, um herauszufinden ob langfristiger Gewichtsverlust nach Bestrahlung bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich negative Einflüsse auf die Lebensqualität hat oder eher unbedeutend ist. Desweiteren muss bedacht werden, dass Gewichtsverlust nach so langer Zeit von anderen Faktoren wie Diäten oder Begleiterkrankungen geprägt sein kann.

#### **4.6 Einflussfaktoren von Kauschwierigkeiten nach Radiochemotherapie**

In unserer Studie waren der Tracheostomagebrauch während der Bestrahlung, Zeitpunkt der PEG-Anlage und Bestrahlungsdosen von Mundhöhle sowie unterer Gingivaschleimhaut Faktoren, die Kauschwierigkeiten Grad 3 nach Jahren bedingen können.

Andere Studien beschäftigten sich vornehmlich mit Problemen der Mundöffnung insbesondere dem sogenannten Trismus. Zur Verhinderung des Trismus wurde empfohlen, auf eine Dosisersparung der Kaumuskeln und des Kiefergelenks zu achten. Der wichtigste Faktor schien dabei die Bestrahlung des M. masseter zu sein (97). Geringere Inzidenzen wurden auch nach IMRT Behandlung festgestellt (98).

Insgesamt sind Kauschwierigkeiten und Trismus bisher nur gering erforscht als Spätfolgen der Radiotherapie. Eine Folgestudie sollte sowohl Kaumuskeln und Kiefergelenk als auch Mundhöhle und Gingivaschleimhaut als Risikoorgane einschließen.

## 5 Schlussfolgerung

Die Strahlentherapie ist eine wichtige Komponente der Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, die hilft insbesondere fortgeschrittene Tumore besser zu kontrollieren und Überlebensraten zu verbessern. Aufgrund der akuten und späten Toxizität auf umliegende Gewebe leiden Überlebende unter Nebenwirkungen wie Dysphagie und erleben Lebensqualitätseinschränkungen.

In unserer Studie untersuchten wir die Inzidenz und Ursachen für Dysphagie und andere Spätfolgen. Durchschnittlich 51 Monate nach Bestrahlungsende traten Schluckstörungen Grad 2 – 4 nach LENT/SOMA mit einer Inzidenz von 23,3 Prozent auf. Der wichtigste Einflussfaktor war wie in vergleichbaren Studien die Höhe der Bestrahlungsdosen einzelner Risikoorgane. Während in der Literatur am häufigsten die Bestrahlung von Pharynx und einzelnen Abschnitten des Pharynx sowie die Bestrahlung des Larynx verantwortlich gemacht wurde für Langzeitdysphagie, zeigte in der multivariaten Analyse unserer Studie die Bestrahlung der unteren Gingivaschleimhaut den größten Einfluss auf die Ausbildung von Langzeitdysphagie.

Den größten Einfluss auf Kauschwierigkeiten Grad 3 nach LENT/SOMA, Gewichtsverlust über 5 Prozent und PEG-Abhängigkeit zeigte die Bestrahlung der Mundhöhle.

Ob sich diese Erkenntnisse verallgemeinern lassen, sollte in Folgestudien überprüft werden.

Im Einklang mit bisherigen Studien konnten wir feststellen, dass die Bestrahlung der Parotiden über 20 Gray ein Prädiktor für Mundtrockenheit Grad 3 – 4 nach LENT/SOMA darstellte. Für eine Reduktion der Xerostomieinzidenz sollte demnach die Bestrahlungsdosis der Parotiden möglichst gering gehalten werden.

Neben den Spätfolgen der Bestrahlungstherapie wurden Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Ein potenzieller Überlebensvorteil lässt sich aufgrund der Ergebnisse unserer Studie für einen niedrigen ECOG Score bei Therapiebeginn, intensitätsmodulierte Radiotherapie, normalgewichtigen bis adipösen BMI bei Therapiebeginn und niedrige TNM-Stadien vorhersagen. Geringere Überlebensraten sind hingegen für Patienten mit Alkoholabusus, PEG-Gebrauch während der Therapie und prophylaktischer PEG-Anlage zu befürchten. Mithilfe dieser Ergebnisse lassen sich die Überlebenschancen von Patient mit Tumoren im Kopf und Hals Bereich besser einschätzen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 1. März 2005;55(2):74–108.
2. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe [Internet]. Krebs - Zentrum für Krebsregisterdaten - Aktuelle Daten zu Krebs in Deutschland. 2015 [zitiert 3. Februar 2016]. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/Krebs\\_in\\_Deutschland\\_10\\_Auflage.html;jsessionid=7434864AA63E8EE50DC5CC3ABFF8E5FB.2\\_cid372](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/Krebs_in_Deutschland_10_Auflage.html;jsessionid=7434864AA63E8EE50DC5CC3ABFF8E5FB.2_cid372)
3. Anandharaj A, Ekshyyan O, Jia Y, Rong X, Harrison L, Shi R, u. a. EBV and not HPV sensitizes tobacco-associated head and neck cancer cell line FaDu to radiotherapy. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 4. Dezember 2015;136(4):354–62.
4. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, u. a. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 10. November 2011;29(32):4294–301.
5. Tinhofer I, Jöhrens K, Keilholz U, Kaufmann A, Lehmann A, Weichert W, u. a. Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *Eur J Cancer.* März 2015;51(4):514–21.
6. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2. Januar 2005;14(2):467–75.
7. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet.* 23. Mai 2008;371(9625):1695–709.
8. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Turati F, Serraino D, Matsuo K, u. a. Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 15. Juli 2015;137(2):448–62.
9. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 5. Januar 2006;83(5):1126–34.
10. Toporcov TN, Znaor A, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, u. a. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* Februar 2015;44(1):169–85.
11. Langendijk JA, Doornaert P, Leeuw IMV, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 8. Januar 2008;26(22):3770–6.
12. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, u. a. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. März 2005;61(3):772–8.
13. Platteaux N, Dirix P, Dejaeger E, Nuyts S. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. *Dysphagia.* 27. August 2009;25(2):139–52.
14. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, u. a. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1. Mai 2002;53(1):23–8.
15. Lee S-Y, Kim BH, Park YH. Analysis of Dysphagia Patterns Using a Modified Barium Swallowing Test Following Treatment of Head and Neck Cancer. *Yonsei Med J.* 1. September 2015;56(5):1221–6.

16. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*. 31. Januar 2006;6:28.
17. Shang J, Gu J, Han Q, Xu Y, Yu X, Wang K. Chemoradiotherapy is superior to radiotherapy alone after surgery in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 15. September 2014;7(9):2478–87.
18. Schindler A, Denaro N, Russi EG, Pizzorni N, Bossi P, Merlotti A, u. a. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1. November 2015;96(2):372–84.
19. Mouw KW, Haraf DJ, Stenson KM, et al. Factors associated with long-term speech and swallowing outcomes after chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 20. Dezember 2010;136(12):1226–34.
20. Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, Locher JL, Nabell LM, Carroll WR, u. a. Factors Associated With Long-Term Dysphagia After Definitive Radiotherapy for Locally Advanced Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1. Februar 2009;73(2):410–5.
21. Hutcheson KA, Abualsamh AR, Sosa A, Weber RS, Beadle BM, Sturgis EM, u. a. Impact of selective neck dissection on chronic dysphagia after chemo-intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Head Neck*. Juni 2016;38(6):886–93.
22. Christianen MEMC, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, u. a. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: Results of a prospective observational study. *Radiother Oncol*. 1. Oktober 2012;105(1):107–14.
23. Machida N, Tohara H, Hara K, Kumakura A, Wakasugi Y, Nakane A, u. a. Effects of aging and sarcopenia on tongue pressure and jaw-opening force. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 22. Januar 2016 [zitiert 16. Februar 2016]; Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.12715/abstract>
24. Aviv JE, Martin JH, Jones ME, Wee TA, Diamond B, Keen MS, u. a. Age-related changes in pharyngeal and supraglottic sensation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Oktober 1994;103(10):749–52.
25. Humbert IA, Fitzgerald ME, McLaren DG, Johnson S, Porcaro E, Kosmatka K, u. a. Neurophysiology of swallowing. *NeuroImage*. 1. Februar 2009;44(3):982–91.
26. Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Fersino S, Giaj Levra N, Naccarato S, u. a. Dose-volume-related dysphagia after constrictor muscles definition in head and neck cancer intensity-modulated radiation treatment. *Br J Radiol* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 25. Januar 2016];87(1044). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243212/>
27. Bøje CR, Dalton SO, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, u. a. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol*. Januar 2014;110(1):91–7.
28. Liu C-J, Chang W-J, Chen C-Y, Sun F-J, Cheng H-W, Chen T-Y, u. a. Dynamic cellular and molecular modulations of diabetes mediated head and neck carcinogenesis. *Oncotarget*. 21. August 2015;6(30):29268–84.
29. Raikundalia MD, Fang CH, Spinazzi EF, Vazquez A, Park RC, Baredes S, u. a. Impact of Diabetes Mellitus on Head and Neck Cancer Patients Undergoing Surgery. *Otolaryngol -- Head Neck Surg*. 1. Februar 2016;154(2):294–9.
30. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, u. a.

Competing Causes of Death and Second Primary Tumors in Patients with Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 15. März 2004;10(6):1956–62.

31. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, Winn RJ, Benner SE, Lippman SM, u. a. The Impact of Smoking Status, Disease Stage, and Index Tumor Site on Second Primary Tumor Incidence and Tumor Recurrence in the Head and Neck Retinoid Chemoprevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8. Januar 2001;10(8):823–9.

32. Caglar HB, Tishler RB, Othus M, Burke E, Li Y, Goguen L, u. a. Dose to Larynx Predicts for Swallowing Complications After Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* 15. November 2008;72(4):1110–8.

33. Jensen K, Lambertsen K, Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: Frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiother Oncol.* Oktober 2007;85(1):74–82.

34. Silveira MH, Dedivitis RA, Queija DS, Nascimento PC. Quality of Life in Swallowing Disorders after Nonsurgical Treatment for Head and Neck Cancer. *Int Arch Otorhinolaryngol.* Januar 2015;19(1):46–54.

35. Frowen J, Cotton S, Corry J, Perry A. Impact of demographics, tumor characteristics, and treatment factors on swallowing after (chemo)radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck.* 1. April 2010;32(4):513–28.

36. Mortensen HR, Overgaard J, Jensen K, Specht L, Overgaard M, Johansen J, u. a. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol.* 1. Oktober 2013;52(7):1535–42.

37. Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DHF, Verdonck-de Leeuw IM, René Leemans C, Slotman BJ. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* Februar 2009;90(2):189–95.

38. Mortensen HR, Jensen K, Aksglæde K, Behrens M, Grau C. Late dysphagia after IMRT for head and neck cancer and correlation with dose–volume parameters. *Radiother Oncol.* Juni 2013;107(3):288–94.

39. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf WJM, u. a. 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.* Oktober 2007;85(1):64–73.

40. 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. *Int J Radiat Oncol.* 1. Oktober 2009;75(2):385–92.

41. Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, Meredith RF, Spencer SA, Bonner JA. Dosimetric Factors Associated With Long-Term Dysphagia After Definitive Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol.* 1. Februar 2010;76(2):403–9.

42. Weber KJ, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Herausgeber. *Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. S. 11–48.

43. Karstens JH, Janssen S, Werner M, Meyer A, Bruns F, Meier K, u. a., Herausgeber. *Strahlenbiologie.* In: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht.* 5. Auflage. Berlin: lehmanns media; 2010. S. 48.

44. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkers RJHM, u. a. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc*

Ther Radiol Oncol. Oktober 2014;113(1):95–101.

45. Lindblom U, Nilsson P, Gärskog O, Kjellen E, Laurell G, Wahlberg P, u. a. Aspiration as a late complication after accelerated versus conventional radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 3. März 2016;136(3):304–11.
46. Thilmann C, Oelfke U. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Herausgeber. *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. S. 285–96.
47. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Mehilal R, Kerrebijn JD, Levendag PC. The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope*. Februar 2013;123(2):386–93.
48. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, u. a. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Februar 2011;12(2):127–36.
49. 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*. Oktober 1999;45(3):577–87.
50. Lango MN, Egleston B, Ende K, Feigenberg S, D'Ambrosio DJ, Cohen RB, u. a. Impact of neck dissection on long-term feeding tube dependence in head and neck cancer patients treated with primary radiation or chemoradiation. *Head Neck*. März 2010;32(3):341–7.
51. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, u. a. Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis. *J Clin Oncol*. 20. Juli 2008;26(21):3582–9.
52. Matuschek C, Bölke E, Geigis C, Kammers K, Ganswindt U, Scheckenbach K, u. a. Influence of dosimetric and clinical criteria on the requirement of artificial nutrition during radiotherapy of head and neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 1. Juli 2016;120(1):28–35.
53. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective review. *Radiother Oncol*. Februar 2006;78(2):152–8.
54. Munshi A, Pandey MB, Durga T, Pandey KC, Bahadur S, Mohanti BK. Weight Loss During Radiotherapy for Head and Neck Malignancies: What Factors Impact It? *Nutr Cancer*. 1. November 2003;47(2):136–40.
55. Oken M, MMD a, Creech R, HMD b, Tormey D, CMD, Horton J, MD, Davis T, EMD c, McFadden E, T e, u. a. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. Dezember 1982;5(6):649–56.
56. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, et al. Association of body composition with survival and locoregional control of radiotherapy-treated head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol [Internet]*. 18. Februar 2016 [zitiert 3. März 2016]; Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6339>
57. Lønbro S, Petersen GB, Andersen JR, Johansen J. Prediction of critical weight loss during radiation treatment in head and neck cancer patients is dependent on BMI. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 9. November 2015;
58. Chen AM, Li B-Q, Lau DH, Farwell DG, Luu Q, Stuart K, u. a. Evaluating the Role of Prophylactic Gastrostomy Tube Placement Prior to Definitive Chemoradiotherapy for

- Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 15. November 2010;78(4):1026–32.
59. Murray KAM, Brzozowski LAR. Swallowing in Patients with Tracheotomies. *AACN Clin Issues Adv Pract Acute Crit Care*. August 1998;9(3):416–26.
  60. Christianen MEMC, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol*. Dezember 2011;101(3):394–402.
  61. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, u. a. Intensity-Modulated Radiotherapy of Head and Neck Cancer Aiming to Reduce Dysphagia: Early Dose–Effect Relationships for the Swallowing Structures. *Int J Radiat Oncol*. 1. August 2007;68(5):1289–98.
  62. 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. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1. November 2007;69(3):S55.
  63. Christianen MEMC, van der Schaaf A, van der Laan HP, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, u. a. Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiother Oncol*. Februar 2016;118(2):298–303.
  64. Ghosh G, Tallari R, Malviya A. Toxicity Profile of IMRT Vs. 3D-CRT in Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *J Clin Diagn Res JCDR*. September 2016;10(9):XC01–3.
  65. Schwartz DL, Hutcheson K, Barringer D, Tucker SL, Kies M, Holsinger FC, u. a. Candidate Dosimetric Predictors of Long-Term Swallowing Dysfunction After Oropharyngeal Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 1. Dezember 2010;78(5):1356–65.
  66. Christianen MEMC, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, Steenbakkers RJHM, Koken PW, u. a. Patterns of long-term swallowing dysfunction after definitive radiotherapy or chemoradiation. *Radiother Oncol*. 1. Oktober 2015;117(1):139–44.
  67. Bhide SA, Gulliford S, Kazi R, El-Hariry I, Newbold K, Harrington KJ, u. a. 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*. Dezember 2009;93(3):539–44.
  68. 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*. 30. März 1995;31(5):1341–6.
  69. Bøje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Januar 2014;110(1):81–90.
  70. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, u. a. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: A multicentric European study. *Int J Cancer*. 20. Dezember 2005;117(6):992–5.
  71. Fortin A, Wang CS, Vigneault É. Influence of Smoking and Alcohol Drinking Behaviors on Treatment Outcomes of Patients With Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol*. 15. Juli 2009;74(4):1062–9.
  72. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma – A prospective study. *Radiother Oncol*. April 2012;103(1):38–44.
  73. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1. September

1953;6(5):963–8.

74. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control*. 15. Februar 2011;22(5):671–9.
75. Broglie MA, Soltermann A, Rohrbach D, Haile SR, Pawlita M, Studer G, u. a. Impact of p16, p53, smoking, and alcohol on survival in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary intensity-modulated chemoradiation. *Head Neck*. Dezember 2013;35(12):1698–706.
76. Saito Y, Yoshida M, Ushiku T, Omura G, Ebihara Y, Shimono T, u. a. Prognostic value of p16 expression and alcohol consumption in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1. Juni 2013;119(11):2005–11.
77. Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH. Impact of Prediagnosis Smoking, Alcohol, Obesity, and Insulin Resistance on Survival in Male Cancer Patients: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*. 11. Januar 2006;24(31):5017–24.
78. Chen Y-P, Zhao B-C, Chen C, Lei X-X, Shen L-J, Chen G, u. a. Alcohol drinking as an unfavorable prognostic factor for male patients with nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep [Internet]*. 18. Januar 2016 [zitiert 2. Mai 2016];6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725964/>
79. Farshadpour F, Kranenborg H, Calkoen EVB, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ, u. a. Survival analysis of head and neck squamous cell carcinoma: influence of smoking and drinking. *Head Neck*. Juni 2011;33(6):817–23.
80. Liu C-T, Chiu T-J, Huang T-L, Chien C-Y, Fang F-M. Impact of comorbidity on survival for locally advanced head and neck cancer patients treated by radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *Chang Gung Med J*. Juni 2010;33(3):283–91.
81. Jeremić B, Milicić B. Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. April 2009;32(2):163–8.
82. Beadle BM, Liao K-P, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, u. a. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: a SEER-Medicare analysis. *Cancer*. 1. März 2014;120(5):702–10.
83. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, u. a. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet*. 8. September 2006;368(9538):843–54.
84. Winquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review with meta-analysis. *Head Neck*. 1. Januar 2007;29(1):38–46.
85. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. Juli 2009;92(1):4–14.
86. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, u. a. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. Januar 2010;11(1):21–8.
87. Frampton JE. Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Drugs*. 22. Oktober 2010;70(15):1987–2010.
88. Sadat F, Wienke A, Dunst J, Kuhnt T. Survival of patients with head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*. 23. Dezember 2011;188(1):62–70.
89. Koyfman SA, Adelstein DJ. Enteral Feeding Tubes in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Therapy for Head-and-Neck Cancer: A Critical Review. *Int J*

Radiat Oncol. 1. November 2012;84(3):581-9.

90. Herchenhorn D, Dias FL, Ferreira CG, Araújo CM, Lima RA, Small IA, u. a. Impact of previous tracheotomy as a prognostic factor in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx submitted to concomitant chemotherapy and radiation. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 2008;70(6):381-8.

91. Ghosh-Laskar S, Yathiraj PH, Dutta D, Rangarajan V, Purandare N, Gupta T, u. a. Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head Neck.* 11. November 2015;

92. Luijk P van, Pringle S, Deasy JO, Moiseenko VV, Faber H, Hovan A, u. a. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. *Sci Transl Med.* 16. September 2015;7(305):305ra147-305ra147.

93. O'Shea R, Byrne H, Tuckett J, O'Leary G, Sheahan P. Impact of current smoking and alcohol consumption on gastrostomy duration in patients with head and neck cancer undergoing definitive chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1. Mai 2015;141(5):463-9.

94. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, Sharma AK, Gillespie M, Day TA. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1. April 2014;140(4):331-7.

95. Zhao J-Z, Zheng H, Li L-Y, Zhang L-Y, Zhao Y, Jiang N. Predictors for Weight Loss in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy: A Systematic Review. *Cancer Nurs.* Dezember 2015;38(6):E37-45.

96. Langius JAE, Twisk J, Kampman M, Doornaert P, Kramer MHH, Weijs PJM, u. a. Prediction model to predict critical weight loss in patients with head and neck cancer during (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol.* Januar 2016;52:91-6.

97. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, u. a. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol.* Juni 2016;102:47-54.

98. Kraaijenga SAC, Oskam IM, van der Molen L, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* August 2015;51(8):787-94.

## 7 Anhang

### 7.1 Fragebögen

#### 7.1.1 Fragebogen zu allgemeinen Spätfolgen der Bestrahlungs- und Chemotherapie

##### 7.1.1.1 Haut und Unterhautfettgewebe

###### Subjektiv und Management

| Grad  | 0= keine Nebenwirkung            | 1= gering/ leicht             | 2= mäßig/ deutlich         | 3= ausgeprägt/ schwer         |
|---|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>1.1 Schuppung, Rauheit:</b><br>Ist die Haut im Bestrahlungsgebiet schuppig oder rau? | Keine Symptome vorhanden         | Vorhanden bzw. asymptomatisch | Symptomatisch              | Ständige Aufmerksamkeit nötig |
| <b>1.2</b> Benutzen Sie Medikamente gegen Schuppung oder Rauheit der Haut?              | 0 - Keine medikamentöse Therapie |                               | 3 - Medikamentöse Therapie |                               |

| Grad   | 0                  | 1                          | 2                    | 3                       | 4= lebensbedrohlich      |
|--|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>1.3 Gefühlsstörung:</b><br>Welcher der folgenden Grade beschreibt Ihr Gefühlsempfinden im Hautgebiet der Bestrahlung? | Nicht vorhanden    | Übersensibel bzw. Juckreiz | Zeitweilig Schmerzen | Dauerhaft Schmerzen     | Behindernde Fehlfunktion |
| <b>1.4</b> Nehmen Sie Medikamente gegen Gefühlsstörungen der Haut?   | 0 – Keine Therapie | 2 – Zeitweilig Medikamente |                      | 3 – Dauernd Medikamente |                          |

###### Objektiv

| Grad   | 0               | 1                                 | 2                                | 3   | 4                         |
|--|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------|
| <b>1.5 Ödeme:</b><br>Haben Sie im Bereich der Bestrahlung Gewebeschwellungen, die auf Wassereinlagerung zurückzuführen sind? | nicht vorhanden | Gewebeschwellung ohne Beschwerden | Gewebeschwellung mit Beschwerden | Schwellung führt zu verringerter Funktionsfähigkeit | Völliger Funktionsausfall |

| <b>Grad</b>  | <b>0</b>                            | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>3</b>   | <b>4</b>  |
|--|-------------------------------------|--|--|--|---|
| <b>1.6</b> Werden Ihre Ödeme therapiert?   | <b>0</b> - Keine Therapie           |  |  | Medikamentöse Therapie   | Chirurgische Therapie   |
| <b>1.7 Alopezie:</b><br>Haben Sie durch die Therapie dauerhaften Haarausfall?                                  | Nicht vorhanden                     | Ausdünnend                                       | Fleckig, dauerhaft   | <b>3</b> - Vollständig, dauerhaft  |   |
| <b>1.8 Änderung der Hautpigmentierung:</b><br>Hat sich Ihre Hautfarbe im Bereich der Bestrahlung verändert?    | Nicht vorhanden                     | Vorübergehend, geringfügig                       | <b>2</b> - Dauerhaft, deutlich                                 |  |   |
| <b>1.9 Ulkus bzw. Nekrose:</b><br>Liegen im Bestrahlungsbereich Geschwüre vor oder ist das Gewebe abgestorben? | Nicht vorhanden                     | Auf die oberste Hautschicht (epidermal) begrenzt | Auf die Ober- und Lederhaut (dermal) begrenzt                  | Bis in das Unterhautfettgewebe (subkutan) reichend                           | Knochen liegt frei  |
| <b>1.10</b> Sind die Geschwüre oder abgestorbenen Hautbereiche behandlungsbedürftig?                           | <b>0</b> - Keine Therapie           |  |  | <b>3</b> - Medikamentöse Therapie  | <b>4</b> - Chirurgische Therapie                                      |
| <b>1.11 Teleangiektasien:</b><br>Haben sich im Bestrahlungsbereich kleine sichtbare Gefäße ausgebildet?        | Nicht vorhanden                     | Gering   | Mäßig <50 %  | Massiv >50 %   |   |
| <b>1.12 Narben:</b><br>Haben sich im Bereich der Bestrahlung Narben gebildet?                                  | Nicht vorhanden                     | Vorhanden, ohne Beschwerden                      | Symptomatisch  | Sekundäre Fehlfunktion   | Völliger Funktionsausfall   |
| <b>1.13</b> Sind die Narben behandlungsbedürftig?  | <b>0</b> - Keine Therapie notwendig |  |  | <b>3</b> - Medikamentöse Therapie  | <b>4</b> - Chirurgische Therapie                                      |
| <b>1.14 Atrophie bzw. Kontraktion:</b><br>Ist Ihre Haut im Bestrahlungsbereich ausgedünnt oder gespannt?       | Nicht vorhanden                     | Vorhanden, ohne Beschwerden                      | Symptomatisch bzw. unter 10 % der Bestrahlungsfläche betroffen | Verringerte Funktionsfähigkeit bzw. 10-30 % der Bestrahlungsfläche betroffen | Völliger Funktionsausfall bzw. >30 % der Bestrahlungsfläche betroffen |

### 7.1.1.2 Schleimhaut im Mund und Rachen

#### Subjektiv

| Grad  | 0               | 1  | 2  | 3  |  |
|---|-----------------|--|--|--|--|
| 2.1 Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter <b>Geschmacksveränderung</b> ? | Nicht vorhanden | Gelegentlich, geringfügig                                  | Zeitweilig                                   | Dauerhaft                                    |  |
| 2.2 Werden Ihre Geschmacksveränderungen therapiert?                     | Keine Therapie  | Geringe Nahrungsumstellung (keine saure oder scharfe Kost) | Geringe Nahrungsumstellung (halbweiche Kost) | Ausgeprägte Nahrungsumstellung (weiche Kost) | 4 - Ausgeprägte Nahrungsumstellung (flüssige Kost) |

#### Objektiv

| Grad  | 0              | 1  | 2  | 3  | 4   |
|---|----------------|--|--|--|---|
| 2.3 <b>Schleimhautintegrität</b> (Beurteilung durch Arzt)     |                | Fleckförmige Atrophie oder Teleangiektasie | Diffuse Atrophie oder Teleangiektasie, oberflächliche Ulzeration | Tiefe Ulzeration ohne freiliegenden Knochen oder Knorpel | Tiefe Ulzeration mit freiliegenden Knochen oder Knorpel |
| 2.4 Werden bei Ihnen Geschwüre im Mund oder Rachen behandelt? | Keine Therapie | 2 - Spülung, Säuberung                     | 3 - Antibiotika oder Oxidantien                                  | 4 - Geschwürabtragung und andere chirurgische Therapie   |   |

### 7.1.1.3 Speicheldrüsen

| Grad  | 1                    | 2                        | 3  | 4   |
|---|----------------------|--------------------------|--|---|
| 3.1 <b>Speichelfluss</b> (Beurteilung durch Arzt) | Normale Feuchtigkeit | Spärlicher Speichelfluss | Keine Feuchtigkeit, klebriger, visköser Speichel | Fehlende Feuchtigkeit, belegte Schleimhäute |

### 7.1.1.4 Unterkiefer

#### Subjektiv und Management

| Grad   | 0               | 1                               | 2                         | 3  | 4                           |
|--|-----------------|---------------------------------|---------------------------|--|-----------------------------|
| <b>4.1 Trismus:</b><br>Haben Sie Krämpfe des Unterkiefers, die es Ihnen erschweren den Mund zu öffnen bzw. ist dies nur unter Schmerzen möglich? | Nicht vorhanden | Bemerkbar, aber nicht messbar   | Verhindert normales Essen | Schwierigkeiten zu essen                                   | Inadäquate Nahrungsaufnahme |
| <b>4.2</b> Wie therapieren Sie die Unterkieferkrämpfe und andere Kauschwierigkeiten?   | Keine Therapie  | 2 – Ernährung durch weiche Kost |                           | Flüssige Kost, Antibiotika, muskelentspannende Medikamente | Ernährung über Magensonde   |

#### Objektiv

| Grad   | 0               | 2s                     | 3                                     | 4                     |
|--|-----------------|------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| <b>4.3 Freiliegender Knochen</b><br>(Beurteilung durch Arzt) | Nicht vorhanden | ≤2 cm                  | >2 cm oder begrenzte Sequesterbildung | Fraktur               |
| <b>4.4 Trismus</b><br>(Beurteilung durch Arzt)               | Nicht vorhanden | 1 – 2 cm Kieferöffnung | 0,5 – 1 cm Kieferöffnung              | <0,5 cm Kieferöffnung |

#### Management

| Grad  | 0              | 2           | 3   | 4                       |
|---|----------------|-------------|---|-------------------------|
| <b>4.5</b> Wie wird der freiliegende Knochen behandelt? | Keine Therapie | Antibiotika | Gewebeabtragung (Debridement, Wundtoilette), Hyperbare Sauerstofftherapie | Chirurgische Entfernung |

### 7.1.1.5 Zähne

#### Subjektiv

| Grad   | 0               | 1                       | 2                         | 3                   | 4                                |
|--|-----------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------------|
| <b>5.1</b> Haben Sie therapiebedingte Zahnschmerzen? | Nicht vorhanden | Gelegentlich und gering | Zeitweilig und erträglich | Dauerhaft und stark | Unbeeinflussbar und sehr quälend |

| Grad   | 0               | 1  | 2  | 3                                      | 4                  |
|--|-----------------|--|--|--|--------------------|
| 5.2 Wie behandeln Sie die Zahnschmerzen?                             | Keine Therapie  | Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika | Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika | Regelmäßig zentral wirksame Analgetika | Extraktion         |
| 5.3 Wie viele eigene Zähne haben Sie noch?                           |                 |  | Wie viele Zahnimplantate haben Sie?          |  |                    |
| 5.4 Benutzen Sie eine <b>Zahnprothese</b> ?                          | Nicht vorhanden | Lockere Zahnprothesen                          | 3 - Unfähigkeit, Gebiss zu tragen            |  |                    |
| 5.5 Haben Sie seit der Bestrahlungstherapie vermehrt <b>Karies</b> ? | Nicht vorhanden | Weniger als die Hälfte der Zähne betroffen     | 3 - Mehr als die Hälfte der Zähne betroffen  |  |                    |
| 5.6 Wie werden die Veränderungen Ihrer Zähne behandelt?              | Keine Therapie  | Fluoridierte Zahncreme                         | Zahnarztbehandlung                           | Gezieltes Zähne ziehen                 | Ziehen aller Zähne |

### Objektiv

| Grad                                       | 0               | 1                         | 2                           | 3                         | 4           |
|--|-----------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| 5.7 <b>Karies</b> (Beurteilung durch Arzt) | Nicht vorhanden | Desolater Zahnstatus <25% | Desolater Zahnstatus 25-50% | Desolater Zahnstatus >50% | Zahnabbruch |

### 7.1.1.6 Kehlkopf (Larynx)

#### Subjektiv

| Grad   | 0               | 1  | 2  | 3   | 4   |
|--|-----------------|--|--|---|---|
| 6.1 Leiden Sie seit der Bestrahlung unter <b>Heiserkeit</b> ?              | Nicht vorhanden | Gelegentlich Heiserkeit nach längerem Sprechen | Zeitweilig Heiserkeit, Stimme unzuverlässig und variabel | Dauernd heiser, keine normale Kommunikation möglich | Vollständiger Stimmverlust                            |
| 6.2 Haben Sie seit der Bestrahlung Schwierigkeiten mit der <b>Atmung</b> ? | Nicht vorhanden | Gelegentlich Schwierigkeiten                   | Zeitweilig Schwierigkeiten                               | Mühsames Atmen                                      | Pfeifen beim Atmen starken Schwierigkeiten beim Atmen |
| 6.3 Wie therapieren Sie Ihre Atembeschwerden?                              | Keine Therapie  |  | Inhalation, Steroide                                     | Zeitweilig Tracheostoma                             | Dauerhaft Tracheostoma                                |

## Objektiv

| Grad   | 0               | 1                                  | 2   | 3  | 4  |
|--|-----------------|------------------------------------|---|--|--|
| <b>6.4 Ödem</b><br>(Beurteilung durch Arzt)                  | Nicht vorhanden | Arytenoidknorpel                   | Arytenoidknorpel und aryepiglottische Falte   | Diffuses Ödem der Supraglottis, Luftwege adäquat | Diffus mit deutlicher Enge der Luftwege, <0,5 der Norm |
| <b>6.5 Schleimhautintegrität</b><br>(Beurteilung durch Arzt) | Intakt          | Fleckige Atrophie, Teleangiectasie | Völlige Atrophie, ausgedehnte Teleangiectasie | Ulkus, Knorpel nicht freiliegend                 | Nekrose, Knorpel freiliegend                           |
| <b>6.6 Atmung</b><br>(Beurteilung durch Arzt)                |                 |                                    | Belastungsdyspnoe                             | Mühsame Atmung in Ruhe                           | Stridor in Ruhe  |

### 7.1.1.7 Auge

#### Subjektiv

| Grad  | 0               | 1   | 2  | 3   | 4  |
|---|-----------------|---|--|---|--|
| <b>7.1 Visus:</b><br>Hat sich Ihre Sehschärfe seit der Bestrahlung verändert? | Nicht vorhanden | Undeutliches Farbsehen                                | Verschwommenes Sehen, Verlust des Farbsehens                                     | Ausgeprägter Sehschärfeverlust; eingeschränkt fähig, Alltagsaktivitäten zu verrichten             | Erblindung, unfähig, Alltagsaktivitäten zu verrichten  |
| <b>7.2</b> Wie therapieren Sie die Veränderung der Sehschärfe?                | Keine Therapie  | <b>1</b> - Brille                                     |  | <b>3</b> - Operation  |  |
| <b>7.3</b> Wie <b>lichtempfindlich</b> sind Ihre Augen seit der Therapie?     | Nicht vorhanden | Augen sind übersensibel gegenüber Licht (Photophobie) | Augen sind übersensibel gegenüber Licht (Photophobie) und verminderte Sehschärfe | <b>3</b> - Augen sind übersensibel gegenüber Licht (Photophobie) und stark verminderte Sehschärfe |  |
| <b>7.4 Schmerzen</b> Ihre Augen oder sind sie <b>trocken</b> ?                | Nicht vorhanden | Gelegentlich oder gering                              | Zeitweilig und erträglich  | Dauerhaft und stark   | Unbeeinflussbar und sehr quälend                       |
| <b>7.5</b> Nehmen Sie Schmerzmittel gegen die Augenschmerzen?                 | Keine Therapie  | Gelegentlich, nicht zentral wirksame Schmerzmittel    | Regelmäßig nicht zentral wirksame Schmerzmittel                                  | Regelmäßig zentral wirksame Schmerzmittel   | Nicht oral eingenommene zentral wirksame Schmerzmittel |

| Grad  | 0               | 1                             | 2   | 3                               | 4  |
|---|-----------------|-------------------------------|---|---------------------------------|--|
| 7.6 Tränen Ihre Augen vermindert?               | Nicht vorhanden | Gelegentlich                  | Zeitweilig                                      | 3 - Dauerhaft                   |  |
| 7.7 Therapieren Sie den vermehrten Tränenfluss? |                 | Tropfen je nach Notwendigkeit | Tropfen mit oder ohne Druckverband, Antibiotika | Antibiotikaaanwendung auf Augen | Hornhauttransplantat, komplette Entfernung des Augapfels (Enukleation) |

### Objektiv

| Grad   | 0 | 1  | 2   | 3   | 4  |
|--|---|--|---|---|--|
| 7.8 Bester korrigierter Visus (Beurteilung durch Arzt) |   | >20/40   | 20/50 bis 20/200  | < 20/200, kann Finger in 1 Meter Abstand zählen | Kann Finger nicht in 1 Meter Abstand zählen  |
| 7.9 Kornea (Beurteilung durch Arzt)                    |   | Vermehrt Tränen bei Untersuchung                 | Nichtinfektiöse Keratitis                               | Infektiöse Keratitis, Ulcus corneae             | Panophtalmitis, Hornhautnarbe, Ulzeration mit Folge der Perforation, Verlust des Auges |
| 7.10 Linse (Beurteilung durch Arzt)                    |   | Asymmetrische Linsentrübung, kein Visusverlust   | Mäßige Linsentrübung, leichter bis mäßiger Visusverlust | Mäßige Linsentrübung, ausgeprägter Visusverlust | Ausgeprägte Linsenveränderung  |
| 7.11 Gesichtsknochen (Beurteilung durch Arzt)          |   | Kosmetisch nicht feststellbare Gesichtasymmetrie | Geringe kosmetische Asymmetrie                          | Mäßige Orbitaverengung                          | Ausgeprägte Hypoplasie der Orbitaknochen   |

### Management

| Grad                    | 0 | 1                        | 2   | 3   | 4                                       |
|-------------------------|---|--------------------------|---|---|---|
| 7.12 Neovaskularisation |   | Netzhautphotokoagulation | Medikamentöse Glaukomtherapie, Netzhautphotokoagulation | Chirurgische Therapie des Glaukoms, zytodestructive Operation | Ausschälung des Augapfels (Enukleation) |
| 7.13 Linse              |   |                          |   | 3 - Kataraktextraktion je nach Visuspotenzial                 |   |

| Grad                 | 0 | 1 | 2   | 3  | 4   |
|----------------------|---|---|---|--|---|
| 7.14 Retina          |   |   | Medikamentöse Therapie des Glaukoms, lokal begrenzte Photokoagulation | Chirurgie des Glaukoms mit bzw. ohne Photokoagulation der ganzen Netzhaut      | Zytodestructive Operation + Therapie der Netzhautablösung |
| 7.15 Gesichtsknochen |   |   |   | Kosmetische Chirurgie mit und ohne Orbitavergrößerung für die leere Augenhöhle | Enukleation, Orbitavergrößerung für die leere Augenhöhle  |

#### 7.1.1.8 Ohr

##### Subjektiv

| Grad  | 0               | 1   | 2   | 3   | 4  |
|---|-----------------|---|---|---|--|
| 8.1 Schmerzen Ihre Ohren seit der Therapie?         | Nicht vorhanden | Gelegentlich und gering                               | Zeitweilig und erträglich                       | Dauerhaft und stark                       | Unbeeinflussbar und sehr quälend                       |
| 8.2 Behandeln Sie die Ohrenschmerzen?               | Keine Therapie  | Gelegentlich, nicht zentral wirksame Schmerzmittel    | Regelmäßig nicht zentral wirksame Schmerzmittel | Regelmäßig zentral wirksame Schmerzmittel | Nicht oral eingenommene zentral wirksame Schmerzmittel |
| 8.3 Haben Sie seit der Therapie einen Tinnitus?     | Nicht vorhanden | Gelegentlich  | Zeitweilig                                      | Dauerhaft                                 | Unbeeinflussbar  |
| 8.4 Haben Sie seit der Therapie Hörschwierigkeiten? | Nicht vorhanden | Geringer Verlust, keine Störung täglicher Aktivitäten | Häufig Probleme bei Flüstersprache              | Häufig Probleme bei lauter Sprache        | (Vollständige) Taubheit                                |
| 8.5 Behandeln Sie Ihre Hörschwierigkeiten?          | Keine Therapie  | Gelegentlich, nicht zentral wirksame Schmerzmittel    | Regelmäßig nicht zentral wirksame Schmerzmittel | Regelmäßig zentral wirksame Schmerzmittel | Nicht oral eingenommene zentral wirksame Schmerzmittel |

### Objektiv

| Grad   | 0 | 1  | 2   | 3  | 4   |
|--|---|--|---|--|---|
| <b>8.6 Haut am Ohr</b><br>(Beurteilung durch Arzt) |   | Trockene Schuppung                               | Otitis externa                                    | Überflächliche Ulzeration                          | Tiefe Ulzeration, Nekrose, Osteochondritis      |
| <b>8.7 Hören</b><br>(Beurteilung durch Arzt)       |   | < 10dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen | 10-15dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen | >15-20dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen | >20dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen |

### Management

| Grad   | 0              | 1                                 | 2  | 4                     |
|--|----------------|-----------------------------------|--|-----------------------|
| <b>8.8 Ist die Haut</b> an Ihren Ohren seit der Therapie behandlungsbedürftig? | Keine Therapie | Gelegentlich Salben oder Lösungen | Regelmäßig Ohrentropfen oder Antibiotika | Chirurgische Therapie |
| <b>8.9 Wird bei Ihnen in Gehörverlust</b> therapiert?                          | Keine Therapie |                                   | 3 - Hörgerät                             |                       |

### 7.1.1.9 Speiseröhre

#### Subjektiv

| Grad  | 0 | 1                                    | 2  | 3  | 4  |
|---|---|--------------------------------------|--|--|--|
| <b>9.1 Behandeln Sie ihre</b> Schluckbeschwerden? |   | Diätische Maßnahmen und Säureblocker | Diätische Maßnahmen und gelegentlich Weitung der Speiseröhre | Zeitweilig Magensonde oder regelmäßige Weitung der Speiseröhre | Intravenöse Ernährung oder regelmäßig Magensonde |

#### Objektiv

| Grad  | 0 | 1   | 2   | 3                           | 4                          |
|---|---|---|---|-----------------------------|----------------------------|
| <b>9.2 Striktur</b><br>(Beurteilung durch Arzt)   |   | >2/3 des Normaldurchmessers nach Dilatation | >1/3 bis 2/3 des Normaldurchmessers nach Dilatation | <1/3 des Normaldurchmessers | Vollständiger Verschluss   |
| <b>9.3 Ulzeration</b><br>(Beurteilung durch Arzt) |   | Oberflächlich <1 cm <sup>2</sup>            | Oberflächlich >1 cm <sup>2</sup>                    | Tiefe Ulzerationen          | Perforation, Fistelbildung |

| Grad  | 0 | 1               | 2                         | 3                            | 4                         |
|---|---|-----------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <b>9.4 Blutungen</b> (Melaena oder Bluterbrechen)<br>(Beurteilung durch Arzt) |   | Okkulte Blutung | Gelegentlich; normales Hb | Zeitweilig, 10-20% Hb-Abfall | Dauerhaft, >20% Hb-Abfall |
| <b>9.5 Anämie</b><br>(Beurteilung durch Arzt)                                 |   | 2 - Müdigkeit   |                           | 3 - Erschöpfung              |                           |

### Management

| Grad   | 0 | 1   | 2   | 3   | 4                     |
|--|---|---|---|---|-----------------------|
| <b>9.6 Schmerzen, Ulzeration</b><br>(Beurteilung durch Arzt) |   | Gelegentlich nicht zentral wirksame Schmerzmittel | Regelmäßig nicht zentral wirksame Schmerzmittel | Regelmäßig zentral wirksame Schmerzmittel | Chirurgische Therapie |
| <b>9.7 Blutung</b><br>(Beurteilung durch Arzt)               |   | Eisensubstitutionstherapie                        | Gelegentlich Transfusionen                      | Häufige Transfusionen                     | Chirurgische Therapie |

### 7.1.1.10 Gehirn

#### Subjektiv

| Grad  | 0               | 1  | 2   | 3   | 4  |
|---|-----------------|--|---|---|--|
| <b>10.1</b> Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter <b>Kopfschmerzen</b> ? | Nicht vorhanden | Gelegentlich und gering                              | Zeitweilig und erträglich   | Dauerhaft und stark                                       | Unbeeinflussbar und sehr quälend                                       |
| <b>10.2</b> Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter <b>Schläfrigkeit</b> ? | Nicht vorhanden | Gelegentlich, Arbeit und normale Aktivitäten möglich | Zeitweilig; Arbeit und normale Aktivitäten beeinträchtigt                           | Ausgeprägter Verlust von Urteils- und Bewertungsfähigkeit | Unbeeinflussbar, verhindert Alltagsaktivitäten, Koma                   |
| <b>10.3</b> Therapieren Sie die Kopfschmerzen oder Schläfrigkeit?       | Keine Therapie  | Gelegentlich nicht zentral wirksame Medikamente      | Andauernd nicht zentral wirksame Medikamente, gelegentlich niedrigdosierte Steroide | Zeitweilig hochdosierte Steroide                          | Parenteral hochdosierte Steroide, Mannitol bzw. chirurgische Eingriffe |

| <b>Grad</b>   | <b>0</b>        | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>3</b>   | <b>4</b>  |
|---|-----------------|--|--|--|---|
| <b>10.4</b> Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter Verlust an <b>Urteils- und Bewertungsfähigkeit</b> ? | Nicht vorhanden | Geringer Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit | Mäßiger Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit                | Ausgeprägter Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit | Völliger Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit    |
| <b>10.5</b> Leiden Sie seit Ihrer Therapie unter verminderter <b>Funktionsfähigkeit</b> ?             |                 | Minimale Einschränkung bei komplizierten Aufgaben    | Komplizierte Aufgaben können nicht ausgeführt werden               | Einfache Aufgaben können nicht ausgeführt werden         | Selbstversorgung unmöglich bzw. Überwachung nötig, Koma |
| <b>10.6</b> Wie hat sich Ihr <b>Gedächtnis</b> verändert seit der Therapie?                           |                 | Vermindertes Kurzzeitgedächtnis, Lernprobleme        | Eingeschränktes Langzeitgedächtnis, Verlust des Kurzzeitgedächtnis | Verlust von Kurz- und Langzeitgedächtnis                 | Völliger Orientierungsverlust                           |

### Objektiv

| <b>Grad</b>   | <b>0</b> | <b>1</b>  | <b>2</b>   | <b>3</b>  | <b>4</b>   |
|---|----------|---|--|---|--|
| <b>10.7 Neurologische Ausfälle</b><br>(Beurteilung durch Arzt)                      |          | Kaum feststellbar, normale Aktivitäten möglich                          | Einfache feststellbare neurologische Auffälligkeiten, normale Aktivitäten beeinträchtigt | Lokale motorische Symptome; Beeinträchtigung von Sprache, Visus usw.; normale Alltagsaktivitäten beeinträchtigt | Hemiplegie, sensorische Halbseitenausfälle, Aphasie, Blindheit, andauernd Pflege notwendig, Koma |
| <b>10.8 Kognitive Funktionen</b><br>(Beurteilung durch Arzt)                        |          | Minimale Einschränkung von Gedächtnis, Urteils- und Bewertungsfähigkeit | Mäßige Einschränkung von Gedächtnis, Urteils- und Bewertungsfähigkeit                    | Ausgeprägte intellektuelle Einschränkung  | Vollständiger Gedächtnisverlust bzw. Unfähigkeit zu rationalem Denken                            |
| <b>10.9 Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen</b><br>(Beurteilung durch Arzt) |          | Gelegentlich und gering   | Zeitweilig und gering  | Dauerhaft und gering  | Totaler Persönlichkeitsverlust   |
| <b>10.10 Anfälle</b><br>(Beurteilung durch Arzt)                                    |          | Lokal begrenzt mit Beeinträchtigung des Bewusstseins                    | Lokal begrenzt mit Beeinträchtigung des Bewusstseins                                     | Generalisiert tonischklonische Anfälle oder Abscenen  | Unkontrollierte Anfälle mit Bewusstlosigkeit   |

## Management

| Grad  | 0 | 1                      | 2  | 3                                  | 4                          |
|---|---|------------------------|--|------------------------------------|----------------------------|
| <b>10.11</b> Behandeln Sie seit der Therapie <b>Krampfanfälle</b> ?                                 |   | Verhaltensänderung     | Verhaltensänderung und gelegentlich niedrig orale Medikation | Dauernd orale Medikation           | Intravenöse Antiepileptika |
| <b>10.12</b> Werden Ihre <b>Wahrnehmung</b> oder Ihr <b>Gedächtnis</b> seit der Therapie behandelt? |   | Geringfügige Anpassung | Psychosoziale und erzieherische Maßnahmen                    | Beschäftigungs- und Physiotherapie | Pflegschaftsbetreuung      |

### 7.1.1.11 Rückenmark

#### Subjektiv

| Grad   | 0 | 1                              | 2   | 3   | 4  |
|--|---|--------------------------------|---|---|--|
| <b>11.1</b> Haben Sie seit der Therapie <b>Kribbelempfindung</b> oder <b>einschießende Schmerzen</b> in Armen, Beinen oder am Rumpf? |   | Gelegentlich und gering        | Zeitweilig und erträglich   | Dauerhaft und stark   | Unbeeinflussbar und sehr quälend                     |
| <b>11.2</b> Haben Sie seit der Therapie ein Gefühl von <b>Taubheit</b> in Armen, Beinen oder am Rumpf?                               |   | Geringe Veränderung            | Leichte einseitige Gefühllosigkeit; arbeitet mit leichten Schwierigkeiten | Partiell einseitige Gefühllosigkeit; Unterstützung bei Selbstversorgung | Völlige Gefühllosigkeit, Gefahr der Selbstverletzung |
| <b>11.3</b> Sind Sie seit der Therapie an Armen, Beinen oder Rumpf in Ihrer <b>Beweglichkeit</b> eingeschränkt?                      |   | Geringe Bewegungseinschränkung | Mittelstarke Bewegungseinschränkung                                       | Starke Bewegungseinschränkung   | Völlige Unbeweglichkeit                              |

### Objektiv

| Grad   | 0 | 1   | 2   | 3  | 4   |
|--|---|---|---|--|---|
| <b>11.4 Neurologische Evaluation</b><br>(Beurteilung durch Arzt) |   | Kaum feststellbare Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite, kein Effekt auf Funktion | Einfach feststellbare Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite; störend, aber ohne Funktionsausfall | Vollständig ausgeprägtes Brown-Sequard-Syndrom, Sphinkterverlust, (sonstiger) Funktionsverlust | Vollständiger Querschnitt, behindernd, andauernd Pflege nötig |

### Management

| Grad                               | 0 | 1  | 2  | 3   | 4  |
|------------------------------------|---|--|--|---|--|
| <b>11.5 Schmerzen</b>              |   | Gelegentlich nicht zentral wirksame Medikamente    | Dauerhaft nicht zentral wirksame Medikamente, zeitweilig niedrig dosierte Steroide | Zeitweilig hoch dosierte Steroide                 | Dauerhaft hoch dosierte Steroide               |
| <b>11.6 Neurologische Funktion</b> |   | Benötigt geringe Anpassung um Arbeit zu verrichten | Regelmäßige Physiotherapie   | Intensive Physiotherapie, regelmäßige Überwachung | Intensivpflege bzw. lebenserhaltende Maßnahmen |

### 7.1.2 Fragenbogen zu Schluckbeschwerden nach Bestrahlungs-/Chemotherapie im Kopf-Hals-Bereich

|   |                                 |  |
|---|---------------------------------|--|
| <b>12.1 Haben Sie Schluckbeschwerden?</b>   | Ja                              | Nein                                       |
| <b>12.2 Können die Schluckbeschwerden eine andere Ursache haben, wie z.B. Zungenteilentfernung, Unterkieferentfernung, extreme Mundtrockenheit, Kiefersperre, Kaumuskelschwäche etc.?</b> | Ja. Andere mögliche Ursache(n): | Nein, andere Ursachen sind auszuschließen. |

| Grad   | 0               | 1   | 2                                    | 3                              | 4  |
|--|-----------------|---|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>12.3 Wie ausgeprägt sind Ihre Schluckbeschwerden?</b> | Nicht vorhanden | Schwierigkeit bei fester Kost                       | Schwierigkeit bei weicher Kost       | Nur Flüssigkeit möglich        | Völlige Schluckunfähigkeit   |
| <b>12.4 Wie therapieren Sie Ihre Schluckbeschwerden?</b> | Keine Therapie  | Gleitmittel, Änderungen der Ernährung, Säureblocker | Nicht zentral wirksame Schmerzmittel | Zentral wirksame Schmerzmittel | Magensonden-Anlage, chirurgische Therapie oder intravenöse Ernährung |

| <b>Grad</b>   | <b>0</b>        | <b>1</b>  | <b>2</b>   | <b>3</b>  | <b>4</b>  |
|---|-----------------|---|--|---|---|
| <b>12.5</b> Benutzen Sie eine <b>Magensonde (PEG-Sonde)</b> zur Nahrungsaufnahme?                                       | Nie             | 1 mal täglich zusätzlich zur oralen Nahrungsaufnahme                                  | Mehrfach täglich zusätzlich zur oralen Nahrungsaufnahme  | Überwiegend Nahrungsaufnahme über PEG   | Ausschließlich Nahrungsaufnahme über PEG                    |
| <b>12.6</b> Waren bei Ihnen <b>Aufdehnungen</b> (sog. <b>Bougierungen</b> ) der Speiseröhre oder des Rachens notwendig? | Nie             | <b>1</b> - Einmalige Aufdehnung notwendig gewesen                                     |  | <b>3</b> - Regelmäßige Aufdehnungen notwendig   |   |
| <b>12.7 Kauvorgang:</b><br>Haben Sie Schwierigkeiten beim Kauen?  | Nicht vorhanden |   | Schwierigkeiten bei fester Nahrung   | <b>3</b> - Schwierigkeiten bei weicher Nahrung  |   |
| <b>12.8</b> Haben Sie <b>Schmerzen</b> im Mund, Kiefer und/ oder Rachen?  | Nicht vorhanden | Gelegentlich und gering   | Zeitweilig und erträglich  | Dauerhaft und stark   | Unbeeinflussbar und sehr quälend                            |
| <b>12.9</b> Werden Ihre Schmerzen therapiert?   | Keine Therapie  | Gelegentlich nicht zentral wirksame Schmerzmittel                                     | Regelmäßig nicht zentral wirksame Schmerzmittel  | Regelmäßig zentral wirksame Schmerzmittel   | Chirurgische Therapie                                       |
| <b>12.10</b> Leiden Sie unter <b>Mundtrockenheit</b> ?  | Nicht vorhanden | Gelegentlich  | Teilweise aber andauernde Mundtrockenheit  | Vollständige Mundtrockenheit aber nicht hindernd  | Vollständige Mundtrockenheit, hindernd (und Folgestörungen) |
| <b>12.11</b> Wie therapieren Sie Ihre Mundtrockenheit?  | Keine Therapie  | Gelegentlich Speichelersatz, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummis, Speichelstimulantien | Regelmäßiger Speichelersatz oder Wasser, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummi, Speichelstimulantien | <b>3</b> - Benötigt Speichelersatz oder Wasser zum Essen, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummi, Speichelstimulantien |   |
| <b>12.12</b> Wie hat sich Ihr <b>Gewicht</b> seit der Bestrahlung/ Chemotherapie verändert?                             | Konstant        | Gewichtsabnahme unter 5% des Ursprungsgewichts  | Gewichtsabnahme unter 10% des Ursprungsgewichts  | Gewichtsabnahme unter 20% des Ursprungsgewichts   | Gewichtsabnahme über 20% des Ursprungsgewichts              |
| <b>12.13 Würden Sie der Therapie erneut zustimmen?</b>  | Ja.             | Ja, unter folgenden Voraussetzungen:  |  | Nein.<br>Warum würden Sie nicht erneut zustimmen?   |   |

## 7.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung

| Dosiswerte unabhängiger Variablen                                 | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| <b>Alter (&lt;65 vs ≥65 Jahre)</b>                                | 0,715           | 1,339      | 0,279                             | 6,434       |
| <b>Geschlecht</b>   | 0,592           | 0,659      | 0,144                             | 3,021       |
| <b>ECOG Score (0 bis 1 vs. 2 bis 3)</b>                           | 0,712           | 0,75       | 0,163                             | 3,454       |
| <b>BMI (metrisch)</b>   | 0,301           | 0,915      | 0,774                             | 1,082       |
| <b>BMI (rekategorisiert)</b>                                      | 0,317           | 0,614      | 0,236                             | 1,598       |
| <b>Tumorlokalisation</b>  |                 |            |                                   |             |
| Nasopharynx   | 0,436           | 0,413      | 0,044                             | 3,831       |
| Oropharynx  | 0,098           | 3,45       | 0,796                             | 14,958      |
| Mundhöhle   | 0,566           | 1,592      | 0,325                             | 7,8         |
| Larynx  | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| Andere Tumorlokalisation  | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| <b>T-Stadium</b>  | 0,649           | 1,176      | 0,585                             | 2,367       |
| <b>N-Stadium (0,1,2,3)</b>  | 0,777           | 1,11       | 0,539                             | 2,284       |
| <b>N-Stadium (0 und 1 vs. 2 und 3)</b>                            | 0,973           | 1,026      | 0,242                             | 4,351       |
| <b>AJCC-Stadium</b>   | 0,528           | 1,315      | 0,562                             | 3,08        |
| <b>Tumorhistologie (PEC vs. Non-PEC)</b>                          | 0,436           | 0,413      | 0,044                             | 3,831       |
| <b>Tumordifferenzierung (G1 und G2 vs. G3 und G4)</b>             | 0,54            | 1,617      | 0,348                             | 7,524       |
| <b>Bestrahlung Fraktionierung (konventionell vs. akzeleriert)</b> | 0,053           | 4,50       | 0,981                             | 20,634      |
| <b>Chemotherapie Ja/nein</b>                                      | 0,484           | 1,72       | 0,377                             | 7,849       |
| Chemotherapie mit Cisplatin Ja/nein                               | 0,39            | 1,94       | 0,427                             | 8,856       |
| Chemotherapie mit Cetuximab Ja/Nein                               | <b>0,017</b>    | 10,333     | 1,531                             | 69,73       |
| <b>Primäre vs. postoperative RT/RCT IMRT Ja/Nein</b>              | 0,546           | 2          | 0,211                             | 18,926      |
| <b>IMRT Ja/Nein</b>   | <b>0,036</b>    | 6,154      | 1,125                             | 33,671      |
| <b>Neck dissection Ja/Nein</b>                                    | 0,712           | 1,333      | 0,29                              | 6,14        |
| <b>Tracheostoma Ja/Nein</b>                                       | 0,835           | 1,167      | 0,274                             | 4,976       |
| <b>Künstliche Ernährung für mehr als 5 Tage</b>                   | 0,446           | 1,778      | 0,405                             | 7,802       |
| <b>PEG während Therapie Ja/Nein</b>                               | 0,999           | 6663833727 | 0                                 | .           |
| Zeitpunkt PEG-Nutzung   | 0,098           | 2,24       | 0,862                             | 5,818       |
| Zeitpunkt der PEG Anlage  | <b>0,027</b>    | 2,147      | 1,091                             | 4,227       |
| PEG Infektionen   | 0,14            | 9,25       | 0,481                             | 178,07      |
| <b>Soor Ja/Nein</b>   | 0,531           | 0,481      | 0,049                             | 4,755       |
| <b>Parenterale Ernährung Ja/Nein</b>                              | 0,781           | 0,781      | 0,137                             | 4,46        |
| Zeitpunkt der parenteralen Ernährung                              | 0,781           | 0,884      | 0,37                              | 2,112       |
| <b>Begleiterkrankungen Ja/Nein</b>                                | 0,855           | 0,806      | 0,08                              | 8,16        |
| <b>Alkoholabusus Ja/Nein</b>                                      | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| <b>Nikotinabusus Ja/nein</b>                                      | 0,757           | 0,741      | 0,111                             | 4,948       |

Tabelle 26: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für in Tabelle gelistete Variablen

| Dosiswerte Pharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,452           | 0,983      | 0,941                             | 1,027       |
| V40 in %           | 0,754           | 0,996      | 0,972                             | 1,021       |
| V40 in mL          | 0,701           | 1,03       | 0,885                             | 1,199       |
| V45 in %           | 0,841           | 0,997      | 0,973                             | 1,022       |
| V45 in mL          | 0,642           | 1,036      | 0,891                             | 1,205       |
| V50 in %           | 0,96            | 0,999      | 0,974                             | 1,025       |
| V50 in mL          | 0,571           | 1,044      | 0,9                               | 1,212       |
| V55 in %           | 0,513           | 0,99       | 0,96                              | 1,021       |
| V55 in mL          | 0,942           | 1,006      | 0,848                             | 1,195       |
| V60 in %           | 0,483           | 0,986      | 0,947                             | 1,026       |
| V60 in mL          | 0,849           | 0,979      | 0,785                             | 1,221       |
| V65 in %           | 0,559           | 0,959      | 0,833                             | 1,104       |
| V65 in mL          | 0,572           | 0,789      | 0,346                             | 1,80E+00    |
| V70 in %           | 0,991           | 0          | 0                                 | .           |
| V70 in mL          | 0,989           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %           | 0,994           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in mL          | 0,992           | 0          | 0                                 | .           |

Tabelle 27: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Pharynx

| Dosiswerte Oro- und Nasopharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,529           | 1,015      | 0,968                             | 1,065       |
| V10 in %  | 0,955           | 0,998      | 0,92                              | 1,082       |
| V15 in %  | 0,9             | 1,004      | 0,942                             | 1,07        |
| V20 in %  | 0,493           | 1,019      | 0,967                             | 1,073       |
| V25 in %  | 0,439           | 1,019      | 0,972                             | 1,067       |
| V30 in %  | 0,44            | 1,018      | 0,973                             | 1,065       |
| V35 in %  | 0,47            | 1,016      | 0,973                             | 1,061       |
| V40 in %  | 0,361           | 1,012      | 0,986                             | 1,039       |
| V45 in %  | 0,494           | 1,014      | 0,974                             | 1,056       |
| V50 in %  | 0,33            | 1,012      | 0,988                             | 1,038       |
| V55 in %  | 0,721           | 1,007      | 0,971                             | 1,044       |
| V60 in %  | 0,844           | 1,003      | 0,975                             | 1,031       |
| V65 in %  | 0,678           | 1,008      | 0,97                              | 1,048       |
| V70 in %  | 0,52            | 1,031      | 0,939                             | 1,132       |
| V75 in %  | 1               | 8350,589   | 0                                 | .           |

Tabelle 28: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Oro- und Nasopharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oro- und Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,474           | 1,018      | 0,969                             | 1,07        |
| V10 in %  | 0,629           | 1,013      | 0,962                             | 1,067       |
| V15 in %  | 0,921           | 1,003      | 0,937                             | 1,075       |
| V20 in %  | 0,489           | 1,02       | 0,965                             | 1,077       |
| V25 in %  | 0,431           | 1,02       | 0,971                             | 1,07        |
| V30 in %  | 0,426           | 1,019      | 0,972                             | 1,068       |
| V35 in %  | 0,455           | 1,017      | 0,973                             | 1,064       |
| V40 in %  | 0,372           | 1,012      | 0,985                             | 1,04        |
| V45 in %  | 0,48            | 1,015      | 0,974                             | 1,058       |
| V50 in %  | 0,338           | 1,012      | 0,987                             | 1,039       |
| V55 in %  | 0,739           | 1,006      | 0,97                              | 1,044       |
| V60 in %  | 0,839           | 1,003      | 0,975                             | 1,032       |
| V65 in %  | 0,635           | 1,01       | 0,971                             | 1,05        |
| V70 in %  | 0,486           | 1,034      | 0,942                             | 1,134       |
| V75 in %  | 1               | 1347,666   | 0                                 | .           |

**Tabelle 29: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Oro- und Nasopharynx**

| Dosiswerte Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,483           | 1,016      | 0,972                             | 1,062       |
| V10 in %                                  | 0,388           | 1,074      | 0,913                             | 1,264       |
| V15 in %                                  | 0,397           | 1,053      | 0,934                             | 1,187       |
| V20 in %                                  | 0,266           | 1,055      | 0,96                              | 1,158       |
| V25 in %                                  | 0,269           | 1,047      | 0,965                             | 1,134       |
| V30 in %                                  | 0,266           | 1,044      | 0,968                             | 1,126       |
| V35 in %                                  | 0,201           | 1,039      | 0,98                              | 1,102       |
| V40 in %                                  | 0,31            | 1,012      | 0,989                             | 1,037       |
| V45 in %                                  | 0,243           | 1,032      | 0,979                             | 1,088       |
| V50 in %                                  | 0,23            | 1,013      | 0,992                             | 1,036       |
| V55 in %                                  | 0,444           | 1,013      | 0,98                              | 1,048       |
| V60 in %                                  | 0,374           | 1,011      | 0,987                             | 1,035       |
| V65 in %                                  | 0,329           | 1,018      | 0,982                             | 1,054       |
| V70 in %                                  | 0,406           | 1,036      | 0,953                             | 1,125       |
| V75 in %                                  | 1               | 49,407     | 0                                 | .           |

**Tabelle 30: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Oropharynx mit Sicherheitssaum**

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,414           | 1,019      | 0,974                             | 1,067       |
| V10 in %                                  | 0,327           | 1,09       | 0,917                             | 1,296       |
| V15 in %                                  | 0,364           | 1,065      | 0,93                              | 1,218       |
| V20 in %                                  | 0,256           | 1,059      | 0,959                             | 1,17        |
| V25 in %                                  | 0,268           | 1,049      | 0,964                             | 1,143       |
| V30 in %                                  | 0,266           | 1,046      | 0,966                             | 1,133       |
| V35 in %                                  | 0,261           | 1,04       | 0,971                             | 1,115       |
| V40 in %                                  | 0,252           | 1,014      | 0,99                              | 1,039       |
| V45 in %                                  | 0,24            | 1,033      | 0,979                             | 1,09        |
| V50 in %                                  | 0,255           | 1,013      | 0,991                             | 1,035       |
| V55 in %                                  | 0,464           | 1,013      | 0,979                             | 1,048       |
| V60 in %                                  | 0,417           | 1,01       | 0,986                             | 1,035       |
| V65 in %                                  | 0,313           | 1,019      | 0,983                             | 1,057       |
| V70 in %                                  | 0,401           | 1,038      | 0,951                             | 1,133       |
| V75 in %                                  | 1               | 31,125     | 0                                 | .           |

Tabelle 31: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Oropharynx

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis superior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,509           | 1,015      | 0,971                             | 1,062       |
| V40 in %                                     | 0,342           | 1,012      | 0,988                             | 1,036       |
| V45 in %                                     | <b>0,047</b>    | 1,017      | 1                                 | 1,033       |
| V50 in %                                     | 0,296           | 1,011      | 0,99                              | 1,033       |
| V55 in %                                     | 0,114           | 1,016      | 0,996                             | 1,037       |
| V60 in %                                     | 0,506           | 1,007      | 0,986                             | 1,029       |
| V65 in %                                     | 0,188           | 1,022      | 0,99                              | 1,054       |
| V70 in %                                     | 0,224           | 1,039      | 0,977                             | 1,104       |
| V75 in %                                     | 0,054           | 3,618      | 0,976                             | 13,412      |

Tabelle 32: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Musculus constrictor pharyngis superior

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis medius | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                         | 0,328           | 4,73        | 0,21                              | 106,658     |
| V40 in %                                   | 0,995           | 23,815      | 0                                 | .           |
| V45 in %                                   | 0,998           | 2,51        | 0                                 | 4,40E+290   |
| V50 in %                                   | 0,184           | 1,071       | 0,968                             | 1,186       |
| V55 in %                                   | 0,073           | 1,07        | 0,994                             | 1,153       |
| V60 in %                                   | 0,079           | 1,14        | 0,985                             | 1,32        |
| V65 in %                                   | 0,998           | 31333,063   | 0                                 | .           |
| V70 in %                                   | 1               | 3,19493E+31 | 0                                 | .           |
| V75 in %                                   | 0,001           | 0,303       |                                   |             |

Tabelle 33: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Musculus constrictor pharyngis medius

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis inferior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,941           | 5,38E+102  | 0                                 | .           |
| V40 in %                                     | 0,56            | 1,091      | 0,815                             | 1,46        |
| V45 in %                                     | 0,988           | 6020,349   | 0                                 | .           |
| V50 in %                                     | 0,144           | 1,193      | 0,942                             | 1,511       |
| V55 in %                                     | 0,289           | 1,102      | 0,921                             | 1,32        |
| V60 in %                                     | 0,483           | 5,184      | 0,052                             | 514,144     |
| V65 in %                                     | 0,001           | 0,303      |                                   |             |
| V70 in %                                     | 0,001           | 0,303      |                                   |             |
| V75 in %                                     | 0,001           | 0,303      |                                   |             |

Tabelle 34: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Musculus constrictor pharyngis inferior

| Dosiswerte M. cricopharyngeus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                               |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis            | 0,205           | 1,15       | 0,926                             | 1,429       |
| V40 in %                      | 0,132           | 1,053      | 0,984                             | 1,127       |
| V45 in %                      | 0,081           | 1,047      | 0,994                             | 1,103       |
| V50 in %                      | 0,387           | 1,022      | 0,973                             | 1,073       |
| V55 in %                      | 0,527           | 0,87       | 0,565                             | 1,34        |
| V60 in %                      | 0,001           | 0,303      |                                   |             |
| V65 in %                      | 0,001           | 0,303      |                                   |             |
| V70 in %                      | 0,001           | 0,303      |                                   |             |
| V75 in %                      | 0,001           | 0,303      |                                   |             |

Tabelle 35: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Musculus cricopharyngeus

| Dosiswerte Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                        |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis     | 0,788           | 1,005      | 0,968                             | 1,044       |
| V40 in %               | 0,65            | 1,005      | 0,983                             | 1,027       |
| V40 in mL              | 0,586           | 1,477      | 0,363                             | 6,013       |
| V45 in %               | 0,684           | 1,004      | 0,983                             | 1,026       |
| V45 in mL              | 0,556           | 1,515      | 0,38                              | 6,036       |
| V50 in %               | 0,642           | 1,005      | 0,984                             | 1,026       |
| V50 in mL              | 0,527           | 0,417      | 0,028                             | 6,275       |
| V55 in %               | 0,699           | 1,004      | 0,983                             | 1,026       |
| V55 in mL              | 0,551           | 0,346      | 0,011                             | 11,331      |
| V60 in %               | 0,585           | 1,007      | 0,983                             | 1,031       |
| V60 in mL              | 0,592           | 0,283      | 0,003                             | 28,619      |
| V65 in %               | 0,358           | 1,017      | 0,981                             | 1,054       |
| V65 in mL              | 0,672           | 0,007      | 0                                 | 78025128,2  |
| V70 in %               | 0,839           | 0,992      | 0,919                             | 1,071       |
| V70 in mL              | 1               | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %               | 0,001           | 0,303      |                                   |             |
| V75 in mL              | 0,001           | 0,303      |                                   |             |

Tabelle 36: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Nasopharynx

| Dosiswerte Mundhöhle | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | <b>0,03</b>     | 1,072      | 1,007                             | 1,142       |
| V40 in %             | <b>0,021</b>    | 1,043      | 1,006                             | 1,081       |
| V40 in mL            | <b>0,046</b>    | 1,028      | 1,001                             | 1,056       |
| V45 in %             | <b>0,023</b>    | 1,038      | 1,005                             | 1,072       |
| V45 in mL            | <b>0,043</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,055       |
| V50 in %             | <b>0,03</b>     | 1,031      | 1,003                             | 1,059       |
| V50 in mL            | 0,064           | 1,024      | 0,999                             | 1,049       |
| V55 in %             | <b>0,041</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,053       |
| V55 in mL            | 0,073           | 1,023      | 0,998                             | 1,049       |
| V60 in %             | <b>0,013</b>    | 1,04       | 1,008                             | 1,073       |
| V60 in mL            | <b>0,015</b>    | 1,044      | 1,009                             | 1,081       |
| V65 in %             | 0,056           | 1,095      | 0,998                             | 1,202       |
| V65 in mL            | <b>0,044</b>    | 1,1        | 1,003                             | 1,206       |
| V70 in %             | 0,315           | 1,047      | 0,957                             | 1,146       |
| V70 in mL            | 0,248           | 1,064      | 0,958                             | 1,181       |
| V75 in %             | 0,26            | 1,573      | 0,715                             | 3,459       |
| V75 in mL            | 0,215           | 1,755      | 0,722                             | 4,267       |

Tabelle 37: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Mundhöhle

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut oben | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|------------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                 | <b>0,046</b>    | 1,047      | 1,001                             | 1,095       |
| V40 in %                           | 0,079           | 1,021      | 0,998                             | 1,045       |
| V40 in mL                          | 0,377           | 1,059      | 0,932                             | 1,203       |
| V45 in %                           | 0,125           | 1,018      | 0,995                             | 1,042       |
| V45 in mL                          | 0,471           | 1,05       | 0,919                             | 1,2         |
| V50 in %                           | 0,168           | 1,017      | 0,993                             | 1,043       |
| V50 in mL                          | 0,436           | 1,057      | 0,919                             | 1,215       |
| V55 in %                           | 0,273           | 1,015      | 0,988                             | 1,043       |
| V55 in mL                          | 0,718           | 1,03       | 0,879                             | 1,206       |
| V60 in %                           | 0,33            | 1,016      | 0,984                             | 1,049       |
| V60 in mL                          | 0,921           | 1,01       | 0,823                             | 1,24        |
| V65 in %                           | 0,245           | 1,045      | 0,97                              | 1,125       |
| V65 in mL                          | 0,625           | 0,739      | 0,22                              | 2,482       |
| V70 in %                           | 0,436           | 1,154      | 0,805                             | 1,654       |
| V70 in mL                          | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %                           | 1               | 2541,425   | 0                                 | .           |
| V75 in mL                          | 0,001           | 0,303      |                                   |             |

Tabelle 38: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut oben

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut unten | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                     |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                  | <b>0,003</b>    | 1,076      | 1,025                             | 1,129       |
| V40 in %                            | <b>0,011</b>    | 1,028      | 1,006                             | 1,05        |
| V40 in mL                           | 0,196           | 1,111      | 0,947                             | 1,302       |
| V45 in %                            | <b>0,009</b>    | 1,029      | 1,007                             | 1,052       |
| V45 in mL                           | 0,129           | 1,145      | 0,961                             | 1,363       |
| V50 in %                            | <b>0,008</b>    | 1,033      | 1,008                             | 1,059       |
| V50 in mL                           | 0,114           | 1,174      | 0,962                             | 1,433       |
| V55 in %                            | <b>0,014</b>    | 1,036      | 1,007                             | 1,065       |
| V55 in mL                           | 0,093           | 1,216      | 0,968                             | 1,529       |
| V60 in %                            | <b>0,023</b>    | 1,04       | 1,006                             | 1,076       |
| V60 in mL                           | <b>0,127</b>    | 1,221      | 0,945                             | 1,579       |
| V65 in %                            | 0,115           | 1,092      | 0,979                             | 1,219       |
| V65 in mL                           | 0,147           | 1,677      | 0,834                             | 3,373       |
| V70 in %                            | 0,496           | 1,087      | 0,854                             | 1,383       |
| V70 in mL                           | 0,998           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %                            | 1               | 1657323154 | 0                                 | .           |
| V75 in mL                           | 0,001           | 0,303      |                                   |             |

Tabelle 39: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut unten

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut<br>gesamt | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                      | <b>0,005</b>    | 1,09       | 1,026                             | 1,159       |
| V40 in %                                | <b>0,042</b>    | 1,025      | 1,001                             | 1,049       |
| V45 in %                                | 0,176           | 1,027      | 0,988                             | 1,067       |
| V50 in %                                | 0,093           | 1,021      | 0,997                             | 1,046       |
| V55 in %                                | 0,343           | 1,018      | 0,981                             | 1,057       |
| V60 in %                                | 0,097           | 1,027      | 0,995                             | 1,059       |
| V65 in %                                | 0,199           | 1,03       | 0,984                             | 1,079       |
| V70 in %                                | 0,647           | 1,124      | 0,681                             | 1,856       |
| V75 in %                                | 1               | 30151,382  | 0                                 | .           |

Tabelle 40: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut gesamt

| Dosiswerte Ösophagus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,168           | 1,037      | 0,985                             | 1,091       |
| V40 in %             | 0,103           | 1,029      | 0,994                             | 1,065       |
| V40 in mL            | 0,292           | 1,135      | 0,897                             | 1,436       |
| V45 in %             | 0,121           | 1,028      | 0,993                             | 1,064       |
| V45 in mL            | 0,176           | 1,179      | 0,929                             | 1,497       |
| V50 in %             | 0,098           | 1,062      | 0,989                             | 1,14        |
| V50 in mL            | 0,343           | 1,155      | 0,858                             | 1,554       |
| V55 in %             | 0,515           | 2,216      | 0,202                             | 24,242      |
| V55 in mL            | 0,334           | 0,664      | 0,289                             | 1,525       |
| V60 in mL            | 0,991           | 0          | 0                                 | .           |
| V65 in mL            | 0,984           | 0          | 0                                 | .           |
| V70 in mL            | 0,992           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in mL            | 1               | 0          | 0                                 | .           |

Tabelle 41: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Ösophagus

| Dosiswerte Larynx  | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,702           | 1,007      | 0,972                             | 1,043       |
| V40 in %           | 0,195           | 1,014      | 0,993                             | 1,036       |
| V40 in mL          | 0,851           | 0,995      | 0,941                             | 1,051       |
| V45 in %           | 0,343           | 1,01       | 0,989                             | 1,032       |
| V45 in mL          | 0,835           | 0,994      | 0,939                             | 1,052       |
| V50 in %           | 0,848           | 1,002      | 0,981                             | 1,023       |
| V50 in mL          | 0,778           | 0,992      | 0,935                             | 1,052       |
| V55 in %           | 0,225           | 0,983      | 0,956                             | 1,011       |
| V55 in mL          | 0,398           | 0,969      | 0,901                             | 1,042       |
| V60 in %           | 0,221           | 0,974      | 0,934                             | 1,016       |
| V60 in mL          | 0,293           | 0,938      | 0,831                             | 1,057       |
| V65 in %           | 0,349           | 0,916      | 0,761                             | 1,101       |
| V65 in mL          | 0,617           | 0,135      | 0                                 | 339,87      |
| V70 in %           | 0,677           | 0,708      | 0,139                             | 3,597       |
| V70 in mL          | 0,996           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %           | 0,997           | 0,001      | 0                                 | .           |
| V75 in mL          | 0,995           | 0          | 0                                 | .           |

Tabelle 42: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Larynx

| Dosiswerte Parotiden | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,565           | 0,988      | 0,947                             | 1,03        |
| V15 in %             | 0,965           | 0,999      | 0,975                             | 1,024       |
| V15 in mL            | 0,598           | 1,01       | 0,974                             | 1,047       |
| V20 in %             | 0,598           | 1,01       | 0,974                             | 1,047       |
| V20 in mL            | 0,492           | 1,012      | 0,978                             | 1,048       |
| V25 in %             | 0,905           | 0,999      | 0,978                             | 1,02        |
| V25 in mL            | 0,905           | 0,999      | 0,978                             | 1,02        |
| V30 in %             | 0,745           | 0,997      | 0,976                             | 1,017       |
| V30 in mL            | 0,763           | 1,005      | 0,972                             | 1,04        |
| V35 in %             | 0,592           | 0,994      | 0,974                             | 1,015       |
| V35 in mL            | 0,909           | 1,002      | 0,968                             | 1,037       |
| V40 in %             | 0,475           | 0,992      | 0,971                             | 1,014       |
| V40 in mL            | 0,985           | 1          | 0,965                             | 1,036       |

Tabelle 43: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Parotiden

| Dosiswerte Gl. Submandibulares | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis             | 0,294           | 1,021      | 0,982                             | 1,061       |
| V15 in %                       | 0,352           | 1,01       | 0,989                             | 1,031       |
| V15 in mL                      | 0,765           | 0,985      | 0,891                             | 1,088       |
| V20 in %                       | 0,288           | 1,012      | 0,99                              | 1,033       |
| V20 in mL                      | 0,853           | 0,991      | 0,896                             | 1,095       |
| V25 in %                       | 0,232           | 1,013      | 0,992                             | 1,036       |
| V25 in mL                      | 0,937           | 0,996      | 0,901                             | 1,101       |
| V30 in %                       | 0,937           | 0,996      | 0,901                             | 1,101       |
| V30 in mL                      | 0,987           | 0,999      | 0,905                             | 1,103       |
| V35 in %                       | 0,987           | 0,999      | 0,905                             | 1,103       |
| V35 in mL                      | 0,996           | 1          | 0,907                             | 1,103       |
| V40 in %                       | 0,996           | 1          | 0,907                             | 1,103       |
| V40 in mL                      | 0,981           | 1,001      | 0,908                             | 1,104       |

Tabelle 44: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Dysphagie“ für Bestrahlungsdosen Glandulae submandibulares

| Dosiswerte unabhängiger Variablen                                 | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| <b>Alter (&lt;65 vs ≥65 Jahre)</b>                                | 0,751           | 1,5        | 0,123                             | 18,363      |
| <b>Geschlecht</b>   | 0,998           | 0          | 0                                 |             |
| <b>ECOG Score (0 bis 1 vs. 2 bis 3)</b>                           | 0,262           | 4,154      | 0,344                             | 50,099      |
| <b>BMI (metrisch)</b>   | 0,732           | 0,955      | 0,735                             | 1,241       |
| <b>BMI (rekategorisiert)</b>                                      | 0,388           | 0,472      | 0,086                             | 2,598       |
| <b>Tumorlokalisation</b>  |                 |            |                                   |             |
| Nasopharynx   | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| Oropharynx  | 0,886           | 0,833      | 0,069                             | 9,994       |
| Mundhöhle   | 0,106           | 8          | 0,642                             | 99,666      |
| Larynx  | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| Andere Tumorlokalisation  | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| <b>T-Stadium</b>  | 0,515           | 0,662      | 0,191                             | 2,295       |
| <b>N-Stadium (0,1,2,3)</b>  | 0,966           | 0,974      | 0,292                             | 3,252       |
| <b>N-Stadium (0 und 1 vs. 2 und 3)</b>                            | 0,82            | 0,75       | 0,063                             | 8,978       |
| <b>AJCC-Stadium</b>   | 0,974           | 0,978      | 0,251                             | 3,816       |
| <b>Tumorhistologie (PEC vs. Non-PEC)</b>                          | 0,507           | 2,357      | 0,187                             | 29,745      |
| <b>Tumordifferenzierung (G1 und G2 vs. G3 und G4)</b>             | 0,67            | 0,631      | 0,076                             | 5,254       |
| <b>Bestrahlung Fraktionierung (konventionell vs. akzeleriert)</b> | 0,999           | 0,00       | 0                                 |             |
| <b>Chemotherapie Ja/nein</b>                                      | 0,82            | 1,33       | 0,111                             | 15,96       |
| Chemotherapie mit Cisplatin Ja/nein                               | 0,757           | 1,48       | 0,124                             | 17,669      |
| Chemotherapie mit Cetuximab Ja/Nein                               | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| <b>Primäre vs. postoperative RT/RCT IMRT Ja/Nein</b>              | 0,424           | 0,353      | 0,027                             | 4,532       |
| <b>IMRT Ja/Nein</b>   | 0,584           | 0,5        | 0,042                             | 5,966       |
| <b>Neck dissection Ja/Nein</b>                                    | 0,953           | 1,077      | 0,09                              | 12,948      |
| <b>Tracheostoma Ja/Nein</b>                                       | 0,886           | 0,833      | 0,069                             | 9,994       |
| <b>Künstliche Ernährung für mehr als 5 Tage</b>                   | 0,904           | 1,167      | 0,096                             | 14,126      |
| <b>PEG während Therapie Ja/Nein</b>                               | 0,507           | 2,357      | 0,187                             | 29,745      |
| <b>Zeitpunkt PEG-Nutzung</b>                                      | 0,318           | 1,985      | 0,517                             | 7,62        |
| <b>Zeitpunkt der PEG Anlage</b>                                   | 0,562           | 1,37       | 0,474                             | 3,96        |
| <b>PEG Infektionen</b>  | 0,062           | 19,5       | 0,866                             | 439,326     |
| <b>Soor Ja/Nein</b>   | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| <b>Parenterale Ernährung Ja/Nein</b>                              | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| Zeitpunkt der parenteralen Ernährung                              | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| <b>Begleiterkrankungen Ja/Nein</b>                                | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| <b>Alkoholabusus Ja/Nein</b>                                      | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| <b>Nikotinabusus Ja/nein</b>                                      | 0,639           | 0,553      | 0,046                             | 6,595       |

Tabelle 45: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für in Tabelle gelistete Variablen

| Dosiswerte Pharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,414           | 0,973      | 0,913                             | 1,038       |
| V40 in %           | 0,555           | 0,989      | 0,955                             | 1,025       |
| V40 in mL          | 0,921           | 0,989      | 0,786                             | 1,243       |
| V45 in %           | 0,586           | 0,99       | 0,955                             | 1,027       |
| V45 in mL          | 0,946           | 0,992      | 0,789                             | 1,247       |
| V50 in %           | 0,623           | 0,991      | 0,954                             | 1,028       |
| V50 in mL          | 0,963           | 0,995      | 0,792                             | 1,25        |
| V55 in %           | 0,458           | 0,981      | 0,932                             | 1,032       |
| V55 in mL          | 0,677           | 0,938      | 0,695                             | 1,266       |
| V60 in %           | 0,426           | 0,966      | 0,888                             | 1,051       |
| V60 in mL          | 0,526           | 0,852      | 0,52                              | 1,398       |
| V65 in %           | 0,805           | 0          | 0                                 | 1,32183E+31 |
| V65 in mL          | 0,859           | 0          | 0                                 | 1,25E+197   |
| V70 in %           | 0,992           | 0          | 0                                 |             |
| V70 in mL          | 0,99            | 0          | 0                                 |             |
| V75 in %           | 0,994           | 0          | 0                                 |             |
| V75 in mL          | 0,993           | 0          | 0                                 |             |

Tabelle 46: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Pharynx

| Dosiswerte Oro- und Nasopharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,994           | 1          | 0,928                             | 1,078       |
| V10 in %  | 0,759           | 2,324      | 0,011                             | 504,359     |
| V15 in %  | 0,567           | 1,2        | 0,643                             | 2,238       |
| V20 in %  | 0,502           | 1,135      | 0,785                             | 1,64        |
| V25 in %  | 0,482           | 1,09       | 0,857                             | 1,385       |
| V30 in %  | 0,495           | 1,062      | 0,894                             | 1,261       |
| V35 in %  | 0,476           | 1,058      | 0,906                             | 1,236       |
| V40 in %  | 0,973           | 1,001      | 0,961                             | 1,042       |
| V45 in %  | 0,48            | 1,041      | 0,931                             | 1,165       |
| V50 in %  | 0,875           | 1,003      | 0,964                             | 1,044       |
| V55 in %  | 0,34            | 1,08       | 0,922                             | 1,265       |
| V60 in %  | 0,695           | 1,009      | 0,965                             | 1,055       |
| V65 in %  | 0,199           | 1,033      | 0,983                             | 1,087       |
| V70 in %  | 0,997           | 7,122      | 0                                 |             |
| V75 in %  | 0,009           |            |                                   |             |

Tabelle 47: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oro- und Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,936           | 1,003      | 0,927                             | 1,085       |
| V10 in %  | 0,74            | 2,231      | 0,02                              | 253,191     |
| V15 in %  | 0,543           | 1,183      | 0,689                             | 2,033       |
| V20 in %  | 0,485           | 1,135      | 0,795                             | 1,62        |
| V25 in %  | 0,47            | 1,09       | 0,863                             | 1,375       |
| V30 in %  | 0,484           | 1,065      | 0,893                             | 1,269       |
| V35 in %  | 0,461           | 1,064      | 0,902                             | 1,255       |
| V40 in %  | 0,967           | 1,001      | 0,96                              | 1,044       |
| V45 in %  | 0,465           | 1,046      | 0,927                             | 1,18        |
| V50 in %  | 0,852           | 1,004      | 0,964                             | 1,046       |
| V55 in %  | 0,313           | 1,095      | 0,918                             | 1,306       |
| V60 in %  | 0,7             | 1,009      | 0,964                             | 1,056       |
| V65 in %  | 0,191           | 1,035      | 0,983                             | 1,089       |
| V70 in %  | 0,997           | 5,247      | 0                                 |             |
| V75 in %  | 0,009           |            |                                   |             |

**Tabelle 48: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx**

| Dosiswerte Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,883           | 1,005       | 0,937                             | 1,078       |
| V10 in %                                  | 0,997           | 1321,948    | 0                                 |             |
| V15 in %                                  | 0,997           | 38,551      | 0                                 |             |
| V20 in %                                  | 0,998           | 6,025       | 0                                 |             |
| V25 in %                                  | 0,998           | 5,289       | 0                                 |             |
| V30 in %                                  | 0,998           | 5,119       | 0                                 |             |
| V35 in %                                  | 0,998           | 2,963       | 0                                 |             |
| V40 in %                                  | 0,913           | 1,002       | 0,967                             | 1,038       |
| V45 in %                                  | 0,979           | 8,42059E+15 | 0                                 |             |
| V50 in %                                  | 0,663           | 1,008       | 0,973                             | 1,044       |
| V55 in %                                  | 0,991           | 216,864     | 0                                 |             |
| V60 in %                                  | 0,44            | 1,015       | 0,977                             | 1,054       |
| V65 in %                                  | 0,09            | 1,039       | 0,994                             | 1,087       |
| V70 in %                                  | 0,998           | 2,401       | 0                                 |             |
| V75 in %                                  | 0,009           |             |                                   |             |

**Tabelle 49: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Oropharynx mit Sicherheitssaum**

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,824           | 1,008       | 0,937                             | 1,085       |
| V10 in %                                  | 0,997           | 331,584     | 0                                 |             |
| V15 in %                                  | 0,998           | 34,616      | 0                                 |             |
| V20 in %                                  | 0,998           | 5,89        | 0                                 |             |
| V25 in %                                  | 0,998           | 5,313       | 0                                 |             |
| V30 in %                                  | 0,998           | 5,143       | 0                                 |             |
| V35 in %                                  | 0,998           | 3,04        | 0                                 |             |
| V40 in %                                  | 0,849           | 1,004       | 0,967                             | 1,041       |
| V45 in %                                  | 0,984           | 1,60332E+11 | 0                                 |             |
| V50 in %                                  | 0,657           | 1,008       | 0,973                             | 1,045       |
| V55 in %                                  | 0,992           | 82,874      | 0                                 |             |
| V60 in %                                  | 0,478           | 1,014       | 0,975                             | 1,054       |
| V65 in %                                  | 0,093           | 1,04        | 0,993                             | 1,089       |
| V70 in %                                  | 0,998           | 2,379       | 0                                 |             |
| V75 in %                                  | 0,009           |             |                                   |             |

Tabelle 50: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Oropharynx

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis superior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,939           | 1,003      | 0,935                             | 1,076       |
| V40 in %                                     | 0,997           | 1          | 0,965                             | 1,037       |
| V45 in %                                     | 0,644           | 1,006      | 0,98                              | 1,033       |
| V50 in %                                     | 0,692           | 1,007      | 0,973                             | 1,042       |
| V55 in %                                     | 0,305           | 1,015      | 0,986                             | 1,045       |
| V60 in %                                     | 0,528           | 1,011      | 0,977                             | 1,046       |
| V65 in %                                     | 0,08            | 1,035      | 0,996                             | 1,076       |
| V70 in %                                     | 0,062           | 1,07       | 0,997                             | 1,15        |
| V75 in %                                     | 0,108           | 3,363      | 0,767                             | 14,75       |

Tabelle 51: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis superior

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis medius | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                         | 0,331           | 1,791      | 0,554                             | 5,791       |
| V40 in %                                   | 0,996           | 14,447     | 0                                 |             |
| V45 in %                                   | 0,998           | 2,208      | 0                                 | 1,17E+306   |
| V50 in %                                   | 0,995           | 16,265     | 0                                 |             |
| V55 in %                                   | 0,248           | 1,065      | 0,957                             | 1,186       |
| V60 in %                                   | 0,421           | 1,023      | 0,968                             | 1,082       |
| V65 in %                                   | 0,009           |            |                                   |             |
| V70 in %                                   | 0,009           |            |                                   |             |
| V75 in %                                   | 0               | 0,075      |                                   |             |

Tabelle 52: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis medius

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis inferior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,5             | 1,563      | 0,428                             | 5,711       |
| V40 in %                                     | 0,992           | 1065,757   | 0                                 | .           |
| V45 in %                                     | 0,535           | 1,073      | 0,859                             | 1,341       |
| V50 in %                                     | 0,431           | 1,035      | 0,951                             | 1,126       |
| V55 in %                                     | 0,285           | 1,148      | 0,892                             | 1,477       |
| V60 in %                                     | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| V65 in %                                     | 0               | 0,075      |                                   |             |
| V70 in %                                     | 0               | 0,075      |                                   |             |
| V75 in %                                     | 0               | 0,075      |                                   |             |

Tabelle 53: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis inferior

| Dosiswerte M. cricopharyngeus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                               |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis            | 0,561           | 1,14       | 0,733                             | 1,772       |
| V40 in %                      | 0,994           | 18,322     | 0                                 | .           |
| V45 in %                      | 0,357           | 1,039      | 0,957                             | 1,128       |
| V50 in %                      | 0,579           | 1,019      | 0,954                             | 1,089       |
| V55 in %                      | 0,344           | 1,286      | 0,763                             | 2,167       |
| V60 in %                      | 0               | 0,075      |                                   |             |
| V65 in %                      | 0               | 0,075      |                                   |             |
| V70 in %                      | 0               | 0,075      |                                   |             |
| V75 in %                      | 0               | 0,075      |                                   |             |

Tabelle 54: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen M. cricopharyngeus

| Dosiswerte Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                        |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis     | 0,842           | 0,994      | 0,94                              | 1,051       |
| V40 in %               | 0,896           | 1,002      | 0,97                              | 1,035       |
| V40 in mL              | 0,431           | 0,23       | 0,006                             | 8,938       |
| V45 in %               | 0,911           | 1,002      | 0,97                              | 1,035       |
| V45 in mL              | 0,439           | 0,217      | 0,005                             | 10,332      |
| V50 in %               | 0,819           | 1,004      | 0,973                             | 1,035       |
| V50 in mL              | 0,635           | 0,392      | 0,008                             | 18,59       |
| V55 in %               | 0,967           | 1,001      | 0,968                             | 1,034       |
| V55 in mL              | 0,475           | 0,097      | 0                                 | 58,108      |
| V60 in %               | 0,82            | 1,004      | 0,969                             | 1,04        |
| V60 in mL              | 0,558           | 0,033      | 0                                 | 2896,092    |
| V65 in %               | 0,311           | 1,021      | 0,981                             | 1,063       |
| V65 in mL              | 0,985           | 0          | 0                                 |             |
| V70 in %               | 0,798           | 1,01       | 0,938                             | 1,087       |
| V70 in mL              | 1               | 0          | 0                                 |             |
| V75 in %               | 0               | 0,075      |                                   |             |
| V75 in mL              | 0               | 0,075      |                                   |             |

Tabelle 55: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Nasopharynx

| Dosiswerte Mundhöhle | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,094           | 1,126      | 0,98                              | 1,294       |
| V40 in %             | 0,186           | 1,047      | 0,978                             | 1,121       |
| V40 in mL            | 0,111           | 1,04       | 0,991                             | 1,092       |
| V45 in %             | 0,132           | 1,054      | 0,984                             | 1,13        |
| V45 in mL            | 0,076           | 1,044      | 0,995                             | 1,096       |
| V50 in %             | 0,085           | 1,06       | 0,992                             | 1,132       |
| V50 in mL            | 0,057           | 1,05       | 0,999                             | 1,103       |
| V55 in %             | 0,05            | 1,066      | 1                                 | 1,136       |
| V55 in mL            | <b>0,047</b>    | 1,064      | 1,001                             | 1,131       |
| V60 in %             | <b>0,015</b>    | 1,065      | 1,012                             | 1,121       |
| V60 in mL            | 0,063           | 1,127      | 0,994                             | 1,279       |
| V65 in %             | 0,158           | 1,105      | 0,962                             | 1,27        |
| V65 in mL            | <b>0,038</b>    | 1,132      | 1,007                             | 1,272       |
| V70 in %             | 0,307           | 1,082      | 0,93                              | 1,259       |
| V70 in mL            | 0,136           | 1,118      | 0,965                             | 1,296       |
| V75 in %             | 0,17            | 2,195      | 0,714                             | 6,742       |
| V75 in mL            | 0,057           | 2,748      | 0,97                              | 7,783       |

Tabelle 56: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Mundhöhle

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut oben | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|------------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                 | 0,202           | 1,048      | 0,975                             | 1,126       |
| V40 in %                           | 0,108           | 1,032      | 0,993                             | 1,073       |
| V40 in mL                          | 0,419           | 1,075      | 0,902                             | 1,282       |
| V45 in %                           | 0,069           | 1,035      | 0,997                             | 1,075       |
| V45 in mL                          | 0,362           | 1,085      | 0,911                             | 1,292       |
| V50 in %                           | <b>0,042</b>    | 1,04       | 1,001                             | 1,08        |
| V50 in mL                          | 0,27            | 1,104      | 0,926                             | 1,315       |
| V55 in %                           | <b>0,032</b>    | 1,043      | 1,004                             | 1,085       |
| V55 in mL                          | 0,271           | 1,109      | 0,922                             | 1,334       |
| V60 in %                           | <b>0,035</b>    | 1,045      | 1,003                             | 1,088       |
| V60 in mL                          | 0,472           | 1,086      | 0,868                             | 1,357       |
| V65 in %                           | 0,113           | 1,092      | 0,979                             | 1,218       |
| V65 in mL                          | 0,804           | 0,774      | 0,102                             | 5,863       |
| V70 in %                           | 0,515           | 1,259      | 0,63                              | 2,519       |
| V70 in mL                          | 0,999           | 0          | 0                                 |             |
| V75 in %                           | 1               | 4589,734   | 0                                 |             |
| V75 in mL                          | 0               | 0,075      |                                   |             |

Tabelle 57: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut oben

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut unten | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                     |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                  | 0,951           | 1,1109E+16 | 0                                 |             |
| V40 in %                            | <b>0,043</b>    | 1,047      | 1,001                             | 1,095       |
| V40 in mL                           | 0,061           | 1,358      | 0,986                             | 1,87        |
| V45 in %                            | <b>0,032</b>    | 1,049      | 1,004                             | 1,095       |
| V45 in mL                           | 0,079           | 1,544      | 0,95                              | 2,508       |
| V50 in %                            | <b>0,022</b>    | 1,054      | 1,008                             | 1,103       |
| V50 in mL                           | 0,059           | 1,594      | 0,982                             | 2,586       |
| V55 in %                            | <b>0,012</b>    | 1,06       | 1,013                             | 1,109       |
| V55 in mL                           | <b>0,032</b>    | 1,595      | 1,042                             | 2,442       |
| V60 in %                            | <b>0,009</b>    | 1,065      | 1,016                             | 1,116       |
| V60 in mL                           | <b>0,022</b>    | 1,619      | 1,072                             | 2,444       |
| V65 in %                            | 0,125           | 1,247      | 0,94                              | 1,653       |
| V65 in mL                           | 0,096           | 6,464      | 0,72                              | 58,025      |
| V70 in %                            | 0,579           | 1,138      | 0,721                             | 1,798       |
| V70 in mL                           | 0,998           | 0          | 0                                 |             |
| V75 in %                            | 1               | 8212255413 | 0                                 |             |
| V75 in mL                           | 0               | 0,075      |                                   |             |

Tabelle 58: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut unten

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut gesamt | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|                                      |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                   | <b>0,035</b>    | 1,105       | 1,007                             | 1,213       |
| V40 in %                             | 0,067           | 1,045       | 0,997                             | 1,095       |
| V45 in %                             | 0,981           | 6092184,055 | 0                                 |             |
| V50 in %                             | <b>0,039</b>    | 1,05        | 1,003                             | 1,099       |
| V55 in %                             | 0,989           | 699,695     | 0                                 |             |
| V60 in %                             | <b>0,016</b>    | 1,055       | 1,01                              | 1,101       |
| V65 in %                             | <b>0,032</b>    | 1,075       | 1,006                             | 1,149       |
| V70 in %                             | 0,022           | 0,091       |                                   |             |
| V75 in %                             | 0,022           | 0,091       |                                   |             |

Tabelle 59: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut gesamt

| Dosiswerte Ösophagus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,875           | 0,994      | 0,919                             | 1,075       |
| V40 in %             | 0,456           | 1,062      | 0,906                             | 1,246       |
| V40 in mL            | 0,989           | 0,997      | 0,683                             | 1,456       |
| V45 in %             | 0,428           | 1,31       | 0,672                             | 2,55        |
| V45 in mL            | 0,727           | 1,068      | 0,738                             | 1,547       |
| V50 in %             | 0,996           | 7,916      | 0                                 |             |
| V50 in mL            | 0,666           | 1,105      | 0,701                             | 1,743       |
| V55 in %             | nicht möglich   |            |                                   |             |
| V55 in mL            | 0,577           | 0,634      | 0,128                             | 3,142       |
| V60 in mL            | 0,992           | 0          | 0                                 |             |
| V65 in mL            | 0,986           | 0          | 0                                 |             |
| V70 in mL            | 0,992           | 0          | 0                                 |             |
| V75 in mL            | 1               | 0          | 0                                 |             |

Tabelle 60: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Ösophagus

| Dosiswerte Larynx  | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,919           | 0,997      | 0,943                             | 1,054       |
| V40 in %           | 0,913           | 1,002      | 0,971                             | 1,033       |
| V40 in mL          | 0,823           | 0,99       | 0,91                              | 1,078       |
| V45 in %           | 0,928           | 1,002      | 0,969                             | 1,035       |
| V45 in mL          | 0,865           | 0,993      | 0,911                             | 1,082       |
| V50 in %           | 0,818           | 1,004      | 0,97                              | 1,039       |
| V50 in mL          | 0,994           | 1          | 0,919                             | 1,089       |
| V55 in %           | 0,673           | 1,007      | 0,974                             | 1,041       |
| V55 in mL          | 0,832           | 1,009      | 0,927                             | 1,099       |
| V60 in %           | 0,906           | 1,002      | 0,963                             | 1,043       |
| V60 in mL          | 0,943           | 1,004      | 0,905                             | 1,113       |
| V65 in %           | 0,682           | 0,974      | 0,858                             | 1,105       |
| V65 in mL          | 0,775           | 0,278      | 0                                 | 1824,494    |
| V70 in %           | 0,753           | 0,799      | 0,198                             | 3,23        |
| V70 in mL          | 0,997           | 0          | 0                                 |             |
| V75 in %           | 0,997           | 0,003      | 0                                 |             |
| V75 in mL          | 0,995           | 0          | 0                                 |             |

Tabelle 61: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Larynx

| Dosiswerte Parotiden | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,824           | 1,007      | 0,943                             | 1,076       |
| V15 in %             | 0,838           | 1,004      | 0,963                             | 1,048       |
| V15 in mL            | 0,103           | 1,045      | 0,991                             | 1,101       |
| V20 in %             | 0,645           | 1,009      | 0,971                             | 1,048       |
| V20 in mL            | 0,102           | 1,042      | 0,992                             | 1,095       |
| V25 in %             | 0,647           | 1,008      | 0,974                             | 1,044       |
| V25 in mL            | 0,118           | 1,039      | 0,99                              | 1,089       |
| V30 in %             | 0,67            | 1,007      | 0,975                             | 1,041       |
| V30 in mL            | 0,135           | 1,036      | 0,989                             | 1,084       |
| V35 in %             | 0,689           | 1,007      | 0,975                             | 1,04        |
| V35 in mL            | 0,147           | 1,034      | 0,988                             | 1,082       |
| V40 in %             | 0,672           | 1,007      | 0,976                             | 1,039       |
| V40 in mL            | 0,146           | 1,033      | 0,989                             | 1,08        |

Tabelle 62: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Parotiden

| Dosiswerte Gl. Submandibulares | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis             | 0,443           | 1,032      | 0,953                             | 1,117       |
| V15 in %                       | 0,659           | 1,008      | 0,973                             | 1,044       |
| V15 in mL                      | 0,883           | 0,988      | 0,836                             | 1,166       |
| V20 in %                       | 0,618           | 1,009      | 0,974                             | 1,046       |
| V20 in mL                      | 0,924           | 0,992      | 0,84                              | 1,172       |
| V25 in %                       | 0,571           | 1,011      | 0,974                             | 1,049       |
| V25 in mL                      | 0,966           | 0,996      | 0,844                             | 1,176       |
| V30 in %                       | 0,542           | 1,011      | 0,975                             | 1,049       |
| V30 in mL                      | 0,99            | 0,999      | 0,848                             | 1,177       |
| V35 in %                       | 0,536           | 1,011      | 0,976                             | 1,049       |
| V35 in mL                      | 0,998           | 1          | 0,85                              | 1,176       |
| V40 in %                       | 0,527           | 1,012      | 0,976                             | 1,05        |
| V40 in mL                      | 0,994           | 1,001      | 0,851                             | 1,177       |

Tabelle 63: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „PEG-Abhängigkeit“ für Bestrahlungsdosen Gld. submandibulares

| Dosiswerte unabhängiger Variablen                                 | Signifikanzwert | Odds Ratio    | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|---------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |               | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| <b>Alter (&lt;65 vs ≥65 Jahre)</b>                                | 0,168           | 3,5           | 0,589                             | 20,813      |
| <b>Geschlecht</b>   | 0,313           | 0,314         | 0,033                             | 2,979       |
| <b>ECOG Score (0 bis 1 vs. 2 bis 3)</b>                           | 0,895           | 0,885         | 0,142                             | 5,507       |
| <b>BMI (metrisch)</b>   | 0,097           | 0,763         | 0,554                             | 1,05        |
| <b>BMI (rekategorisiert)</b>                                      | 0,071           | 0,146         | 0,018                             | 1,177       |
| <b>Tumorlokalisation</b>  |                 |               |                                   |             |
| Nasopharynx   | 0,999           | 0             | 0                                 | .           |
| Oropharynx  | 0,436           | 2             | 0,35                              | 11,439      |
| Mundhöhle   | 0,122           | 4,143         | 0,684                             | 25,078      |
| Larynx  | 0,999           | 0             | 0                                 | .           |
| Andere Tumorlokalisation  | 0,999           | 0             | 0                                 | .           |
| <b>T-Stadium</b>  | 0,711           | 1,173         | 0,504                             | 2,729       |
| <b>N-Stadium (0,1,2,3)</b>  | 0,443           | 1,418         | 0,581                             | 3,465       |
| <b>N-Stadium (0 und 1 vs. 2 und 3)</b>                            | 0,61            | 1,571         | 0,277                             | 8,908       |
| <b>AJCC-Stadium</b>   | 0,664           | 1,256         | 0,449                             | 3,513       |
| <b>Tumorhistologie (PEC vs. Non-PEC)</b>                          | 0,873           | 0,829         | 0,083                             | 8,266       |
| <b>Tumordifferenzierung (G1 und G2 vs. G3 und G4)</b>             | 0,692           | 1,472         | 0,218                             | 9,944       |
| <b>Bestrahlung Fraktionierung (konventionell vs. akzeleriert)</b> | 0,168           | 3,50          | 0,589                             | 20,813      |
| <b>Chemotherapie Ja/nein</b>                                      | 0,796           | 1,27          | 0,205                             | 7,893       |
| Chemotherapie mit Cisplatin Ja/nein                               | 0,701           | 1,43          | 0,231                             | 8,836       |
| Chemotherapie mit Cetuximab Ja/Nein                               | 0,172           | 4             | 0,547                             | 29,272      |
| <b>Primäre vs. postoperative RT/RCT IMRT Ja/Nein</b>              | 0,999           | 334236154,7   | 0                                 |             |
| IMRT Ja/Nein  | 1               | 1             | 0,178                             | 5,632       |
| <b>Neck dissection Ja/Nein</b>                                    | 0,998           | 461564243,7   | 0                                 |             |
| <b>Tracheostoma Ja/Nein</b>                                       | <b>0,035</b>    | <b>11,364</b> | 1,184                             | 109,02      |
| <b>Künstliche Ernährung für mehr als 5 Tage</b>                   | 0,426           | 0,4           | 0,042                             | 3,818       |
| <b>PEG während Therapie Ja/Nein</b>                               | 0,054           | 6,2           | 0,967                             | 39,758      |
| <b>Zeitpunkt PEG-Nutzung</b>                                      | 0,153           | 2,145         | 0,753                             | 6,108       |
| <b>Zeitpunkt der PEG Anlage</b>                                   | <b>0,007</b>    | <b>3,124</b>  | 1,357                             | 7,192       |
| <b>PEG Infektionen</b>  | 0,192           | 7             | 0,375                             | 130,559     |
| <b>Soor Ja/Nein</b>   | 0,892           | 1,136         | 0,181                             | 7,152       |
| <b>Parenterale Ernährung Ja/Nein</b>                              | 0,999           | 0             | 0                                 |             |
| Zeitpunkt der parenteralen Ernährung                              | 0,999           | 0             | 0                                 |             |
| <b>Begleiterkrankungen Ja/Nein</b>                                | 0,999           | 0             | 0                                 |             |
| <b>Alkoholabusus Ja/Nein</b>                                      | 0,873           | 0,829         | 0,083                             | 8,266       |
| <b>Nikotinabusus Ja/nein</b>                                      | 0,531           | 0,559         | 0,091                             | 3,446       |

Tabelle 64: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für in Tabelle gelistete Variablen

| Dosiswerte Pharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|--------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis | 0,736           | 0,991      |
| V40 in %           | 0,879           | 0,998      |
| V40 in mL          | 0,846           | 0,981      |
| V45 in %           | 0,892           | 0,998      |
| V45 in mL          | 0,861           | 0,983      |
| V50 in %           | 0,872           | 0,997      |
| V50 in mL          | 0,853           | 0,982      |
| V55 in %           | 0,757           | 0,994      |
| V55 in mL          | 0,672           | 0,949      |
| V60 in %           | 0,808           | 0,994      |
| V60 in mL          | 0,619           | 0,92       |
| V65 in %           | 0,839           | 0,003      |
| V65 in mL          | 0,825           | 0          |
| V70 in %           | 0,991           | 0          |
| V70 in mL          | 0,99            | 0          |
| V75 in %           | 0,994           | 0          |
| V75 in mL          | 0,993           | 0          |

Tabelle 65: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Pharynx

| Dosiswerte Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|---|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis                                  | 0,857           | 0,995      |
| V10 in %  | 0,32            | 0,953      |
| V15 in %  | 0,446           | 0,973      |
| V20 in %  | 0,793           | 0,993      |
| V25 in %  | 0,903           | 0,997      |
| V30 in %  | 0,924           | 0,998      |
| V35 in %  | 0,844           | 0,995      |
| V40 in %  | 0,853           | 1,003      |
| V45 in %  | 0,78            | 0,994      |
| V50 in %  | 0,857           | 1,003      |
| V55 in %  | 0,443           | 0,981      |
| V60 in %  | 0,779           | 0,995      |
| V65 in %  | 0,369           | 0,55       |
| V70 in %  | 0,987           | 0          |
| V75 in %  | 1               | 0          |

Tabelle 66: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|---|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis                                  | 0,912           | 0,997      |
| V10 in %  | 0,849           | 0,995      |
| V15 in %  | 0,403           | 0,967      |
| V20 in %  | 0,772           | 0,992      |
| V25 in %  | 0,909           | 0,997      |
| V30 in %  | 0,941           | 0,998      |
| V35 in %  | 0,854           | 0,996      |
| V40 in %  | 0,848           | 1,003      |
| V45 in %  | 0,785           | 0,994      |
| V50 in %  | 0,853           | 1,003      |
| V55 in %  | 0,427           | 0,98       |
| V60 in %  | 0,796           | 0,995      |
| V65 in %  | 0,438           | 0,686      |
| V70 in %  | 0,987           | 0          |
| V75 in %  | 1               | 0,001      |

Tabelle 67: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx

| Dosiswerte Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|---|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis                        | 0,704           | 1,01       |
| V10 in %                                  | 0,838           | 1,017      |
| V15 in %                                  | 0,767           | 1,016      |
| V20 in %                                  | 0,53            | 1,025      |
| V25 in %                                  | 0,51            | 1,023      |
| V30 in %                                  | 0,509           | 1,022      |
| V35 in %                                  | 0,452           | 1,021      |
| V40 in %                                  | 0,442           | 1,012      |
| V45 in %                                  | 0,596           | 1,013      |
| V50 in %                                  | 0,418           | 1,011      |
| V55 in %                                  | 0,835           | 0,996      |
| V60 in %                                  | 0,697           | 1,006      |
| V65 in %                                  | 0,412           | 0,784      |
| V70 in %                                  | 0,985           | 0          |
| V75 in %                                  | 1               | 0,026      |

Tabelle 68: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|---|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis                        | 0,623           | 1,014      |
| V10 in %                                  | 0,725           | 1,03       |
| V15 in %                                  | 0,711           | 1,022      |
| V20 in %                                  | 0,507           | 1,028      |
| V25 in %                                  | 0,5             | 1,024      |
| V30 in %                                  | 0,501           | 1,023      |
| V35 in %                                  | 0,544           | 1,018      |
| V40 in %                                  | 0,379           | 1,014      |
| V45 in %                                  | 0,603           | 1,013      |
| V50 in %                                  | 0,442           | 1,01       |
| V55 in %                                  | 0,818           | 0,995      |
| V60 in %                                  | 0,699           | 1,006      |
| V65 in %                                  | 0,394           | 0,819      |
| V70 in %                                  | 0,988           | 0          |
| V75 in %                                  | 1               | 0,04       |

Tabelle 69: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Oropharynx

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis superior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,725           | 1,01       | 0,957                             | 1,065       |
| V40 in %                                     | 0,442           | 1,012      | 0,982                             | 1,042       |
| V45 in %                                     | 0,145           | 1,014      | 0,995                             | 1,034       |
| V50 in %                                     | 0,498           | 1,009      | 0,984                             | 1,035       |
| V55 in %                                     | 0,432           | 1,01       | 0,985                             | 1,036       |
| V60 in %                                     | 0,732           | 1,005      | 0,979                             | 1,031       |
| V65 in %                                     | 0,408           | 0,944      | 0,824                             | 1,082       |
| V70 in %                                     | 0,694           | 0,955      | 0,759                             | 1,202       |
| V75 in %                                     | 0,389           | 1,734      | 0,496                             | 6,066       |

Tabelle 70: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis superior

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis medius | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                         | 0,311           | 1,167      | 0,866                             | 1,573       |
| V40 in %                                   | 0,998           | 3,385      | 0                                 | .           |
| V45 in %                                   | 0,998           | 1,99       | 0                                 | 3,19E+288   |
| V50 in %                                   | 0,497           | 1,079      | 0,867                             | 1,342       |
| V55 in %                                   | 0,275           | 1,022      | 0,983                             | 1,063       |
| V60 in %                                   | 0,222           | 1,038      | 0,978                             | 1,102       |
| V65 in %                                   | 0,627           | 0,873      | 0,506                             | 1,507       |
| V70 in %                                   | 1               | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %                                   | 0               | 0,167      |                                   |             |

Tabelle 71: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis medius

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis inferior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,231           | 1,873      | 0,671                             | 5,227       |
| V40 in %                                     | 0,991           | 2859,849   | 0                                 | .           |
| V45 in %                                     | 0,186           | 1,236      | 0,903                             | 1,693       |
| V50 in %                                     | 0,101           | 1,087      | 0,984                             | 1,202       |
| V55 in %                                     | 0,464           | 1,066      | 0,898                             | 1,266       |
| V60 in %                                     | 0,257           | 17,754     | 0,123                             | 2554,069    |
| V65 in %                                     | 0               | 0,167      |                                   |             |
| V70 in %                                     | 0               | 0,167      |                                   |             |
| V75 in %                                     | 0               | 0,167      |                                   |             |

Tabelle 72: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis inferior

| Dosiswerte M. cricopharyngeus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                               |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis            | 0,34            | 1,088      | 0,915                             | 1,292       |
| V40 in %                      | 0,302           | 1,028      | 0,976                             | 1,083       |
| V45 in %                      | 0,345           | 1,022      | 0,977                             | 1,07        |
| V50 in %                      | 0,871           | 1,004      | 0,955                             | 1,055       |
| V55 in %                      | 0,999           | 0,018      | 0                                 | .           |
| V60 in %                      | 0               | 0,167      |                                   |             |
| V65 in %                      | 0               | 0,167      |                                   |             |
| V70 in %                      | 0               | 0,167      |                                   |             |
| V75 in %                      | 0               | 0,167      |                                   |             |

Tabelle 73: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen M. cricopharyngeus

| Dosiswerte Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|------------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis     | 0,529           | 0,987      |
| V40 in %               | 0,802           | 0,997      |
| V40 in mL              | 0,608           | 0,493      |
| V45 in %               | 0,764           | 0,996      |
| V45 in mL              | 0,644           | 0,525      |
| V50 in %               | 0,753           | 0,996      |
| V50 in mL              | 0,693           | 0,556      |
| V55 in %               | 0,717           | 0,995      |
| V55 in mL              | 0,779           | 0,591      |
| V60 in %               | 0,862           | 0,997      |
| V60 in mL              | 0,959           | 0,903      |
| V65 in %               | 0,973           | 0          |
| V65 in mL              | 0,983           | 0          |
| V70 in %               | 0,988           | 0          |
| V70 in mL              | 1               | 0          |
| V75 in %               | 0               | 0,167      |
| V75 in mL              | 0               | 0,167      |

Tabelle 74: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Nasopharynx

| Dosiswerte Mundhöhle | Signifikanzwert | Odds Ratio   |
|----------------------|-----------------|--------------|
| Durchschnittsdosis   | 0,084           | 1,068        |
| V40 in %             | 0,085           | 1,037        |
| V40 in mL            | 0,08            | 1,03         |
| V45 in %             | 0,08            | 1,034        |
| V45 in mL            | 0,07            | 1,03         |
| V50 in %             | <b>0,043</b>    | <b>1,038</b> |
| V50 in mL            | <b>0,043</b>    | <b>1,034</b> |
| V55 in %             | <b>0,038</b>    | <b>1,035</b> |
| V55 in mL            | <b>0,035</b>    | <b>1,037</b> |
| V60 in %             | <b>0,045</b>    | <b>1,032</b> |
| V60 in mL            | <b>0,027</b>    | <b>1,046</b> |
| V65 in %             | 0,768           | 1,007        |
| V65 in mL            | 0,489           | 1,023        |
| V70 in %             | 0,915           | 0            |
| V70 in mL            | 0,935           | 0            |
| V75 in %             | 0,999           | 0            |
| V75 in mL            | 0,999           | 0            |

Tabelle 75: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Mundhöhle

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut oben | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|------------------------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis                 | 0,864           | 1,004      |
| V40 in %                           | 0,675           | 1,006      |
| V40 in mL                          | 0,605           | 1,043      |
| V45 in %                           | 0,535           | 1,009      |
| V45 in mL                          | 0,503           | 1,055      |
| V50 in %                           | 0,528           | 1,009      |
| V50 in mL                          | 0,364           | 1,076      |
| V55 in %                           | 0,656           | 1,007      |
| V55 in mL                          | 0,539           | 1,054      |
| V60 in %                           | 0,958           | 1,001      |
| V60 in mL                          | 0,69            | 1,043      |
| V65 in %                           | 0,468           | 0,797      |
| V65 in mL                          | 0,549           | 0,386      |
| V70 in %                           | 0,997           | 0          |
| V70 in mL                          | 0,999           | 0          |
| V75 in %                           | 1               | 0,001      |
| V75 in mL                          | 0               | 0,167      |

Tabelle 76: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut oben

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut unten | Signifikanzwert | Odds Ratio   |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|
| Durchschnittsdosis                  | <b>0,016</b>    | <b>1,07</b>  |
| V40 in %                            | <b>0,017</b>    | <b>1,032</b> |
| V40 in mL                           | 0,093           | 1,182        |
| V45 in %                            | <b>0,012</b>    | <b>1,033</b> |
| V45 in mL                           | 0,057           | 1,242        |
| V50 in %                            | <b>0,012</b>    | <b>1,034</b> |
| V50 in mL                           | <b>0,049</b>    | <b>1,289</b> |
| V55 in %                            | <b>0,02</b>     | <b>1,034</b> |
| V55 in mL                           | <b>0,035</b>    | <b>1,353</b> |
| V60 in %                            | <b>0,043</b>    | <b>1,032</b> |
| V60 in mL                           | <b>0,031</b>    | <b>1,414</b> |
| V65 in %                            | 0,342           | 1,02         |
| V65 in mL                           | 0,118           | 2,238        |
| V70 in %                            | 0,975           | 0            |
| V70 in mL                           | 0,998           | 0            |
| V75 in %                            | 1               | 0            |
| V75 in mL                           | 0               | 0,167        |

Tabelle 77: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut unten

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut gesamt | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|--------------------------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis                   | 0,078           | 1,05       |
| V40 in %                             | 0,128           | 1,022      |
| V45 in %                             | 0,389           | 1,017      |
| V50 in %                             | 0,143           | 1,021      |
| V55 in %                             | 0,839           | 1,004      |
| V60 in %                             | 0,839           | 1,004      |
| V65 in %                             | 0,958           | 0,998      |
| V70 in %                             | 0,995           | 0          |
| V75 in %                             | 1               | 0          |

Tabelle 78: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut gesamt

| Dosiswerte Ösophagus | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|----------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis   | 0,808           | 1,007      |
| V40 in %             | 0,302           | 1,018      |
| V40 in mL            | 0,841           | 0,971      |
| V45 in %             | 0,312           | 1,018      |
| V45 in mL            | 0,928           | 0,986      |
| V50 in %             | 0,31            | 1,032      |
| V50 in mL            | 0,603           | 0,895      |
| V55 in %             | 0,997           | 0          |
| V55 in mL            | 0,962           | 0          |
| V60 in mL            | 0,991           | 0          |
| V65 in mL            | 0,985           | 0          |
| V70 in mL            | 0,991           | 0          |
| V75 in mL            | 1               | 0          |

Tabelle 79: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Ösophagus

| Dosiswerte Larynx  | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|--------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis | 0,744           | 1,007      |
| V40 in %           | 0,416           | 1,011      |
| V40 in mL          | 0,815           | 1,008      |
| V45 in %           | 0,598           | 1,007      |
| V45 in mL          | 0,822           | 1,008      |
| V50 in %           | 0,897           | 1,002      |
| V50 in mL          | 0,773           | 1,01       |
| V55 in %           | 0,505           | 0,99       |
| V55 in mL          | 0,851           | 0,993      |
| V60 in %           | 0,548           | 0,988      |
| V60 in mL          | 0,597           | 0,977      |
| V65 in %           | 0,465           | 0,88       |
| V65 in mL          | 0,541           | 0,779      |
| V70 in %           | 0,979           | 0          |
| V70 in mL          | 0,996           | 0          |
| V75 in %           | 0,997           | 0,002      |
| V75 in mL          | 0,995           | 0          |

Tabelle 80: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Larynx

| Dosiswerte Parotiden | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|----------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis   | 0,538           | 1,015      |
| V15 in %             | 0,543           | 1,01       |
| V15 in mL            | 0,296           | 1,022      |
| V20 in %             | 0,32            | 1,015      |
| V20 in mL            | 0,147           | 1,029      |
| V25 in %             | 0,309           | 1,014      |
| V25 in mL            | 0,147           | 1,028      |
| V30 in %             | 0,334           | 1,012      |
| V30 in mL            | 0,164           | 1,027      |
| V35 in %             | 0,378           | 1,011      |
| V35 in mL            | 0,188           | 1,025      |
| V40 in %             | 0,421           | 1,01       |
| V40 in mL            | 0,205           | 1,024      |

Tabelle 81: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Parotiden

| Dosiswerte Gl. Submandibulares | Signifikanzwert | Odds Ratio |
|--------------------------------|-----------------|------------|
| Durchschnittsdosis             | 0,239           | 1,036      |
| V15 in %                       | 0,283           | 1,019      |
| V15 in mL                      | 0,214           | 0,912      |
| V20 in %                       | 0,249           | 1,021      |
| V20 in mL                      | 0,241           | 0,916      |
| V25 in %                       | 0,216           | 1,024      |
| V25 in mL                      | 0,27            | 0,92       |
| V30 in %                       | 0,199           | 1,024      |
| V30 in mL                      | 0,293           | 0,925      |
| V35 in %                       | 0,197           | 1,024      |
| V35 in mL                      | 0,302           | 0,927      |
| V40 in %                       | 0,193           | 1,025      |
| V40 in mL                      | 0,308           | 0,928      |

Tabelle 82: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Kauschwierigkeiten“ für Bestrahlungsdosen Gld. submandibulares

| Dosiswerte unabhängiger Variablen                                 | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Alter (<65 vs ≥65 Jahre)  | 0,804           | 0,825      | 0,18                              | 3,783       |
| Geschlecht  | 0,215           | 0,392      | 0,089                             | 1,721       |
| ECOG Score (0 bis 1 vs. 2 bis 3)                                  | 0,311           | 2          | 0,523                             | 7,647       |
| BMI (metrisch)  | <b>0,049</b>    | 1,154      | 1,001                             | 1,332       |
| BMI (rekategorisiert)   | 0,059           | 2,356      | 0,966                             | 5,744       |
| <b>Tumorlokalisation</b>  |                 |            |                                   |             |
| Nasopharynx   | 0,621           | 1,5        | 0,3                               | 7,491       |
| Oropharynx  | 0,427           | 1,714      | 0,454                             | 6,473       |
| Mundhöhle   | 0,427           | 0,5        | 0,09                              | 2,765       |
| Larynx  | 0,615           | 1,636      | 0,24                              | 11,18       |
| Andere Tumorlokalisation  | 0,999           | 0          | 0                                 | .           |
| <b>T-Stadium</b>  | 0,784           | 0,913      | 0,479                             | 1,743       |
| <b>N-Stadium (0,1,2,3)</b>  | 0,362           | 1,366      | 0,698                             | 2,672       |
| <b>N-Stadium (0 und 1 vs. 2 und 3)</b>                            | 0,56            | 1,481      | 0,396                             | 5,538       |
| <b>AJCC-Stadium</b>   | 0,554           | 0,796      | 0,374                             | 1,695       |
| <b>Tumorhistologie (PEC vs. Non-PEC)</b>                          | 0,25            | 0,274      | 0,03                              | 2,492       |
| <b>Tumordifferenzierung (G1 und G2 vs. G3 und G4)</b>             | 0,32            | 2,125      | 0,481                             | 9,391       |
| <b>Bestrahlung Fraktionierung (konventionell vs. akzeleriert)</b> | 0,21            | 2,50       | 0,597                             | 10,461      |
| <b>Chemotherapie Ja/nein</b>                                      | 0,155           | 2,92       | 0,666                             | 12,764      |
| Chemotherapie mit Cisplatin Ja/nein                               | 0,336           | 1,97       | 0,496                             | 7,818       |
| Chemotherapie mit Cetuximab Ja/Nein                               | 0,859           | 1,182      | 0,188                             | 7,426       |
| <b>Primäre vs. postoperative RT/RCT IMRT Ja/Nein</b>              | <b>0,006</b>    | 0,04       | 0,004                             | 0,39        |
| IMRT Ja/Nein  | 0,817           | 0,857      | 0,233                             | 3,159       |
| <b>Neck dissection Ja/Nein</b>                                    | <b>0,02</b>     | 0,19       | 0,047                             | 0,773       |
| <b>Tracheostoma Ja/Nein</b>                                       | 0,911           | 1,08       | 0,282                             | 4,129       |
| <b>Künstliche Ernährung für mehr als 5 Tage</b>                   | 0,141           | 2,816      | 0,708                             | 11,196      |
| <b>PEG während Therapie Ja/Nein</b>                               | 0,188           | 2,889      | 0,595                             | 14,021      |
| Zeitpunkt PEG-Nutzung   | 0,245           | 1,733      | 0,685                             | 4,385       |
| Zeitpunkt der PEG Anlage  | <b>0,075</b>    | 1,932      | 0,935                             | 3,994       |
| PEG Infektionen   | 0,999           | 4405840481 | 0                                 |             |
| <b>Soor Ja/Nein</b>   | 0,869           | 0,889      | 0,219                             | 3,609       |
| <b>Parenterale Ernährung Ja/Nein</b>                              | 0,985           | 0,986      | 0,211                             | 4,611       |
| Zeitpunkt der parenteralen Ernährung                              | 0,985           | 0,993      | 0,459                             | 2,147       |
| <b>Begleiterkrankungen Ja/Nein</b>                                | 0,142           | 0,194      | 0,022                             | 1,728       |
| <b>Alkoholabusus Ja/Nein</b>                                      | 0,188           | 2,889      | 0,595                             | 14,021      |
| <b>Nikotinabusus Ja/nein</b>                                      | 0,527           | 1,526      | 0,413                             | 5,642       |

Tabelle 83: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für in Tabelle gelistete Variablen

| Dosiswerte Pharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,107           | 1,039      | 0,992                             | 1,089       |
| V40 in %           | 0,099           | 1,021      | 0,996                             | 1,047       |
| V40 in mL          | 0,074           | 1,133      | 0,988                             | 1,299       |
| V45 in %           | 0,095           | 1,021      | 0,996                             | 1,046       |
| V45 in mL          | 0,072           | 1,132      | 0,989                             | 1,297       |
| V50 in %           | 0,105           | 1,02       | 0,996                             | 1,044       |
| V50 in mL          | 0,079           | 1,125      | 0,986                             | 1,284       |
| V55 in %           | <b>0,038</b>    | 1,029      | 1,002                             | 1,056       |
| V55 in mL          | <b>0,046</b>    | 1,166      | 1,003                             | 1,356       |
| V60 in %           | 0,122           | 1,022      | 0,994                             | 1,051       |
| V60 in mL          | 0,116           | 1,149      | 0,966                             | 1,366       |
| V65 in %           | 0,209           | 1,021      | 0,989                             | 1,054       |
| V65 in mL          | 0,221           | 1,13       | 0,929                             | 1,373       |
| V70 in %           | 0,289           | 1,037      | 0,97                              | 1,109       |
| V70 in mL          | 0,331           | 1,215      | 0,821                             | 1,798       |
| V75 in %           | 0,53            | 1,068      | 0,869                             | 1,312       |
| V75 in mL          | 0,547           | 1,447      | 0,435                             | 4,814       |

Tabelle 84: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Pharynx

| Dosiswerte Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | <b>0,048</b>    | 1,055      | 1,001                             | 1,112       |
| V10 in %  | 0,724           | 1,018      | 0,922                             | 1,124       |
| V15 in %  | 0,746           | 1,013      | 0,937                             | 1,096       |
| V20 in %  | 0,605           | 1,016      | 0,956                             | 1,081       |
| V25 in %  | 0,598           | 1,015      | 0,961                             | 1,071       |
| V30 in %  | 0,62            | 1,013      | 0,962                             | 1,067       |
| V35 in %  | 0,693           | 1,01       | 0,962                             | 1,06        |
| V40 in %  | <b>0,032</b>    | 1,032      | 1,003                             | 1,062       |
| V45 in %  | 0,772           | 1,007      | 0,963                             | 1,052       |
| V50 in %  | <b>0,021</b>    | 1,032      | 1,005                             | 1,06        |
| V55 in %  | 0,566           | 1,012      | 0,97                              | 1,056       |
| V60 in %  | <b>0,031</b>    | 1,031      | 1,003                             | 1,06        |
| V65 in %  | 0,374           | 1,017      | 0,98                              | 1,054       |
| V70 in %  | 0,242           | 1,061      | 0,961                             | 1,173       |
| V75 in %  | 1               | 12357,027  | 0                                 | .           |

Tabelle 85: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,067           | 1,051      | 0,996                             | 1,109       |
| V10 in %  | 0,648           | 1,016      | 0,949                             | 1,089       |
| V15 in %  | 0,827           | 1,009      | 0,93                              | 1,095       |
| V20 in %  | 0,65            | 1,015      | 0,953                             | 1,081       |
| V25 in %  | 0,619           | 1,014      | 0,959                             | 1,072       |
| V30 in %  | 0,631           | 1,013      | 0,961                             | 1,069       |
| V35 in %  | 0,691           | 1,01       | 0,961                             | 1,062       |
| V40 in %  | <b>0,026</b>    | 1,035      | 1,004                             | 1,067       |
| V45 in %  | 0,757           | 1,007      | 0,962                             | 1,054       |
| V50 in %  | <b>0,018</b>    | 1,034      | 1,006                             | 1,063       |
| V55 in %  | 0,537           | 1,014      | 0,971                             | 1,059       |
| V60 in %  | <b>0,025</b>    | 1,033      | 1,004                             | 1,063       |
| V65 in %  | 0,331           | 1,018      | 0,982                             | 1,056       |
| V70 in %  | 0,232           | 1,063      | 0,962                             | 1,175       |
| V75 in %  | 1               | 1842,475   | 0                                 | .           |

Tabelle 86: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx

| Dosiswerte Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,057           | 1,051      | 0,999                             | 1,106       |
| V10 in %                                  | 0,368           | 1,256      | 0,765                             | 2,064       |
| V15 in %                                  | 0,34            | 1,18       | 0,84                              | 1,658       |
| V20 in %                                  | 0,328           | 1,093      | 0,914                             | 1,308       |
| V25 in %                                  | 0,344           | 1,084      | 0,917                             | 1,283       |
| V30 in %                                  | 0,344           | 1,084      | 0,917                             | 1,283       |
| V35 in %                                  | 0,331           | 1,053      | 0,949                             | 1,167       |
| V40 in %                                  | <b>0,039</b>    | 1,028      | 1,001                             | 1,056       |
| V45 in %                                  | 0,319           | 1,042      | 0,961                             | 1,131       |
| V50 in %                                  | <b>0,024</b>    | 1,027      | 1,004                             | 1,052       |
| V55 in %                                  | 0,247           | 1,031      | 0,979                             | 1,087       |
| V60 in %                                  | <b>0,017</b>    | 1,03       | 1,005                             | 1,055       |
| V65 in %                                  | 0,268           | 1,02       | 0,985                             | 1,056       |
| V70 in %                                  | 0,237           | 1,059      | 0,963                             | 1,163       |
| V75 in %                                  | 1               | 58,519     | 0                                 | .           |

Tabelle 87: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,143           | 1,035      | 0,988                             | 1,084       |
| V10 in %                                  | 0,352           | 1,25       | 0,782                             | 1,999       |
| V15 in %                                  | 0,312           | 1,185      | 0,853                             | 1,646       |
| V20 in %                                  | 0,331           | 1,093      | 0,914                             | 1,308       |
| V25 in %                                  | 0,346           | 1,086      | 0,915                             | 1,288       |
| V30 in %                                  | 0,343           | 1,083      | 0,919                             | 1,276       |
| V35 in %                                  | 0,345           | 1,059      | 0,94                              | 1,193       |
| V40 in %                                  | 0,028           | 1,031      | 1,003                             | 1,059       |
| V45 in %                                  | 0,316           | 1,042      | 0,961                             | 1,13        |
| V50 in %                                  | <b>0,028</b>    | 1,027      | 1,003                             | 1,051       |
| V55 in %                                  | 0,238           | 1,031      | 0,98                              | 1,086       |
| V60 in %                                  | <b>0,019</b>    | 1,03       | 1,005                             | 1,057       |
| V65 in %                                  | 0,271           | 1,02       | 0,984                             | 1,058       |
| V70 in %                                  | 0,242           | 1,061      | 0,961                             | 1,172       |
| V75 in %                                  | 1               | 36,133     | 0                                 | .           |

Tabelle 88: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Oropharynx

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis superior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,188           | 1,03       | 0,985                             | 1,077       |
| V40 in %                                     | 0,104           | 1,02       | 0,996                             | 1,044       |
| V45 in %                                     | 0,988           | 1          | 0,984                             | 1,016       |
| V50 in %                                     | 0,08            | 1,019      | 0,998                             | 1,04        |
| V55 in %                                     | 0,727           | 1,004      | 0,984                             | 1,024       |
| V60 in %                                     | 0,054           | 1,02       | 1                                 | 1,042       |
| V65 in %                                     | 0,613           | 1,008      | 0,978                             | 1,039       |
| V70 in %                                     | 0,336           | 1,029      | 0,971                             | 1,09        |
| V75 in %                                     | 0,717           | 1,221      | 0,414                             | 3,605       |

Tabelle 89: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis superior

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis medius | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                         | 0,202           | 2,227       | 0,651                             | 7,617       |
| V40 in %                                   | 0,996           | 19,142      | 0                                 | .           |
| V45 in %                                   | 0,998           | 2,372       | 0                                 | 2,09E+299   |
| V50 in %                                   | 0,994           | 24,72       | 0                                 | .           |
| V55 in %                                   | 0,994           | 71,554      | 0                                 | .           |
| V60 in %                                   | 0,577           | 2,283       | 0,126                             | 41,431      |
| V65 in %                                   | 0,47            | 1,517       | 0,49                              | 4,7         |
| V70 in %                                   | 1               | 7,44233E+32 | 0                                 | .           |
| V75 in %                                   | 0,012           | 0,433       |                                   |             |

Tabelle 90: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis medius

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis inferior | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,989           | 344705556,2 | 0                                 | .           |
| V40 in %                                     | 0,991           | 2735,481    | 0                                 | .           |
| V45 in %                                     | 0,993           | 87,65       | 0                                 | .           |
| V50 in %                                     | 0,993           | 552,445     | 0                                 | .           |
| V55 in %                                     | 0,089           | 1,208       | 0,971                             | 1,501       |
| V60 in %                                     | 0,23            | 21,159      | 0,145                             | 3093,873    |
| V65 in %                                     | 0,012           | 0,433       |                                   |             |
| V70 in %                                     | 0,012           | 0,433       |                                   |             |
| V75 in %                                     | 0,012           | 0,433       |                                   |             |

Tabelle 91: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis inferior

| Dosiswerte M. cricopharyngeus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                               |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis            | 0,331           | 1,128      | 0,885                             | 1,437       |
| V40 in %                      | 0,253           | 1,034      | 0,976                             | 1,096       |
| V45 in %                      | 0,146           | 1,043      | 0,986                             | 1,103       |
| V50 in %                      | 0,439           | 1,019      | 0,971                             | 1,07        |
| V55 in %                      | 0,975           | 0,993      | 0,649                             | 1,519       |
| V60 in %                      | 0,012           | 0,433      |                                   |             |
| V65 in %                      | 0,012           | 0,433      |                                   |             |
| V70 in %                      | 0,012           | 0,433      |                                   |             |
| V75 in %                      | 0,012           | 0,433      |                                   |             |

Tabelle 92: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen M. cricopharyngeus

| Dosiswerte Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                        |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis     | 0,231           | 1,023      | 0,986                             | 1,061       |
| V40 in %               | 0,108           | 1,018      | 0,996                             | 1,041       |
| V40 in mL              | 0,916           | 0,935      | 0,268                             | 3,264       |
| V45 in %               | 0,095           | 1,018      | 0,997                             | 1,041       |
| V45 in mL              | 0,943           | 0,956      | 0,276                             | 3,309       |
| V50 in %               | 0,119           | 1,016      | 0,996                             | 1,036       |
| V50 in mL              | 0,705           | 1,272      | 0,366                             | 4,417       |
| V55 in %               | 0,106           | 1,017      | 0,997                             | 1,037       |
| V55 in mL              | 0,763           | 1,223      | 0,331                             | 4,516       |
| V60 in %               | 0,077           | 1,02       | 0,998                             | 1,043       |
| V60 in mL              | 0,191           | 7,153      | 0,374                             | 136,647     |
| V65 in %               | 0,912           | 0,998      | 0,959                             | 1,038       |
| V65 in mL              | 0,648           | 0          | 0                                 | 1,44017E+11 |
| V70 in %               | 0,711           | 0,985      | 0,911                             | 1,066       |
| V70 in mL              | 1               | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %               | 0,012           | 0,433      |                                   |             |
| V75 in mL              | 0,012           | 0,433      |                                   |             |

Tabelle 93: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Nasopharynx

| Dosiswerte Mundhöhle | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,345           | 1,02       | 0,979                             | 1,064       |
| V40 in %             | 0,289           | 1,012      | 0,99                              | 1,036       |
| V40 in mL            | 0,308           | 1,012      | 0,99                              | 1,034       |
| V45 in %             | 0,096           | 1,021      | 0,996                             | 1,047       |
| V45 in mL            | 0,266           | 1,012      | 0,991                             | 1,035       |
| V50 in %             | 0,09            | 1,02       | 0,997                             | 1,043       |
| V50 in mL            | 0,118           | 1,018      | 0,996                             | 1,041       |
| V55 in %             | <b>0,043</b>    | 1,024      | 1,001                             | 1,048       |
| V55 in mL            | 0,061           | 1,023      | 0,999                             | 1,047       |
| V60 in %             | 0,16            | 1,018      | 0,993                             | 1,044       |
| V60 in mL            | 0,198           | 1,018      | 0,991                             | 1,047       |
| V65 in %             | 0,246           | 1,032      | 0,978                             | 1,089       |
| V65 in mL            | 0,196           | 1,044      | 0,978                             | 1,113       |
| V70 in %             | 0,353           | 1,041      | 0,957                             | 1,132       |
| V70 in mL            | 0,312           | 1,053      | 0,952                             | 1,165       |
| V75 in %             | 0,315           | 1,465      | 0,696                             | 3,083       |
| V75 in mL            | 0,348           | 1,511      | 0,638                             | 3,579       |

Tabelle 94: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Mundhöhle

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut<br>gesamt | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                      | 0,967           | 0,999      | 0,961                             | 1,039       |
| V40 in %                                | 0,885           | 0,998      | 0,977                             | 1,02        |
| V45 in %                                | 0,137           | 1,037      | 0,989                             | 1,088       |
| V50 in %                                | 0,777           | 1,003      | 0,981                             | 1,026       |
| V55 in %                                | 0,231           | 1,025      | 0,985                             | 1,067       |
| V60 in %                                | 0,55            | 1,009      | 0,98                              | 1,039       |
| V65 in %                                | 0,492           | 1,015      | 0,973                             | 1,059       |
| V70 in %                                | 0,67            | 1,163      | 0,581                             | 2,327       |
| V75 in %                                | 1               | 47174,001  | 0                                 | .           |

Tabelle 95: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut gesamt

| Dosiswerte Ösophagus | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,061           | 1,048       | 0,998                             | 1,101       |
| V40 in %             | 0,097           | 1,065       | 0,989                             | 1,147       |
| V40 in mL            | <b>0,04</b>     | 1,277       | 1,011                             | 1,614       |
| V45 in %             | 0,119           | 1,071       | 0,982                             | 1,168       |
| V45 in mL            | <b>0,03</b>     | 1,302       | 1,026                             | 1,653       |
| V50 in %             | 0,995           | 42,227      | 0                                 | .           |
| V50 in mL            | <b>0,045</b>    | 1,351       | 1,007                             | 1,813       |
| V55 in %             | 0,506           | 2,952       | 0,122                             | 71,489      |
| V55 in mL            | 0,293           | 1,264       | 0,817                             | 1,954       |
| V60 in mL            | 0,753           | 1,115       | 0,565                             | 2,202       |
| V65 in mL            | 0,365           | 2,092       | 0,424                             | 10,329      |
| V70 in mL            | 0,667           | 27,164      | 0                                 | 90388029,51 |
| V75 in mL            | 1               | 6,27617E+12 | 0                                 | .           |

Tabelle 96: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Ösophagus

| Dosiswerte Larynx  | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | <b>0,043</b>    | 1,048      | 1,001                             | 1,097       |
| V40 in %           | <b>0,04</b>     | 1,024      | 1,001                             | 1,047       |
| V40 in mL          | 0,065           | 1,046      | 0,997                             | 1,097       |
| V45 in %           | <b>0,038</b>    | 1,024      | 1,001                             | 1,048       |
| V45 in mL          | 0,064           | 1,046      | 0,997                             | 1,098       |
| V50 in %           | <b>0,035</b>    | 1,024      | 1,002                             | 1,047       |
| V50 in mL          | 0,064           | 1,046      | 0,997                             | 1,096       |
| V55 in %           | <b>0,031</b>    | 1,024      | 1,002                             | 1,046       |
| V55 in mL          | 0,069           | 1,044      | 0,997                             | 1,094       |
| V60 in %           | <b>0,033</b>    | 1,029      | 1,002                             | 1,057       |
| V60 in mL          | 0,058           | 1,055      | 0,998                             | 1,115       |
| V65 in %           | 0,116           | 1,036      | 0,991                             | 1,084       |
| V65 in mL          | 0,118           | 1,079      | 0,981                             | 1,187       |
| V70 in %           | 0,196           | 1,052      | 0,974                             | 1,137       |
| V70 in mL          | 0,221           | 1,131      | 0,929                             | 1,377       |
| V75 in %           | 0,325           | 1,068      | 0,937                             | 1,217       |
| V75 in mL          | 0,395           | 1,223      | 0,769                             | 1,945       |

Tabelle 97: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Larynx

| Dosiswerte Parotiden | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | <b>0,037</b>    | 1,043      | 1,002                             | 1,086       |
| V15 in %             | 0,081           | 1,025      | 0,997                             | 1,053       |
| V15 in mL            | <b>0,011</b>    | 1,061      | 1,013                             | 1,11        |
| V20 in %             | <b>0,038</b>    | 1,026      | 1,001                             | 1,05        |
| V20 in mL            | <b>0,008</b>    | 1,069      | 1,017                             | 1,122       |
| V25 in %             | <b>0,043</b>    | 1,022      | 1,001                             | 1,044       |
| V25 in mL            | <b>0,043</b>    | 1,022      | 1,001                             | 1,044       |
| V30 in %             | <b>0,043</b>    | 1,021      | 1,001                             | 1,041       |
| V30 in mL            | <b>0,01</b>     | 1,06       | 1,014                             | 1,108       |
| V35 in %             | <b>0,046</b>    | 1,02       | 1                                 | 1,04        |
| V35 in mL            | <b>0,012</b>    | 1,057      | 1,012                             | 1,104       |
| V40 in %             | <b>0,045</b>    | 1,02       | 1                                 | 1,039       |
| V40 in mL            | <b>0,012</b>    | 1,06       | 1,013                             | 1,109       |

Tabelle 98: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt Mundtrockenheit für Bestrahlungsdosen Parotiden

| Dosiswerte Gl. Submandibulares | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis             | <b>0,036</b>    | 1,067      | 1,004                             | 1,134       |
| V15 in %                       | 0,092           | 1,021      | 0,997                             | 1,047       |
| V15 in mL                      | 0,171           | 1,066      | 0,973                             | 1,169       |
| V20 in %                       | 0,069           | 1,024      | 0,998                             | 1,05        |
| V20 in mL                      | 0,132           | 1,074      | 0,979                             | 1,178       |
| V25 in %                       | 0,052           | 1,027      | 1                                 | 1,054       |
| V25 in mL                      | 0,103           | 1,08       | 0,984                             | 1,186       |
| V30 in %                       | <b>0,043</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,054       |
| V30 in mL                      | 0,093           | 1,082      | 0,987                             | 1,187       |
| V35 in %                       | <b>0,042</b>    | 1,027      | 1,001                             | 1,054       |
| V35 in mL                      | 0,09            | 1,083      | 0,988                             | 1,187       |
| V40 in %                       | <b>0,041</b>    | 1,028      | 1,001                             | 1,056       |
| V40 in mL                      | 0,088           | 1,083      | 0,988                             | 1,188       |

Tabelle 99: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Mundtrockenheit“ für Bestrahlungsdosen Gl. submandibulares

| Dosiswerte unabhängiger Variablen                                 | Signifikanzwert | Odds Ratio    | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|---------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |               | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Alter (<65 vs ≥65 Jahre)  | 0,202           | 2,625         | 0,596                             | 11,568      |
| Geschlecht  | 0,818           | 0,852         | 0,218                             | 3,326       |
| ECOG Score (0 bis 1 vs. 2 bis 3)                                  | 0,148           | 2,857         | 0,689                             | 11,841      |
| BMI (metrisch)  | 0,775           | 1,019         | 0,893                             | 1,164       |
| BMI (rekategorisiert)   | 0,554           | 1,302         | 0,543                             | 3,122       |
| <b>Tumorlokalisation</b>  |                 |               |                                   |             |
| Nasopharynx   | 0,577           | 0,606         | 0,104                             | 3,527       |
| Oropharynx  | 0,632           | 1,406         | 0,349                             | 5,666       |
| Mundhöhle   | 0,424           | 1,867         | 0,405                             | 8,614       |
| Larynx  | 0,506           | 0,458         | 0,046                             | 4,578       |
| Andere Tumorlokalisation  | 0,711           | 0,639         | 0,06                              | 6,823       |
| <b>T-Stadium</b>  | 0,829           | 0,932         | 0,493                             | 1,762       |
| <b>N-Stadium (0,1,2,3)</b>  | 0,306           | 1,427         | 0,722                             | 2,818       |
| <b>N-Stadium (0 und 1 vs. 2 und 3)</b>                            | 0,487           | 1,619         | 0,417                             | 6,29        |
| <b>AJCC-Stadium</b>   | 0,898           | 0,952         | 0,45                              | 2,016       |
| <b>Tumorhistologie (PEC vs. Non-PEC)</b>                          | 0,577           | 0,606         | 0,104                             | 3,527       |
| <b>Tumordifferenzierung (G1 und G2 vs. G3 und G4)</b>             | 0,663           | 0,751         | 0,207                             | 2,724       |
| <b>Bestrahlung Fraktionierung (konventionell vs. akzeleriert)</b> | 0,117           | 3,44          | 0,734                             | 16,096      |
| <b>Chemotherapie Ja/nein</b>                                      | 0,116           | 3,33          | 0,742                             | 14,967      |
| Chemotherapie mit Cisplatin Ja/nein                               | 0,077           | 3,89          | 0,865                             | 17,482      |
| Chemotherapie mit Cetuximab Ja/Nein                               | 0,195           | 3,6           | 0,52                              | 24,934      |
| <b>Primäre vs. postoperative RT/RCT IMRT Ja/Nein</b>              | 0,195           | 0,278         | 0,04                              | 1,924       |
| <b>Neck dissection Ja/Nein</b>                                    | 0,368           | 0,536         | 0,138                             | 2,082       |
| <b>Tracheostoma Ja/Nein</b>                                       | 0,81            | 1,191         | 0,286                             | 4,969       |
| <b>Künstliche Ernährung für mehr als 5 Tage</b>                   | 0,487           | 1,619         | 0,417                             | 6,29        |
| <b>Künstliche Ernährung für mehr als 5 Tage</b>                   | 0,086           | 3,6           | 0,834                             | 15,547      |
| <b>PEG während Therapie Ja/Nein</b>                               | <b>0,008</b>    | <b>21,429</b> | 2,199                             | 208,846     |
| Zeitpunkt PEG-Nutzung   | 0,998           | 837127223     | 0                                 |             |
| Zeitpunkt der PEG Anlage  | 0,998           | 249227724,2   | 0                                 |             |
| PEG Infektionen   | 1               | 3500195493    | 0                                 |             |
| <b>Soor Ja/Nein</b>   | 0,632           | 1,406         | 0,349                             | 5,666       |
| <b>Parenterale Ernährung Ja/Nein</b>                              | 1               | 1             | 0,206                             | 4,856       |
| Zeitpunkt der parenteralen Ernährung                              | 1               | 1             | 0,454                             | 2,204       |
| <b>Begleiterkrankungen Ja/Nein</b>                                | 0,136           | 0,188         | 0,021                             | 1,698       |
| <b>Alkoholabusus Ja/Nein</b>                                      | 0,557           | 1,65          | 0,31                              | 8,793       |
| <b>Nikotinabusus Ja/nein</b>                                      | 0,648           | 0,729         | 0,188                             | 2,834       |

Tabelle 100: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für in Tabelle gelistete Variablen

| Dosiswerte Pharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,136           | 1,039      | 0,988                             | 1,092       |
| V40 in %           | 0,151           | 1,019      | 0,993                             | 1,046       |
| V40 in mL          | 0,093           | 1,131      | 0,98                              | 1,306       |
| V45 in %           | 0,182           | 1,017      | 0,992                             | 1,043       |
| V45 in mL          | 0,112           | 1,12       | 0,974                             | 1,288       |
| V50 in %           | 0,247           | 1,014      | 0,99                              | 1,039       |
| V50 in mL          | 0,153           | 1,103      | 0,964                             | 1,262       |
| V55 in %           | 0,3             | 1,014      | 0,988                             | 1,04        |
| V55 in mL          | 0,223           | 1,096      | 0,946                             | 1,271       |
| V60 in %           | 0,194           | 1,019      | 0,991                             | 1,047       |
| V60 in mL          | 0,216           | 1,113      | 0,94                              | 1,317       |
| V65 in %           | 0,738           | 1,005      | 0,974                             | 1,038       |
| V65 in mL          | 0,814           | 1,024      | 0,84                              | 1,247       |
| V70 in %           | 0,792           | 0,99       | 0,915                             | 1,07        |
| V70 in mL          | 0,714           | 0,912      | 0,558                             | 1,492       |
| V75 in %           | 0,993           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in mL          | 0,992           | 0          | 0                                 | .           |

Tabelle 101: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Pharynx

| Dosiswerte Oro- und Nasopharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,168           | 1,034      | 0,986                             | 1,086       |
| V10 in %  | 0,276           | 0,948      | 0,861                             | 1,044       |
| V15 in %  | 0,224           | 0,949      | 0,873                             | 1,032       |
| V20 in %  | 0,219           | 0,952      | 0,881                             | 1,029       |
| V25 in %  | 0,222           | 0,955      | 0,887                             | 1,028       |
| V30 in %  | 0,23            | 0,958      | 0,894                             | 1,027       |
| V35 in %  | 0,218           | 0,959      | 0,897                             | 1,025       |
| V40 in %  | 0,15            | 1,019      | 0,993                             | 1,046       |
| V45 in %  | 0,237           | 0,967      | 0,916                             | 1,022       |
| V50 in %  | 0,154           | 1,018      | 0,993                             | 1,043       |
| V55 in %  | 0,205           | 0,97       | 0,924                             | 1,017       |
| V60 in %  | 0,104           | 1,024      | 0,995                             | 1,053       |
| V65 in %  | 0,633           | 0,988      | 0,942                             | 1,037       |
| V70 in %  | 0,994           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %  | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 102: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Naso- und Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oro- und Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                                  | 0,207           | 1,033      | 0,982                             | 1,085       |
| V10 in %  | 0,295           | 0,955      | 0,875                             | 1,041       |
| V15 in %  | 0,218           | 0,946      | 0,866                             | 1,033       |
| V20 in %  | 0,217           | 0,95       | 0,877                             | 1,03        |
| V25 in %  | 0,224           | 0,953      | 0,882                             | 1,03        |
| V30 in %  | 0,234           | 0,957      | 0,89                              | 1,029       |
| V35 in %  | 0,221           | 0,957      | 0,892                             | 1,027       |
| V40 in %  | 0,148           | 1,02       | 0,993                             | 1,048       |
| V45 in %  | 0,239           | 0,966      | 0,913                             | 1,023       |
| V50 in %  | 0,155           | 1,018      | 0,993                             | 1,044       |
| V55 in %  | 0,202           | 0,968      | 0,921                             | 1,018       |
| V60 in %  | 0,11            | 1,024      | 0,995                             | 1,053       |
| V65 in %  | 0,552           | 0,985      | 0,938                             | 1,035       |
| V70 in %  | 0,994           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %  | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 103: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Naso- und Oropharynx

| Dosiswerte Oropharynx mit Sicherheitssaum | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,116           | 1,039      | 0,991                             | 1,089       |
| V10 in %                                  | 0,553           | 0,957      | 0,829                             | 1,106       |
| V15 in %                                  | 0,418           | 0,959      | 0,866                             | 1,061       |
| V20 in %                                  | 0,404           | 0,966      | 0,892                             | 1,047       |
| V25 in %                                  | 0,4             | 0,969      | 0,899                             | 1,043       |
| V30 in %                                  | 0,401           | 0,971      | 0,905                             | 1,041       |
| V35 in %                                  | 0,663           | 0,99       | 0,948                             | 1,035       |
| V40 in %                                  | 0,157           | 1,017      | 0,993                             | 1,042       |
| V45 in %                                  | 0,416           | 0,979      | 0,929                             | 1,031       |
| V50 in %                                  | 0,139           | 1,016      | 0,995                             | 1,038       |
| V55 in %                                  | 0,478           | 0,986      | 0,95                              | 1,024       |
| V60 in %                                  | 0,071           | 1,024      | 0,998                             | 1,05        |
| V65 in %                                  | 0,56            | 0,984      | 0,933                             | 1,038       |
| V70 in %                                  | 0,994           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %                                  | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 104: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Oropharynx mit Sicherheitssaum

| Dosiswerte Sicherheitssaum von Oropharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                        | 0,266           | 1,025      | 0,981                             | 1,072       |
| V10 in %                                  | 0,614           | 0,965      | 0,838                             | 1,11        |
| V15 in %                                  | 0,434           | 0,959      | 0,864                             | 1,065       |
| V20 in %                                  | 0,417           | 0,967      | 0,891                             | 1,049       |
| V25 in %                                  | 0,406           | 0,968      | 0,897                             | 1,045       |
| V30 in %                                  | 0,406           | 0,97       | 0,903                             | 1,042       |
| V35 in %                                  | 0,39            | 0,971      | 0,907                             | 1,039       |
| V40 in %                                  | 0,102           | 1,02       | 0,996                             | 1,045       |
| V45 in %                                  | 0,421           | 0,979      | 0,929                             | 1,031       |
| V50 in %                                  | 0,099           | 1,018      | 0,997                             | 1,04        |
| V55 in %                                  | 0,495           | 0,987      | 0,95                              | 1,025       |
| V60 in %                                  | 0,064           | 1,025      | 0,999                             | 1,051       |
| V65 in %                                  | 0,493           | 0,981      | 0,927                             | 1,037       |
| V70 in %                                  | 0,996           | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %                                  | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 105: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Sicherheitssaum von Oropharynx

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis superior | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,217           | 1,029      | 0,984                             | 1,075       |
| V40 in %                                     | 0,225           | 1,014      | 0,992                             | 1,037       |
| V45 in %                                     | 0,448           | 1,006      | 0,99                              | 1,022       |
| V50 in %                                     | 0,272           | 1,011      | 0,992                             | 1,03        |
| V55 in %                                     | 0,604           | 1,006      | 0,984                             | 1,028       |
| V60 in %                                     | 0,09            | 1,019      | 0,997                             | 1,042       |
| V65 in %                                     | 0,397           | 0,977      | 0,926                             | 1,031       |
| V70 in %                                     | 0,617           | 0,939      | 0,736                             | 1,2         |
| V75 in %                                     | 0,202           | 2,625      | 0,596                             | 11,568      |

Tabelle 106: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis superior

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis medius | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                         | 0,797           | 1,008      | 0,949                             | 1,07        |
| V40 in %                                   | 0,877           | 1,003      | 0,971                             | 1,035       |
| V45 in %                                   | 0,708           | 1,006      | 0,974                             | 1,04        |
| V50 in %                                   | 0,261           | 1,02       | 0,986                             | 1,055       |
| V55 in %                                   | 0,489           | 1,015      | 0,973                             | 1,06        |
| V60 in %                                   | 0,442           | 1,024      | 0,964                             | 1,088       |
| V65 in %                                   | 0,664           | 0,765      | 0,229                             | 2,556       |
| V70 in %                                   | 0,041           | 0,5        |                                   |             |
| V75 in %                                   | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 107: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis medius

| Dosiswerte M. constrictor pharyngis inferior | Signifikanzwert | Odds Ratio  | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--|-----------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|  |                 |             | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                           | 0,309           | 1,034       | 0,969                             | 1,104       |
| V40 in %                                     | 0,21            | 1,018       | 0,99                              | 1,048       |
| V45 in %                                     | 0,223           | 1,02        | 0,988                             | 1,054       |
| V50 in %                                     | 0,28            | 1,028       | 0,977                             | 1,082       |
| V55 in %                                     | 0,522           | 1,185       | 0,704                             | 1,993       |
| V60 in %                                     | 1               | 21833454636 | 0                                 | .           |
| V65 in %                                     | 0,041           | 0,5         |                                   |             |
| V70 in %                                     | 0,041           | 0,5         |                                   |             |
| V75 in %                                     | 0,041           | 0,5         |                                   |             |

Tabelle 108: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen M. constrictor pharyngis inferior

| Dosiswerte M. cricopharyngeus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|-------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                               |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis            | 0,374           | 1,029      | 0,967                             | 1,095       |
| V40 in %                      | 0,267           | 1,017      | 0,988                             | 1,046       |
| V45 in %                      | 0,748           | 1,006      | 0,97                              | 1,043       |
| V50 in %                      | 0,612           | 0,988      | 0,942                             | 1,036       |
| V55 in %                      | 1               | 0,015      | 0                                 | .           |
| V60 in %                      | 0,041           | 0,5        |                                   |             |
| V65 in %                      | 0,041           | 0,5        |                                   |             |
| V70 in %                      | 0,041           | 0,5        |                                   |             |
| V75 in %                      | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 109: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen M. cricopharyngeus

| Dosiswerte Nasopharynx | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                        |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis     | 0,46            | 1,013      | 0,979                             | 1,049       |
| V40 in %               | 0,72            | 1,004      | 0,984                             | 1,023       |
| V40 in mL              | 0,635           | 0,733      | 0,204                             | 2,634       |
| V45 in %               | 0,694           | 1,004      | 0,985                             | 1,024       |
| V45 in mL              | 0,657           | 0,75       | 0,21                              | 2,679       |
| V50 in %               | 0,688           | 1,004      | 0,985                             | 1,023       |
| V50 in mL              | 0,477           | 0,542      | 0,1                               | 2,928       |
| V55 in %               | 0,539           | 1,006      | 0,987                             | 1,026       |
| V55 in mL              | 0,622           | 0,658      | 0,124                             | 3,487       |
| V60 in %               | 0,248           | 1,013      | 0,991                             | 1,036       |
| V60 in mL              | 0,412           | 3,397      | 0,183                             | 63,131      |
| V65 in %               | 0,476           | 0,876      | 0,608                             | 1,261       |
| V65 in mL              | 0,662           | 0          | 0                                 | 2,03734E+16 |
| V70 in %               | 0,992           | 0          | 0                                 | .           |
| V70 in mL              | 1               | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %               | 0,041           | 0,5        |                                   |             |
| V75 in mL              | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 110: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Nasopharynx

| Dosiswerte Mundhöhle | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,089           | 1,043      | 0,994                             | 1,095       |
| V40 in %             | 0,126           | 1,019      | 0,995                             | 1,045       |
| V40 in mL            | 0,145           | 1,017      | 0,994                             | 1,041       |
| V45 in %             | 0,128           | 1,019      | 0,995                             | 1,044       |
| V45 in mL            | 0,117           | 1,019      | 0,995                             | 1,042       |
| V50 in %             | 0,042           | 1,026      | 1,001                             | 1,052       |
| V50 in mL            | 0,06            | 1,023      | 0,999                             | 1,047       |
| V55 in %             | <b>0,021</b>    | 1,031      | 1,005                             | 1,058       |
| V55 in mL            | <b>0,033</b>    | 1,028      | 1,002                             | 1,054       |
| V60 in %             | <b>0,007</b>    | 1,054      | 1,014                             | 1,096       |
| V60 in mL            | <b>0,01</b>     | 1,049      | 1,011                             | 1,087       |
| V65 in %             | 0,197           | 1,061      | 0,97                              | 1,162       |
| V65 in mL            | 0,221           | 1,06       | 0,965                             | 1,165       |
| V70 in %             | 0,589           | 0,587      | 0,085                             | 4,045       |
| V70 in mL            | 0,606           | 0,518      | 0,042                             | 6,331       |
| V75 in %             | 1               | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in mL            | 1               | 0          | 0                                 | .           |

Tabelle 111: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Mundhöhle

| Dosiswerte Gingivaschleimhaut<br>gesamt | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|---|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|   |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis                      | 0,082           | 1,042      | 0,995                             | 1,091       |
| V40 in %                                | 0,22            | 1,014      | 0,992                             | 1,037       |
| V45 in %                                | 0,163           | 1,036      | 0,986                             | 1,089       |
| V50 in %                                | 0,19            | 1,017      | 0,992                             | 1,042       |
| V55 in %                                | 0,197           | 1,047      | 0,976                             | 1,122       |
| V60 in %                                | 0,059           | 1,045      | 0,998                             | 1,093       |
| V65 in %                                | 0,99            | 1          | 0,93                              | 1,074       |
| V70 in %                                | 1               | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in %                                | 0,041           | 0,5        |                                   |             |

Tabelle 112: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Gingivaschleimhaut gesamt

| Dosiswerte Ösophagus | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,881           | 0,997      | 0,952                             | 1,043       |
| V40 in %             | 0,631           | 1,008      | 0,976                             | 1,04        |
| V40 in mL            | 0,87            | 0,981      | 0,783                             | 1,229       |
| V45 in %             | 0,628           | 1,008      | 0,975                             | 1,043       |
| V45 in mL            | 0,925           | 1,011      | 0,799                             | 1,281       |
| V50 in %             | 0,364           | 1,035      | 0,96                              | 1,116       |
| V50 in mL            | 0,997           | 0,999      | 0,74                              | 1,349       |
| V55 in %             | 0,041           | 0,5        |                                   |             |
| V55 in mL            | 0,504           | 0,839      | 0,502                             | 1,404       |
| V60 in mL            | 0,283           | 0,553      | 0,188                             | 1,628       |
| V65 in mL            | 0,385           | 0,059      | 0                                 | 35,179      |
| V70 in mL            | 0,99            | 0          | 0                                 | .           |
| V75 in mL            | 1               | 0          | 0                                 | .           |

Tabelle 113: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Ösophagus

| Dosiswerte Larynx  | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                    |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis | 0,171           | 1,026      | 0,989                             | 1,064       |
| V40 in %           | 0,093           | 1,017      | 0,997                             | 1,038       |
| V40 in mL          | 0,558           | 1,014      | 0,968                             | 1,061       |
| V45 in %           | 0,223           | 1,012      | 0,993                             | 1,032       |
| V45 in mL          | 0,746           | 1,008      | 0,962                             | 1,055       |
| V50 in %           | 0,717           | 1,004      | 0,984                             | 1,024       |
| V50 in mL          | 0,969           | 1,001      | 0,955                             | 1,049       |
| V55 in %           | 0,765           | 0,997      | 0,975                             | 1,018       |
| V55 in mL          | 0,845           | 0,995      | 0,946                             | 1,046       |
| V60 in %           | 0,912           | 1,001      | 0,977                             | 1,026       |
| V60 in mL          | 0,892           | 0,996      | 0,94                              | 1,055       |
| V65 in %           | 0,708           | 1,005      | 0,978                             | 1,034       |
| V65 in mL          | 0,894           | 1,005      | 0,938                             | 1,077       |
| V70 in %           | 0,816           | 0,995      | 0,955                             | 1,037       |
| V70 in mL          | 0,715           | 0,98       | 0,882                             | 1,09        |
| V75 in %           | 0,541           | 0,849      | 0,501                             | 1,437       |
| V75 in mL          | 0,445           | 0,285      | 0,011                             | 7,114       |

Tabelle 114: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Larynx

| Dosiswerte Parotiden | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                      |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis   | 0,07            | 1,038      | 0,997                             | 1,08        |
| V15 in %             | 0,249           | 1,015      | 0,99                              | 1,04        |
| V15 in mL            | 0,105           | 1,034      | 0,993                             | 1,076       |
| V20 in %             | 0,104           | 1,019      | 0,996                             | 1,042       |
| V20 in mL            | 0,059           | 1,041      | 0,998                             | 1,085       |
| V25 in %             | 0,076           | 1,019      | 0,998                             | 1,041       |
| V25 in mL            | 0,051           | 1,042      | 1                                 | 1,085       |
| V30 in %             | 0,064           | 1,019      | 0,999                             | 1,039       |
| V30 in mL            | <b>0,049</b>    | 1,041      | 1                                 | 1,084       |
| V35 in %             | 0,063           | 1,019      | 0,999                             | 1,039       |
| V35 in mL            | 0,052           | 1,041      | 1                                 | 1,083       |
| V40 in %             | 0,06            | 1,019      | 0,999                             | 1,039       |
| V40 in mL            | 0,051           | 1,043      | 1                                 | 1,087       |

Tabelle 115: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Parotiden

| Dosiswerte Gl. Submandibulares | Signifikanzwert | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall Odds Ratio |             |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|                                |                 |            | Unterer Wert                      | Oberer Wert |
| Durchschnittsdosis             | 0,12            | 1,03       | 0,992                             | 1,069       |
| V15 in %                       | 0,131           | 1,016      | 0,995                             | 1,037       |
| V15 in mL                      | 0,631           | 0,977      | 0,887                             | 1,075       |
| V20 in %                       | 0,099           | 1,018      | 0,997                             | 1,039       |
| V20 in mL                      | 0,726           | 0,983      | 0,892                             | 1,083       |
| V25 in %                       | 0,099           | 1,017      | 0,997                             | 1,038       |
| V25 in mL                      | 0,745           | 0,984      | 0,892                             | 1,085       |
| V30 in %                       | 0,167           | 1,013      | 0,995                             | 1,031       |
| V30 in mL                      | 0,625           | 0,976      | 0,885                             | 1,076       |
| V35 in %                       | 0,191           | 1,012      | 0,994                             | 1,03        |
| V35 in mL                      | 0,599           | 0,974      | 0,883                             | 1,074       |
| V40 in %                       | 0,196           | 1,012      | 0,994                             | 1,03        |
| V40 in mL                      | 0,589           | 0,973      | 0,883                             | 1,073       |

Tabelle 116: Ergebnis univariate, binär logistische Regression Endpunkt „Gewichtsverlust > 5 %“ für Bestrahlungsdosen Gl. submandibulares

## Danksagung

Bei der Arbeit an meiner Dissertation habe ich von vielen Seiten Unterstützung erhalten und ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen Personen namentlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Edwin Boelke und Frau Dr. med. Christiane Matuschek möchte ich danken für die Vergabe der Arbeit und Hilfestellung bei der Weiterentwicklung der Fragestellung, Methodik und Planung der Durchführung.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Budach, der mich bei der Entwicklung der Fragestellung und der Auswertung unterstützt hat.