

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor Prof. Dr. Christian Rube

**Vergleichende Planungsstudie zum Stellenwert einer oralen
Distanzierungsschiene in der Strahlentherapie von Kopf- Hals-
Tumoren**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von Mareike Haas

geboren am 19.07.1986 in Lahr (Schwarzwald)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung.....	6
1. Einleitung	12
1.1 Kopf- Hals- Tumore.....	12
1.1.1 Allgemeines	12
1.1.2 Epidemiologie.....	12
1.1.3. Diagnostik.....	13
1.2. Strahlentherapeutische Nebenwirkungen.....	15
1.2.1 Mukositis	15
1.2.2. Dysphagie	16
1.3. Normalgewebstoxizität	19
1.3.1. Mukosa.....	20
1.3.2 Spinalkanal	21
1.3.3. Parotis	21
1.3.4. Larynx	21
1.4. Strahlentherapieplanung und technische Grundlagen	22
1.4.1. Lagerungssicherung.....	22
1.4.2. Konturierung	23
1.4.3. Linearbeschleuniger	23
1.4.4. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT).....	24
1.5. Ziel der Studie.....	25
2. Patienten, Material und Methoden.....	26
2.1. Patientenkollektiv.....	26
2.1.1. Einschlusskriterien.....	26
2.1.2. Ausschlusskriterien.....	26
2.2. Planungs-Computertomographie (Planungs-CT)	27
2.3. Planungszielvolumina	27
2.3.1. Konturen Planungszielvolumen	28
2.3.2. Konturen Boost.....	28
2.3.3. Konturen Lymphabflusswege	29
2.3.4. Konturen Risikoorgane	30
2.4. Distanzierungsschiene (HIMA).....	32
2.5. Bestrahlungsplanung.....	33
2.5. Planqualität	34
2.5.1. Konformitätsindex.....	34

2.5.2. Homogenitätsindex	35
2.6. Summation und geschonte Risikoorgane (OAR)	35
2.7. Bestimmung der Normalgewebstoxizität	36
2.8. Auswertung	37
2.8.1. Statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	38
3.1. Planqualität	38
3.1.1. PTV	38
3.1.2. Boost	42
3.2. Dosisbelastung MuDaRs	44
3.2.1. Mundboden.....	44
3.2.2. Tonsille	48
3.2.3. Zungengrund	51
3.2.4. Hypopharynx	54
3.3. Dosisbelastung der MuDaRs: Vergleich der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen.....	56
3.4. Beurteilung der NTCP für die Mukosa	59
4. Diskussion.....	60
4.1. Einsatz von oralen Distanzierungen bei Tumoren der Mundhöhle.....	60
4.2. Belastung von Risikostrukturen bei weiteren Kopf- Hals- Tumoren (Tonsille-, Zungengrund-, Hypopharynxkarzinom)	61
4.2.1. Tonsille	61
4.2.2. Zungengrund	62
4.2.3. Hypopharynx	62
4.3. Dosis Unterschied bezgl. Primär Tumorlokalisation auf Risikostrukturen	63
4.4. NTCP Mukosa	64
4.5. Limitation der Studie unter Betrachtung der Methoden und der aktuellen Datenlage.....	65
4.5.1. Patientenkollektiv und Studienaufbau	65
4.5.2. Konturierung der Mukosa.....	65
4.6. Schlussfolgerung.....	67
5. Anhang Tabellen.....	68
Literaturverzeichnis.....	80
Publikation	86
Danksagung.....	87

Abkürzungsverzeichnis

CE	cervicaler Ösophagus (cervical esophagus)
cGy	centi Gray (0,01 Gy)
CI	Conformitätsindex
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
D max	maximale Dosis
D mean	mittlere Dosis
D median	mediane Dosis
D min	minimale Dosis
DVH	Dosis Volumen Histogramm
D x	Dosis, die mindestens x Prozent (%) des Volumens erhält
DZ	Distanzierungsschiene
EGFR	epidermal growth factor receptor
EIM	oberer Ösophagussphingter (esophagus inlet muscle)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	makroskopisch sichtbares Tumolvolumen (gross tumor volume)
Gy	Gray
HI	Homogenitätsindex
HIMA	Homburger intraoraler Mundapplikator
HP	Hypopharynx
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements

MB	Mundboden
MC	Musculus cricopharyngeus
MCP	Musculus constrictor pharyngis
MLC	Multileaf Collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MuDaRs	Mukositis und Dysphagie assoziierte Strukturen
NSAR	nicht steroidale Antiphlogistika
NTCP	Normalgewebstoxizität (normal tissue complication probability)
OAR	Risikoorgane (organs at risk)
OR	Überdosierungsverhältnis (overdose ratio)
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SP	Spatel
SWOARS	Risikoorgane beim Schluckvorgang (swallowing organs at risk)
T	Tonsille
TCP	Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (tumor control probability)
UR	Unterdosierungsverhältnis (underdose ratio)
V _x	Volumen, das mindestens x Gy erhält (Angabe in Prozent)
V ₂₀ < 60 %	60 % des Volumens erhält weniger als 20 Gy
WHO	Weltgesundheitsorganisation (world health organization)
ZG	Zungengrund

Zusammenfassung

Zielsetzung:

Über 80 % der an Kopf- Hals- Tumoren bestrahlten Patienten erleiden im Verlauf der Behandlung eine Mukositis oder Dysphagie. Neben massiven Schmerzen und Beeinträchtigung der Lebensqualität besteht die Gefahr der Entwicklung von Aspirationspneumonien und einer Sepsis. Die Prävention spielt eine entscheidende Rolle. Die Verwendung von Mundapplikatoren (Spatel) ist insbesondere bei Mundhöhlenkarzinomen etabliert zur Minderung der strahleninduzierten Gewebstoxizität durch Distanzierung des Gaumens. Für andere Tumore im Kopf- Hals- Bereich ist der Einsatz unüblich. Standard- Mundspatel sind nicht an die individuelle anatomische Form der Patienten angepasst und eine reproduzierbare enorale Positionierung ist häufig nicht gewährleistet.

In dieser vergleichenden Planungsstudie soll untersucht werden, ob mittels einer individuell angepassten Distanzierungsschiene (HIMA) die Dosisbelastung von Mukositis und Dysphagie-assoziierten Risikostrukturen (MuDaRs: M. constrictor pharyngis [MCP], M. cricopharyngeus [MC], oberer Ösophagussphingter ([EIM] esophagus inlet muscles), cervicaler Ösophagus ([CE] cervicaler esophagus), Zungengrund [ZG], sowie zusätzlich Mukosa und Gaumen) reduziert werden kann.

Patienten, Material, Methoden

Es wurden 10 Patienten eingeschlossen, die jeweils drei Computertomographien (CT) erhielten (ohne Spatel [OS], mit Spatel [SP], mit Distanzierungsschiene [DZ]). Anschließend erfolgte die Konturierung des Planungszielvolumens (PTV) von vier Zielvolumina für Kopf- Hals- Tumore unterschiedlicher Primärtumorlokalisation mit zusätzlichem Boost (Tonsille [T], Zungengrund [ZG], Mundboden [MB] und Hypopharynx [HP]). Geplant wurde die Bestrahlung in IMRT- Technik. OAR (Parotis rechts und links, Spinalkanal, Stimmbänder, Larynx) wurden nach den Richtwerten der QUANTEC Studie geschont. Die Planqualität wurde anhand von Dosis- Volumen- Histogrammen (DVH) beurteilt. Ausgewertet wurden Bestrahlungsdosen (D mean, V 30, V 50), die auf Mukositis- und Dysphagie-assoziierten Risikostrukturen appliziert wurden (MuDaRs). Für die Mukosa wurde außerdem die Wahrscheinlichkeit der Normalgewebstoxizität (NTCP) bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte bei Normalverteilung mit einer einfachen ANOVA, ansonsten mittels Mann- Whitney Test.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 120 PTV- und Boost Pläne ausgewertet. Verordnet wurden für das PTV Pläne eine Gesamtdosis 50 Gy, für den Boost 10 Gy. Ein signifikanter Unterschied der Homogenität- und Konformitätswerte im Vergleich von SP, OS und DZ lag bei keinem der Pläne vor. Basierend auf einer Gesamtdosis von 60 Gy erfolgte die Auswertung der OAR und der MuDaRs. Eine vergleichbare Schonung der OAR konnte erreicht werden. Bei der Auswertung der MuDaRs zeigten sich signifikante- dosimetrische- Unterschiede (Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (\pm SW)) bezüglich der V 30 (%) der oralen Mukosa von T [(SP (96,4 \pm 2,3) vs. OS (98,3 \pm 0,8) vs. DZ (98,8 \pm 0,6); (p-Wert 0,00289)], von ZG [SP (96,6 \pm 2,1) vs. OS (97,8 \pm 2,1) vs. DZ (99,0 \pm 0,9); (p-Wert 0,026)] und MB [SP (99,5 \pm 1,0) vs. OS (99,9 \pm 0,1) vs. DZ (100 \pm 0); (SP zu OS: p-Wert 0,04; SP zu DZ: p-Wert 2,31⁴; DZ zu OS: p-Wert 0,03)]. Dosiswerte der V 50 bei MB [(SP (96,4 \pm 3,2) vs. OS (98,7 \pm 1,1) vs. DZ (99,4 \pm 0,7); (SP zu OS, sowie SP zu DZ: p-Wert 0,005)] verhielten sich signifikant unterschiedlich mit resultierenden geringsten Dosiswerten bei Einsatz eines Spatels. HP- Pläne zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug der Dosiswerte bei Einsatzes vs. Nicht-Einsatzes oraler Mundapplikatoren. Angesichts der Primärtumorlokalisation ergeben sich deutliche Toxizitätsunterschiede für die mittlere Dosisbelastung (D mean in Gy \pm SW) der oralen Mukosa für MB (60,6 \pm 0,5) vs. T (53,4 \pm 2,6) vs. ZG (54,6 \pm 2,3) vs. HP (26,1 \pm 4,4; p<0.001). Bei Dysphagie-relevanten- Strukturen bestehen signifikante Unterschiede bei mittlerer Dosisbelastung (D mean in Gy \pm SW) auf den M. cricopharyngeus bei MB (34,3 \pm 3,8) vs. T (33,3 \pm 3,2) vs. ZG (34,3 \pm 3,5) vs. HP (60,8 \pm 1,0; p< 0.0001).

Hinsichtlich der NTCP der Mukosa zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu OS- SP- DZ. Primärtumorlokalisationen unterscheiden sich deutlich in ihren NTCP- Werten und der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer oralen Mukositis \geq Grad 3 (30,4% [MB] vs. 21,3% [T] vs. 23,9% [ZG] vs. 6,2% [HP]; p< 0.001).

Schlussfolgerung:

Die Planungsstudie zeigt eine unterschiedliche Dosisexposition der MuDaRs bei Verwendung von OS- SP- DZ. Dies ergab sich in Bezug auf die Mukosa bei einer Dosisbelastung von V 30 bei Tonsillen-, Zungengrund- und Mundbodenkarzinomen. Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied in der V 50 der Mukosa bei Mundbodenkarzinomen. Zur Reduktion der Dosisbelastung ist bei der Bestrahlung von Mundbodenkarzinomen der Einsatz von Mundapplikatoren etabliert, wie es sich in der Studie an einer reduzierten mittleren Dosisbelastung des Gaumens zeigt. Die restlichen

ermittelten Werte ergaben keine Dosisminderungen bei der Bestrahlung von Tonsillen-, Zungengrund-, oder Hypopharynxkarzinomen.

Die Dosisbelastung der oralen Mukosa zeigt im Vergleich von Mundboden- und Hypopharynxkarzinomen einen um das fünffach erhöhten NTCP- Wert. In der klinischen Anwendung könnte der Einsatz von individuell angepassten Distanzierungsschienen (HIMA) den Vorteil einer reproduzierbaren enoralen Lage bieten. Die Verwendung von individuell angepassten Distanzierungsschienen könnte somit eine gleichbleibende Schonung sowohl der Risikostrukturen als auch der Dosisabdeckung im Zielvolumen gewährleisten.

Abstract

Comparing planning study about the significance of an intraoral- spacer in the radiotherapy of head- and- neck cancers

Objective:

More than 80 % of patients undergoing radiation of head- and neck- cancer suffer from mucositis or dysphagia during treatment. It is not only associated with massive pain and impairment of quality of life, but also with increased risk of aspiration and a subsequent pneumonia and sepsis. Prevention plays a main role. The use of an intraoral mouth spacer is established during radiation of carcinoma of the oral cavity to reduce radiation induced toxicity by giving a distance to the palate. These devices ensure a sufficient distance between the irradiated area and the palate. A reason why these standard mouth spacers are not being widely used, is the lack of individually adjustable mouth spacers that account for different anatomical circumstances, that would allow for a reproducible positioning, each time the device is being used.

This planning study is examining the effect of individually intraoral formed spacer (HIMA) and whether its use can reduce the dose of structures (MuDaRs: M. constrictor pharyngis [MCP], M. cricopharyngeus [MC], esophagus inlet muscle [EIM], cervical esophagus [CE], tongue base [ZG], as well as mucosa and palate) that are at high risk of developing mucositis and dysphagia.

Patients, material and methods

The study included 10 patients, who underwent 3 Computer-Tomography scans each (without mouth spacer [OS], with a standard mouth spacer [SP] and with the individual intraoral mouth spacer [DZ]). Subsequently contouring of four target volumes for head- and neck- cancers of different primary localizations (tonsils [T], tongue base [ZG], oral cavity [MB] and hypopharynx [HP]). Radiation was conducted using IMRT. OAR (parotid gland of both sides, spinal cord, vocal chords, larynx) have been spared in accordance with QUANTEC study. Quality of planning was evaluated via dose- volume- histograms (DVH). Subsequently radiation dose (D mean, V 30, V 50) that have been applied to mucositis- and dysphagia- associated- risk structures (MuDaRs) were analyzed. The probability of toxicity to the normal- tissue of the mucosa has been calculated. As data lined up with a standard distribution, statistics have been calculated using ANOVA or Mann-Whitney test.

Results

A total of 120 PTV- and boost plans have been analyzed, PTV was applied with a total of 50 Gy, boost was applied with 10 Gy. No significant difference was found in terms of homogeneity and conformity when comparing (SP), (OS) and (DZ) in neither of the plans. OAR and MuDaRs have been analyzed based on a total dose of 60 Gy. Sparing of these areas was accomplished with OS, SP, DZ.

Analysis of MuDaRs showed significant dosimetric differences (mean (MW) with standard deviation (\pm SW)) regarding V 30 (%) of the oral mucosa of T [(SP (96,4 \pm 2,3) vs. OS (98,3 \pm 0,8) vs. DZ (98,8 \pm 0,6); (p-value 0,00289)], ZG [SP (96,6 \pm 2,1) vs. OS (97,8 \pm 2,1) vs. DZ (99,0 \pm 0,9); (p-value 0,026)] and MB [SP (99,5 \pm 1,0) vs. OS (99,9 \pm 0,1) vs. DZ (100 \pm 0); (SP vs. OS: p-value 0,04; SP to DZ: p-value 2,31⁻⁴; DZ to OS: p-value 0,03)]. Dose of V 50 for MB [(SP (96,4 \pm 3,2) vs. OS (98,7 \pm 1,1) vs. DZ (99,4 \pm 0,7); (SP to OS and SP to DZ: p-value 0,005)] showed a significant difference with minimal dose when using SP.

HP plans did not show significant differences regarding the dose with vs. without the application of a mouth piece. Mean dose load (D mean in Gy \pm SW) of oral mucosa showed a difference in toxicity for MB (60,6 \pm 0,5) vs. T (53,4 \pm 2,6) vs. ZG (54,6 \pm 2,3) vs. HP (26,1 \pm 4,4; p<0.001). This is also true for dysphagia-associated- structures with a mean dose load (D mean in Gy \pm SW) to the cricopharyngeal muscle for MB (34,3 \pm 3,8) vs. T (33,3 \pm 3,2) vs. ZG (34,3 \pm 3,5) vs. HP (60,8 \pm 1,0; p< 0.0001).

Regarding the NCTP of the mucosa no significant differences could be shown when comparing OS- SP- DZ. Primary tumor localization showed clear differences between the corresponding NTCP- values and the probability of the development of oral mucositis \geq 3rd degree (30,4% [MB] vs. 21,3% [T] vs. 23,9% [ZG] vs. 6,2% [HP]; p< 0.001).

Conclusion

This planning study shows a different dose impact for MuDaRs depending on the use of OS, SP, DZ. This could be shown for a dose impact of V 30 for carcinoma of the tonsil, the oral cavity and tongue base as well as for V 50 for the mucosa of the oral cavity carcinoma. The application of standard mouth spacers when radiating carcinoma of the oral cavity has already been established, which could be confirmed in this study, as a reduction of the mean dose impact can be achieved. No other differences could be shown in radiation of tonsil, tongue base, oral cavity, as well as hypopharynx carcinomas. Comparing dose impact of the oral mucosa when radiating oral cavity vs. hypopharynx carcinomas NTCP- values are 5 times as high. In clinical application the use of individual intraoral spacers could enable a reproducible oral placement and the advantages that come with such. The

use of such individual intraoral spacers could ensure a reduction of risk as well as dose impact of the target volumes.

1. Einleitung

1.1 Kopf- Hals- Tumore

1.1.1 Allgemeines

Unter die Klassifizierung der Kopf- Hals- Tumoren fallen mehrere Tumorlokalisationen im sogenannten oberen Aerodigestivtrakt. Dies umfasst Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, des Pharynx, des Larynx, der Schilddrüse sowie der Mundhöhle und Speicheldrüsen.

Die anatomische Gliederung der Mundhöhle umschließt die Lippen, die Mundschleimhaut, den oberen und unteren Alveolarfortsatz mit hartem Gaumen, die vorderen 2/3 der Zunge und den Mundboden. Nach dorsal besteht der Übergang in den Oropharynx.

Der Pharynxschlauch untergliedert sich in drei Abschnitte. Der Nasopharynx beginnt dorsal der Choanen und reicht kaudal bis zur Uvula. Nach kaudal schließt sich der Oropharynx an und reicht bis zum Os hyodium. Nach ventral wird dieser von der Mundhöhle begrenzt. Zungengrund, Tonsille, hintere und seitliche Pharynxwand werden zum Oropharynx gezählt. Der Hypopharynx beginnt am Zungenbein und reicht bis zur Cartilago cricoidea, dem Beginn des cervicalen Ösophagus (Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5. Ed.).

1.1.2 Epidemiologie

Histologisch handelt es sich bei Tumoren im Kopf- Hals- Bereich zum weit überwiegenden Teil um Plattenepithelkarzinome. In nur 5 % der Fälle liegen Adenokarzinome vor, die häufig von den Speicheldrüsen ausgehen. Im Durchschnitt erkranken Männer häufiger und mit 61 Jahren früher als Frauen mit 65 Jahren (Robert Koch Institut; deutsche Krebsgesellschaft).

Zu den Hauptrisikofaktoren zählen das Rauchen und der Alkoholkonsum. Laut dem World Cancer Report der WHO von 2008 ist das Risiko für die Entstehung von Larynxkarzinome bei Alkoholikern und Rauchern um das 10- 100fache erhöht.

Neben Alkohol- und Tabakkonsum stehen virale Infektionen mit Humanen Papillomviren 16 (HPV 16) in Zusammenhang mit der Entstehung von Kopf- Hals- Tumoren (Gillison ML, 2000). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine Infektion das Risiko des Auftretens von Oropharynxkarzinomen erhöht (Chaturvedi AK, 2011).

Seltener liegt die Ursache in einer beruflichen Schadstoffexposition, in einer UV- Bestrahlung, in einer mangelnden Mundhygiene oder in mechanischen Irritationen oder an Erkrankungen wie dem Plummer- Vinson- Syndrom, Fanconie Anämie, Ataxia teleangiectasia oder Xeroderma pigmentosa (Kjaerheim K, 1998; Sapkato A, 2007; Smith EM, 2012).

Eine genetische Belastung spielt bei Tumoren im Kopf- Hals- Bereich eine untergeordnete Rolle (Negri, 2009). Bezüglich alimentärer Faktoren konnte in einer Studie von Freedman et al. gezeigt werden, dass durch regelmäßigem Verzehr von Gemüse und Obst das Risiko reduziert werden kann (Freedman N, 2008).

Die Symptomatik unterscheidet sich je nach Lage des Tumors. Vor allem im Pharynx- Bereich werden Schluckbeschwerden, Schmerzen oder Schwellungen im Halsbereich genannt.

1.1.3. Diagnostik

Das Ausbreitungsmuster ist primär lokal destruierend. Frühzeitig metastasieren diese Tumore lymphogen in die beidseitigen Lymphknotenstationen des Halses (Level I- V). Laut dem onkologischen Leitlinienprogramm der AWMF beinhaltet die primäre Diagnostik eine Hals- Nasen- Ohren ärztliche Untersuchung mit Panendoskopie und Biopsie Entnahme. Die Bestimmung der Tumorgroße, des Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus (TNM- Stadium) wird mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Schädels, des Halses und des Thorax durchgeführt. Halslymphknoten können auch durch eine sonographische Untersuchung bestimmt werden.

1.1.4. Therapie

Das Therapiekonzept sollte individuell in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen werden.

1.1.4.1. Operativ

Falls der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation zulässt und der Tumor durch eine Operation vollständig resektabel ist, ist die Tumorsektion nach wie vor die Therapie der ersten Wahl. Regelmäßig beinhaltet die Operation eine Neck Dissektion.

1.1.4.2. Strahlentherapie

Der operativen Therapie schließt sich bei fortgeschrittener Tumorgöße (T3/T4), einem knappen Resektionsrand zum Tumorgewebe, einer R1/R2 Resektion, Lymphknotenbefall, perineuraler Invasion, Gefäß- oder bei Lymphbahninfiltration eine adjuvante Radiotherapie an. Das Bestrahlungsgebiet umschließt dabei den Primärtumorbereich und die bilateralen cervicalen und supraclaviculären Lymphabflußwege (Peters LJ, 1993). Die adjuvante Strahlentherapie sollte möglichst frühzeitig nach der Operation beginnen und einen zeitlichen Abstand von maximal 11 Wochen zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie nicht überschreiten (Ang KK, 2001).

Eine simultane Radiochemotherapie ist bei histopathologischen Kriterien, die mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind, indiziert (fortgeschrittenes Tumorstadium (T3, T4), Resektionsstatus, extrakapsuläres Tumorwachstum). Häufig wird eine Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil (5-FU) gegeben, alternativ Mitomycin und 5-FU. Bei lokal fortgeschrittenen Kopf- Hals- Karzinom hat Cetuximab (ein Antagonist des „epidermal growth factor receptor“ (EGFR)) eine Zulassung (Epstein JB., 2012; Savvides, 2010).

1.2. Strahlentherapeutische Nebenwirkungen

1.2.1 Mukositis

Eine Mukositis tritt bei ca. 80 % der an Kopf- Hals- Tumor bestrahlten Patienten auf, 34 % erleiden eine schwere Mukositis (Grad 3 und 4) (Trotti, 2002). Bei simultaner Gabe von Chemotherapeutika oder hyperfraktionierter Bestrahlung ist die Inzidenz noch höher. Ein erhöhtes Risiko haben zudem Patienten, die ein höheres Alter haben, unter Komorbiditäten wie AIDS, Diabetes oder renalen Erkrankungen leiden oder vorbestehende Zahnschädigungen aufweisen. Die Fortführung des Alkoholkonsums oder des Nikotinabusus erhöht das Risiko (Epstein JB., 2012).

Eine Mukositis kann Geschmacksveränderungen, massive orale Schmerzen- und Schluckbeschwerden verursachen und beeinträchtigt die Nahrungs-, Flüssigkeits- und Medikamenteneinnahme. Dies führt zu Gewichtsverlust und verringert die Lebensqualität.

Eine oralen Mukositis tritt in der Regel 2- 3 Wochen nach Beginn der Bestrahlung auf, meist nach Erreichen einer kumulierten Dosis von 32 Gy (Narayan, 2008; Epstein, 2012; Rubenstein, 2004; Elting, 2007). Von den meisten Patienten werden Schleimhautulzerationen, die typischerweise in der vierten bis sechsten Woche auftreten, als besonders beeinträchtigend empfunden (Scully, Sonis, 2006).

Durch die Bestrahlung werden die orale Mukosa und Submukosa geschädigt. Dies führt auf zellulärer Ebene zur Induktion unterschiedlicher Mediatoren und proinflammatorischer Cytokine (ROS - reaktiv oxygen species, Nuclear faktor kappa - NF- κ B, Tumor Nekrose Faktor α -TNF α , Interleukin 1 β und Interleukin 6) Diese Hochregulation verursacht weitere Gewebsschädigungen, induziert Apoptosen und erhöht die Gefäßdurchlässigkeit. Durch epitheliale Schädigungen wird das lokale Wachstum von Bakterien und Pilzen erleichtert und bei bestehender Immunschwäche besteht die Gefahr der Ausbreitung über den Blutkreislauf und Entwicklung einer Sepsis (Scully, Sonis, 2006).

Hinsichtlich der Schweregradeneinteilung der Mukositis gibt es etablierte Skalen (CTCAE; RTOG/EORTC; World Health Organization). Eine der häufigsten angewendeten Skalen ist die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0.). Diese gliedert sich wie folgt:

1. Asymptomatisch oder milde Symptome, keine Intervention notwendig
2. Mäßige Schmerzen, keine Beeinträchtigung der oralen Ernährung, Anpassung diätischer Maßnahmen
3. Starke Schmerzen, Beeinträchtigung der oralen Ernährung

4. Lebensbedrohliche Folgen, dringlicher Interventionsbedarf
5. Tod

Aufgrund eingeschränkter Therapiemöglichkeiten spielt die Prävention eine entscheidende Rolle. Vorrangig ist die orale Mundhygiene. Es sollten weiche Zahnbürsten verwendet werden, Irritationen im Mundbereich sind zu vermeiden, auf den Genuss von scharfen Gewürzen, Alkohol und Nikotin ist zu verzichten (National Cancer Institute; Bossi, 2014; Keefe, 2007).

Zur Minderung von oralen Schmerzen werden Analgetika gegeben, je nach Schweregrad der Mukositis zunächst nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), bei starken Schmerzen in Kombination mit Opioiden. Infektionen erfordern die lokale oder systematische Gabe von Antibiotika oder Antimykotika (Bossi P, 2014).

Die Wirksamkeit von **Granulozyten und Makrophagen Kolonie stimulierende Faktoren (GM-CSF)**, oder Amifostine konnte nicht gezeigt werden (Scully, Sonis, 2006; Epstein JB, 2012).

Nach einer Studie von Trotti et al. ist bei 19 % der Patienten die Anlage einer perkutanen endoskopisch kontrollierten Gastrostomie- Sonde (PEG) erforderlich (Trotti A, 2003). Die orale Mukositis führt zu einer erhöhten Rate an Krankenhausaufenthalten. Bei ca. 11 % (zwischen 8- 27 %) muss das Bestrahlungsregime modifiziert oder gar unterbrochen werden. Ungeplante Therapieunterbrechungen sind assoziiert mit einem reduzierten Gesamtüberleben und einer geringeren lokalen Tumorkontrolle (Russo G, 2008).

1.2.2. Dysphagie

Mukositis, Schmerzen, Schwellung der Schleimhäute und eine veränderte Speichelzusammensetzung führen zu Problemen beim Schlucken. Etwa 90 % der an einem Oropharynxkarzinom bestrahlten Patienten leiden unter einer Dysphagie, etwa 20 % leiden drei Monate nach Ende der Therapie weiterhin daran (Al-Mamgani A, 2013).

Ein normaler Ablauf des Schluckvorganges erfordert ein koordiniertes Zusammenspiel von Muskeln und Nerven. Dieser kann in vier Phasen unterteilt werden (Murphy BA, 2009; Anatomie Duale Reihe): zuerst wird der Nahrungsbrei in der Mundhöhle zerkleinert und mit Speichel durchmischt. Durch die Kontraktion von Schlundschnürern (hauptsächlich bestehend aus oberen, mittleren und unteren M. constrictor pharyngis [MCP]) und des weichen Gaumens wird verhindert, dass Nahrungsbrei in den Nasopharynx gelangt. Die Nahrung gelangt von der Mundhöhle in den Pharynx. Der Schluckreflex verhindert durch Elevation des Larynx, dass Nahrung in die Atemwege gelangt. Durch Anheben des

Zungengrundes [ZG] wird gewährleistet, dass die gesamte Nahrung weiter in tiefere Pharynx-Abschnitte transportiert wird. Durch den Druck des Nahrungsbolus relaxiert der M. cricopharyngeus [MC], ein Teil der unteren Schlundsnürer, und schiebt den Nahrungsbrei weiter. Beim Durchtritt der Nahrung durch den oberen Ösophagussphingter [EIM] in den cervicalen Ösophagus [CE] setzt die unwillkürliche Peristaltik ein und führt die Nahrung weiter.

Eisbruch et al. zeigten, dass die Radiotherapie die Beweglichkeit des Zungengrundes verändert. Der Nahrungsbrei verweilt länger im Pharynxschlauch, wodurch der Ablauf des Schluckvorganges verlängert wird. Zusätzlich kommt es, durch Erythembildung und Fibrosierung der bestrahlten Muskulatur, zu einem unkoordinierten Zusammenspiel von Verschluss des Larynx und Öffnen des Ösophagussphingters. Nahrung kann in die Atemwege gelangen. Bis zu 60 % der Patienten aspirieren Nahrung, häufig auch unbemerkt, dies erhöht das Risiko einer Aspirationspneumonie.

Durch Schmerzen beim Schlucken leiden viele Patienten unter einer Mangelernährung, aber auch an Ängsten und Depressionen. Diesbezüglich konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die Lebensqualität stark beeinträchtigt wird (Christianen M, 2011; Maurer J, 2011, Teguh D, 2008).

Die simultane Gabe einer platinhaltigen Chemotherapie erhöht die Inzidenz der Dysphagie (Levendag P, 2007; Maurer J, 2011). Fraglich ist, inwieweit Lebensstil-Faktoren, zum Beispiel das Rauchen, das Auftreten einer Dysphagie beeinflussen. Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysphagie sind die Tumorgröße, eine beidseitige cervicale Bestrahlung und eine Tumorlokalisation im Oro- oder Nasopharynx. Eine zusätzlich bestehende Xerostomie erhöht das Risiko für die Entwicklung einer längerfristig bestehenden Dysphagie (Teguh D, 2008).

Genauso wie die Mukositis tritt die Dysphagie 2- 3 Wochen nach Bestrahlungsbeginn auf, oft ist es klinisch schwierig zwischen Mukositis und Dysphagie zu unterscheiden.

Analog der Mukositis- Einteilung nach der CTCAE wird die Dysphagie in 5 Grade gegliedert:

1. Symptomatische Dysphagie, aber weiterhin normale Ernährung möglich
2. Symptomatisch, verändertes Ess- und Schluckverhalten (z.B. Veränderung des Ernährungsverhaltens, intravenöse Flüssigkeitszufuhr (weniger als 24 Std.)
3. Symptomatisch, unterschiedliche Ernährungsveränderungen (inadäquate Kalorienzufuhr oder Flüssigkeitsaufnahme), intravenöse Flüssigkeitszufuhr, PEG (länger als 24 Std.), vollständige parenterale Ernährung
4. Lebensbedrohliche Folgen (Obstruktion, Perforation)
5. Tod

Bezüglich eines geeigneten Vorgehens zur Prävention gibt es kaum Studien. Eine Möglichkeit zur Schonung besteht durch entsprechende Festlegung von Dosislimitierungen für Dysphagie- relevante Strukturen (Eisbruch A, 2004; Feng F, 2010, van der Laan HP, 2011). Relevant für das Auftreten einer Dysphagie sind mittlere Bestrahlungsdosen, die auf den Musculus constrictor pharyngis (D mean), glottischer und supraglottischer Larynx und den Ösophagus einwirken, wobei das Risiko ab mittleren Dosen zwischen 45- 60 Gy ansteigt (Eisbruch A, 2004; Levendag P, 2007). Ab einer Dosisbelastung des Larynx und des oberen Ösophagussphingters von über 60 Gy steigt das Risiko einer Aspirationspneumonie (Langenndijk JA, 2009; National Cancer Intstitute).

1.3. Normalgewebstoxizität

Bei der Bestrahlung wird neben dem Tumorgewebe auch Normalgewebe geschädigt. Im klinischen Alltag ist es zur Therapiefestlegung von zentraler Bedeutung die Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Nebenwirkungen für Normalgewebe (NTCP - normal tissue complication probability) zu wissen. Emami et al. publizierten anhand klinischer Erfahrungen als eine der Ersten Dosiswerte für die NTCP. Unterteilt wurde nach dem Volumen des Normalgewebes, das bestrahlt wurde und der 50 %-Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Nebenwirkungen innerhalb von 5 Jahren (TD 50/5). Dosisrichtwerte sind mittlerweile für zahlreiche Organe etabliert und u.a. in den QUANTEC-Richtlinien veröffentlicht (Marks LB., 2010).

Ein von Lyman, Kutcher und Burman entwickeltes Modell erlaubt die Berechnung von NTCP für verschiedene Strukturen auf Basis des DVH. Grundlage dafür sind unter anderem vier Parameter: zum einen das bestrahlte Volumen in Zusammenhang mit der verordneten Dosis, die 50 %-Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Nebenwirkungen innerhalb von 5 Jahren (TD 50/5), die Steigung des Kurvenverlaufes (m) und die Art der Architektur des bestrahlten Gewebes (serieller oder paralleler Gewebeaufbau (n)). Parallel aufgebaute Risikoorgane- wie Leber oder Nieren- können ihre Funktion weiterhin erfüllen, auch wenn Teile des Organs geschädigt wurden. Für diese Organe ist die mittlere applizierte Dosis relevant. Für seriell aufgebaute Organe - wie den Spinalkanal- kann ein Funktionsverlust entstehen, wenn sie in einem bestimmten Segment geschädigt werden (am Beispiel des Spinalkanals eine Paraplegie). Dementsprechend ist nicht die mittlere Dosis, sondern das Dosismaximum in kritischen Volumeneinheiten entscheidend, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Wird die NTCP gegenüber der Dosis aufgetragen, zeigt diese typischerweise einen sigmoiden Kurvenverlauf.

Berechnung der NTCP nach Kutcher et al (1991):

$$NTCP(D, V) = 0,5 + \frac{\operatorname{erf}(t/\sqrt{2})}{2}$$

$$t = \frac{(D - D50(V))}{(m * D50(V))}$$

$$m = \frac{1}{\sqrt{2\pi * \gamma_{50}}}$$

γ_{50} = Steigung der Kurve

$$D50(V) = D50 * n$$

D50: Dosis bei der mit 50 % Wahrscheinlichkeit die Nebenwirkung eintritt

D (Dosis): maximale Dosis auf die Struktur

n (Volumenfaktor): abhängig vom der Art des Gewebeaufbaus zwischen 0 und 1

V (Volumen): effektives Volumen, errechnet aus dem Dosis- Volumen- Histogramm

1.3.1. Mukosa

NTCP- Parameter für die orale Mukosa sind noch nicht etabliert (Naranyan S, 2008). Die TD 50/5 liegt wahrscheinlich zwischen 65 und 77 Gy (Rubin P., 1989). Nach Strigari et. al., die sich auf eine Untersuchung von Fowler berufen, kann die Strahlenreaktion oraler Mukosa in Analogie zur rektalen Schleimhaut betrachtet werden (Strigari L., 2008; 2012).

1.3.2 Spinalkanal

Das Rückenmark ist ein spät reagierendes Organ. Irreparable Schädigungen treten sehr selten auf, allerdings ist beim Eintritt einer Symptomatik, diese progredient. Nach 9- 15 Monaten kann das Auftreten eines Lhermitte Syndroms (ausstrahlende Miss- und Kribbelempfindungen in die Extremitäten bei Flexion der Wirbelsäule) das erste Symptom darstellen (Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5Ed.).

Durch die seriell aufgebaute Struktur des Rückenmarks kann eine kleinvolumige Schädigung durch hohe Dosen je nach Lokalisation und bestrahltem Volumen zu Myelopathien wie Paralysen, Parästhesien, Schmerzen, Stuhl- und Blaseninkontinenz führen. Die maximale applizierte Dosis auf den Spinalkanal sollte unter 45 Gy liegen ([D max] < 45 Gy) (Marks LB., 2010).

1.3.3. Parotis

Zusammen mit der Glandula submandibularis, sublingualis und kleineren Speicheldrüsen sind die paarigen Parotiden für die Speichelproduktion zuständig. Die Parotiden bilden 60 % des serösen Speichels. Die Bestrahlung führt zu einer Fibrosierung der Parotiden, wodurch es zum Funktionsverlust kommt. Der Speichel wird dickflüssiger, der muzinöse Sekretanteil steigt und wird konzentrierter mit erniedrigtem pH- Wert. Die Gefahr der Kariesentstehung und des lokalen Pilzwachstums steigt. Patienten haben Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken und Sprechen, der Ernährungsstatus und die Lebensqualität werden stark beeinträchtigt.

Um eine Xerostomie zu vermeiden sollten die Parotiden so gut wie möglich geschont und mittlere Dosen über 26 Gy vermieden werden (Eisbruch A, 1999).

1.3.4. Larynx

Ionisierende Strahlung führt beim Larynx zur Entstehung von Erythemen und Stimmbandschwellungen. Dies äußert sich klinisch durch Schluck- und Sprechschwierigkeiten. Wenn möglich sollte deshalb die mittlere Larynxdosis nicht mehr als 44 Gy (D mean 44 Gy) betragen und das, mit hohen Dosen belastete Volumen, möglichst geringgehalten werden (weniger als 27 % des Volumens sollten Dosen über 50 Gy erhalten [V 50 < 27 %]) (Emami B, 1991).

1.4. Strahlentherapieplanung und technische Grundlagen

Zur Bestrahlungsplanung wird zunächst eine Planungs-Computertomographie (Planungs-CT) der Tumorregion durchgeführt. Bei dieser wird die Positionierung der Patienten bei den Bestrahlungssitzungen festgelegt und mit Hilfe von Lasermarkierungen die genaue Patientenpositionierung dokumentiert. Anhand dieses dreidimensionalen Bilddatensatzes erfolgt die Konturierung des Bestrahlungszielgebietes.

1.4.1. Lagerungssicherung

Um während der Bestrahlung eine reproduzierbare Lagerung der Patienten bei jeder Einzelsitzung zu garantieren wird die Positionierung mit Raumlaser- basierten Hautmarkierungen dokumentiert. Zur Fixierung des Kopfes und des Oberkörpers erfolgt die Anpassung einer individuellen, thermoplastischen Maske aus einem Kunststoffnetz.

Zusätzlich wird vor allem bei Tumoren der Mundhöhle enoral ein Mundapplikator (im Allgemeinen ein Spatel) eingebracht um den harten Gaumen vom Bestrahlungsgebiet zu distanzieren (Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5 Ed.). Perch et al. zeigten, dass bei Verwendung eines enoralem Mundblocks die Gewebstoxizität reduziert werden kann (Perch SJ, 1995). Ein standardisierter Spatel ist nicht an die jeweiligen anatomischen Verhältnisse des Patienten angepasst. Je nach Positionierung des Applikators in der Mundhöhle ergibt sich eine hohe Varianz der enoralen Lage und der Distanzierung des Gaumens. Somit ist die Möglichkeit einer sicher reproduzierbaren Lagerung nur eingeschränkt gegeben. Dies wird in die Einzeichnung des Bestrahlungsgebietes einkalkuliert.

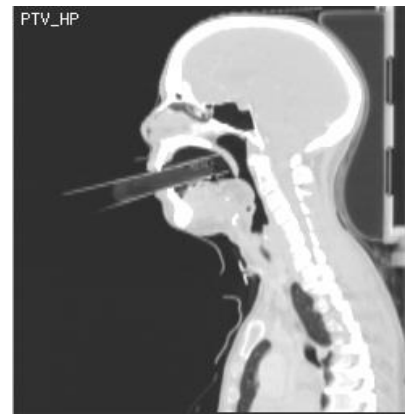


Abbildung 1: Planungs-CT im sagittalen Schnittbild mit enoralem Spatel

1.4.2. Konturierung

Am Bilddatensatz des Planungs-CT wird das Bestrahlungsvolumen festgelegt. Die Konturierung erfolgt nach den Richtlinien der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) schrittweise. Sofern vorhanden wird zuerst eine Kontur des sichtbaren Tumors (gross tumor volume - GTV) eingezeichnet. Von dieser ausgehend erfolgt die Konturierung der vermuteten mikroskopischen Tumorausbreitung (clinical target volume- CTV). Ausgehend vom CTV wird das Planungszielvolumens (PTV) mit einem Sicherheitsrand konturiert. Die Breite des Sicherheitsrandes variiert und schließt Organbewegungen, mögliche Lagerungsunsicherheiten und anatomische Veränderungen mit ein. Nach der Definition des Bestrahlungsvolumens werden relevante Risikoorgane konturiert (organs at risk – OAR).

Es werden die im Tumorgebiet zu applizierende Gesamtdosis, die tägliche Fraktionierung und die Gesamtdauer der Bestrahlung festgelegt. Sowohl für das PTV als auch für OAR werden Dosisminima und maximale Dosen (D max, D min), sowie mittlere Dosen (D mean) und Dosisbelastungen für bestimmte Volumina bestimmt (z.B. weniger als 60 % des Volumens erhalten 20 Gy [V20 < 60 %]).

1.4.3. Linearbeschleuniger

Zur Bestrahlungsapplikation in der perkutanen Strahlentherapie wird üblicherweise ein Linearbeschleuniger verwendet, um Photonen zur therapeutischen Nutzung zu generieren. Im Beschleunigungsrohr werden Elektronen beschleunigt und durch ein Target (meist aus Wolfram bestehend) abgebremst. Der durch Bremsstrahlung entstehende Photonenstrahl wird anschließend durch einen Flächenfilter geleitet um die Strahlenintensität zu homogenisieren (medizinischer Physik Band 2, 2002).

Um den Strahlengang an die Feldgröße anzupassen sind am Strahlerkopf Strahlenbegrenzungssysteme angebracht (Kollimatoren), die bei modernen Linearbeschleunigern aus einer Vielzahl von Metalllamellen aufgebaut sind (Multileaf- Collimator - MLC). Jede Lamelle kann einzeln rechnergesteuert verstellt werden, so dass komplizierte Feldöffnungen erzeugt werden können. Das Strahlenfeld kann dabei in verschiedene Segmente unterteilt werden, die sequentiell abgestrahlt werden.

Durch die Möglichkeit der Tischdrehung und die Bewegung des Bestrahlungsarmes (Gantry) um 360° kann das Zielvolumen aus verschiedenen Richtungen bestrahlt werden. In Kombination mehrerer

Einstrahlrichtungen wird kumulativ im Zielgebiet eine maximale Dosis erreicht, bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes.

1.4.4. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Die geometrische Form der Zielvolumina im Kopf- Hals- Bereich, die Nähe zu Risikoorganen wie den Parotiden und dem Spinalkanal sowie die Heterogenität der Strahlenabsorption erfordern, dass die Bestrahlung aus mehreren Richtungen und mit inhomogener Feldintensität durchgeführt wird. Dies geschieht mittels der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT). Dabei wird jedes Feld in mehrere unterschiedlich stark gewichtete Segmente unterteilt. Der MLC fährt einzeln die Segmente entweder in „step and shoot“ oder „sliding window“ Technik ab. Im Unterschied zur „step and shoot“ Technik wird bei „sliding window“ Technik die Strahlung während der Bewegung des MLC nicht ausgeschaltet (the Physics of Radiation Therapy, 4.Ed).

Die Bestrahlung aus mehreren Richtungen mit inhomogener Intensitätsverteilung erlaubt es, eine möglichst hohe Dosis im Zielvolumen zu applizieren bei gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen, wie den Parotiden oder dem Spinalkanal (Lee N, 2003/2005; Puri DR, 2005; Chui CS, 2001).

Die Berechnung der IMRT erfolgt als inverse Bestrahlungsplanung. Bei der inversen Planung werden Bedingungen vorgegeben, die der Bestrahlungsplan erfüllen soll. Diese umfassen die Dosis auf das Zielvolumen und auf OAR (maximale, minimale Dosen und Dosis Volumen spezifische Werte). Um die Bedingungen zu erfüllen wird computeroptimiert über einen iterativen Prozess die bestmögliche Form und Gewichtung der Feldsegmente aus den vorgegebenen Richtungen ermittelt. In der Inversion werden die verschiedenen Bedingungen zu einer gemeinsamen Zielfunktion zusammengefasst, die für die Optimierung zugrunde gelegt wird. Nicht immer sind alle Vorgaben gleichzeitig erfüllbar. Deswegen können die Bedingungen unterschiedlich gewichtet werden. Wenn die Zielfunktion optimiert ist, müssen nicht alle geforderten Bedingungen erfüllt sein. Nach Abschluss der Inversion wird das Erreichen der Bedingungen im Bestrahlungsplan und im DVH kontrolliert. Im DVH sind auf den Achsen die Dosen in Zusammenhang mit den Volumina für alle konturierten Strukturen aufgetragen. Sind die Vorgaben nicht erfüllt, werden Dosisgrenzwerte oder Gewichte neu gesetzt und der iterative Prozess neu gestartet. Der Bestrahlungsplan wird dann akzeptiert und für die Bestrahlung freigegeben, wenn alle notwendigen klinischen Bedingungen erfüllt sind und eine konformale Dosisverteilung erreicht ist (The SB, 1999).

1.5. Ziel der Studie

Ziel dieser vergleichenden Planungsstudie ist es herauszufinden, ob sich mittels einer individuell angepassten Distanzierungsschiene bei Karzinomen der Mundhöhle eine Dosisreduktion der Mukositis und Dysphagie- assoziierten- Strukturen ([Mukosa], [Gaumen], [MCP], [MC], [EIM], [CE], [ZG]) erzielen lässt im Vergleich zu einer Planung mit einem konventionellen Spatel sowie ohne die Verwendung eines Spatels.

Im Weiteren soll untersucht werden, ob dieser potenzielle Nutzen auch für Tumore entsteht, die in der Tonsille (T), am Zungengrund (ZG) oder im Hypopharynx (HP) gelegen sind.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Einschlusskriterien

In diese Planungsstudie wurden Patienten aufgenommen, die ein histologisch gesichertes Karzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx aufwiesen. Zudem musste die Indikation zur primären oder adjuvanten Radiatio oder Radiochemotherapie gestellt sein. Das Bestrahlungsvolumen beinhaltete die ehemalige Tumorregion sowie die cervicalen und supraclaviculären Lymphabflusswege.

Voraussetzung zur Studienteilnahme war ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Die Patienten wurden im Aufklärungsgespräch ausführlich über das Design und die Zielsetzung der Studie informiert. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Aufnahme in die Studie. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren u.a. ein Karnofsky Index < 60 %, eine Schwangerschaft oder eine vorausgegangene Strahlen- oder Chemotherapie.

2.2. Planungs-Computertomographie (Planungs-CT)

Jeder Patient erhielt zur Bestrahlungsplanung drei Computertomographien (CT: Phillips Brilliance BigBore) in Rückenlage vom Vertex bis zur oberen Thoraxapertur. Der Kopf wurde mit einer thermoplastischen Kunststoffmaske fixiert:

1. mit lockerer Mundöffnung ([OS]– ohne Spatel)
2. mit einem konventionellen Mundspatel [SP]
3. mit einer individuell angepassten Distanzierungsschiene [DZ]

Die Planungscomputertomographie wurde mit Kontrastmittel gefahren und einer Schichtdicke zwischen 3 und 5 mm.

unterschiedliche Mundapplikatoren im Planungs-CT (sagittale Schnittebene)



Abbildung 2: Ohne Spatel OS)



Abbildung 3: Spatel (SP)



Abbildung 4: Distanzierungsschiene (DZ)

2.3. Planungszielvolumina

Unabhängig von der primären Tumorlokalisation wurden bei jedem Patienten pro Planungs-CT vier standardisierte Planungszielvolumina für vier unterschiedliche (fiktive) Primärtumorlokalisationen konturiert (PTV einschließlich der Lymphabflußwege und separatem Boost- Volumen).

2.3.1. Konturen Planungszielvolumen

Tabelle 1

Planungszielvolumen	Anatomische Begrenzung			
	Kranial	Kaudal	Ventral/lateral	Dorsal
PTV Mundboden [MB]	Mit Sicherheitsraum oberhalb der Zungenoberfläche	Os hyoideum	Orale Mundhöhle, Os mandibulae	Wirbelkörper-vorderkante
PTV Zungengrund [ZG]	Mit Sicherheitssaum oberhalb der Zungenoberfläche	Os hyoideum	Hintere Hälfte der Zunge bis zum Os mandibulae	Wirbelkörper-vorderkante
PTV Tonsille [T]	Unterhalb des Sinus sphenoidalis	Os hyoideum	Lumen des Pharynxschlauch, hintere 1/3 der Zunge bis zum Os mandibulae	Wirbelkörper-vorderkante
PTV Hypopharynx [HP]	Basis C2 (Dens Axis)	Sternoclavikular-gelenk	Larynxlumen miteingeschlossen	Wirbelkörper-vorderkante

2.3.2. Konturen Boost

Tabelle 2

Konturen	Anatomische Begrenzung			
	Kranial	Kaudal	Ventral/lateral	Dorsal
Boost Mundboden	Zungenoberfläche	Os hyoideum	Mittig, Zunge mit eingeschlossen	Wirbelkörper-vorderkante
Boost Zungengrund	Zungenoberfläche	Os hyoideum	Mittig gelegen	Wirbelkörper-vorderkante
Boost Tonsille	2 Schichten unterhalb des Planungszielvolumens der Tonsille	Os hyoideum	Linksseitig, Pharynxschlauch mit eingeschlossen	Wirbelkörper-vorderkante
Boost Hypopharynx	Epiglottis	2 cm oberhalb des Jugulum	Mittig um das Pharynx - und Tracheallumen	Wirbelkörper-vorderkante

Konturen des PTV und Boostes (obere Reihe im sagittalen/ untere Reihe im axialen Schnittbild)

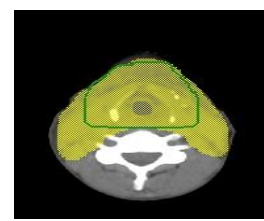
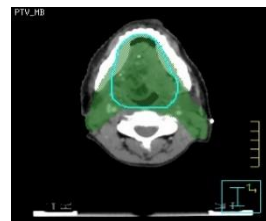
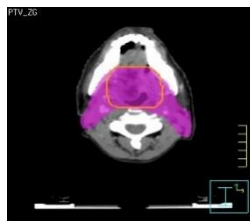
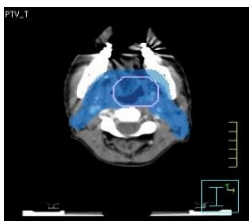
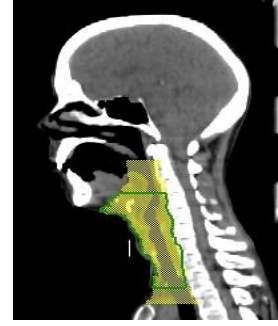
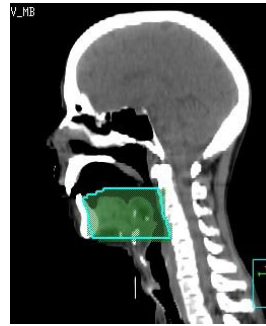
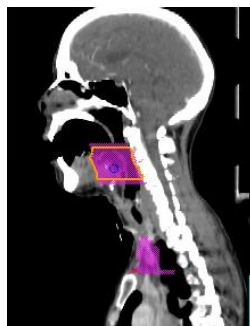
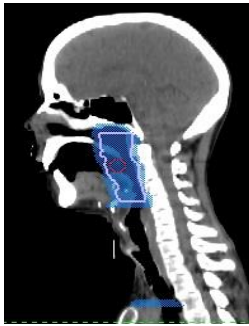


Abbildung 5: Tonsille (PTV in blau; Boost in lila)

Abbildung 6: Zungengrund (PTV in rosa; Boost in orange)

Abbildung 7: Mundboden (PTV in grün; Boost in türkis)

Abbildung 8: Hypopharynx (PTV in gelb; Boost in grün)

2.3.3. Konturen Lymphabflusswege

Die Lymphabflußwege wurden beidseits konturiert und umschlossen die retropharyngealen, cervicalen und supraclaviculären Lymphknoten (Lymphknotenlevel I-V) (Gregori, 2003; Chao, 2002; Puri, 2005).

Außer beim Hypopharynx- Zielvolumen wurde zur Schonung des Larynx die PTV- Kontur auf Höhe des Zungenbeines geteilt und unterhalb des Larynx wieder zusammengeführt.

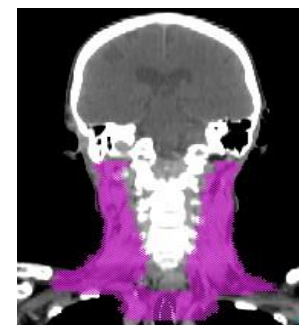


Abbildung 9: Kontur der Lymphabflusswege im koronaren Schnittbild (rosa)

2.3.4. Konturen Risikoorgane

2.3.4.1. Mukosa und Dysphagie- assoziierte- Risikoorgane (MuDaRs)

Nach den Vorgaben von Christianen et al. erfolgte die Konturierung, die für den Schluckvorgang relevanten Strukturen [SWOARS (swallowing organs at risk)] (Christianen M, 2011), wie folgt:

Tabelle 3

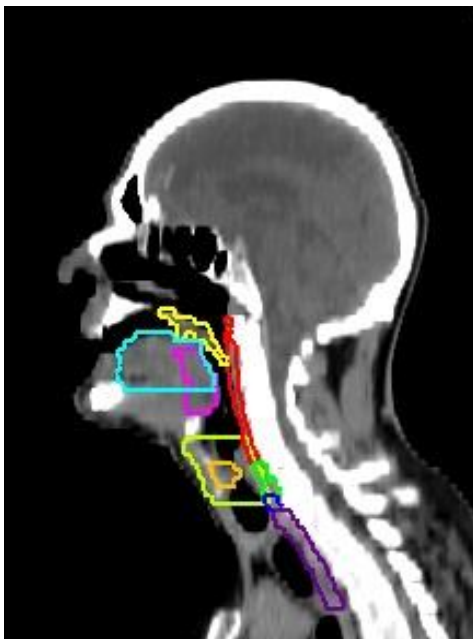
Risikostruktur	Anatomische Begrenzung			
	Kranial	Kaudal	Posterior	medial
Musculus constrictor pharyngis [MCP]	Unteres Ende der pharyngealen Platte am Hamulus	Unteres Ende des Cartilago arytenoidea	Prävertebrale Fascie	Lumen des Pharynx
Musculus cricopharyngeus [MC]	Erste Schicht unterhalb des Cartilago arytenoidea	Unteres Ende des Cartilago cricoidea	Prävertebrale Fascie	
Oberer Ösophagussphingter ([EIM] esophagus inlet muscle)	Erste Schicht unterhalb des Cartilago cricoidea	1 cm unterhalb des kranialen Ansatzes	Prävertebrale Fascie	Lumen der Trachea
Cervicaler Ösophagus ([CE] cervical esophagus)	1 cm unterhalb des unteren Endes der Cartilago cricoidea	Sternoclavikular Ansatz		
Zungengrund [ZG]	Unteres Ende des vorderen Anteils des Atlaswirbelkörpers	Obere Anteil des Os hyoideum	Lumen des Pharynx	Hintere 1/3 des Os Mandibulae bis zum Pharynxlumen
Larynx	Oberer Anteil der Cartilago thyroidea	Unteres Ende der Cartilago cricoidea	Lumen des Pharynx mit enthalten	

Zusätzlich wurden die orale Mukosa und der harte- und weiche Gaumen als Risikostrukturen konturiert

Tabelle 4

Risikostruktur	Anatomische Begrenzung
Gaumen	Harter und weicher Gaumen bis nach kaudal zur Uvula
Orale Mukosa	Zunge und Wangenschleimhaut in der Mundhöhle

Abbildung 10: Konturen der MuDaRs mit Larynx und Stimmbändern (im sagittalen Schnittbild)



gelb: harter und weicher Gaumen
türkis: orale Mukosa
rot: M. constrictor pharyngis
grün: M. cricopharyngeus
blau: Ösophagussphingter
lila: cervicaler Ösophagus
rosa: Zungengrund
hellgelb: Larynx
orange: Stimmbänder

2.3.4.2. Geschonte Risikoorgane (OAR)

Im Anschluss daran wurden die Gl. Parotis beidseits, der Spinalkanal und die Stimmbänder konturiert um eine Schonung dieser Strukturen in der Bestrahlungsplanung zu ermöglichen.

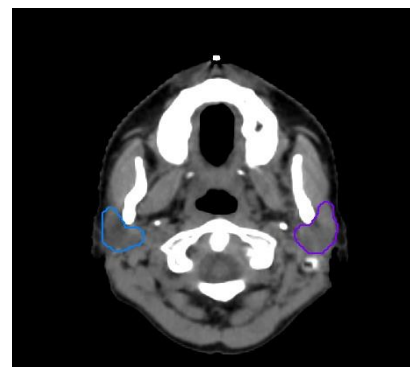


Abbildung 11: Konturen Parotiden im axialen Schnittbild (blau: Parotis rechts; lila Parotis links)

2.4. Distanzierungsschiene (HIMA)

Die Distanzierungsschiene HIMA („Homburger intraoraler Mundapplikator“) wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes entwickelt. Die Zielsetzung war, eine reproduzierbare Lagerung bezüglich enoraler Strukturen zu sichern und eine möglichst weite Distanzierung des Gaumens vom Bestrahlungsgebiet zu garantieren.

Hergestellt wird die individuell angepasste Schiene aus Kunststoff. Um einen guten Tragekomfort zu bieten, besteht die

HIMA aus zwei Teilen (für den Ober- und Unterkiefer). Die Lippen und der Unterkiefer werden durch einen Distanzierungsaufbau vom Bestrahlungsgebiet entfernt, die Zungenposition durch eine Halteplatte abgeflacht. Nach dem Schlüssel- Schloss Prinzip verzahnt die HIMA miteinander und sichert die reproduzierbare Einlage. (Melchior, P. 2014).

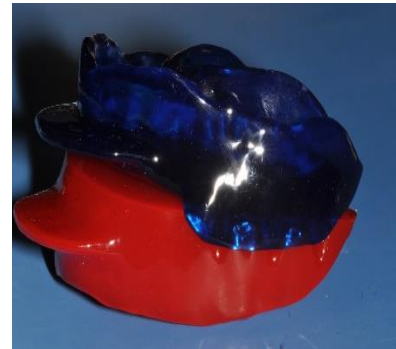


Abbildung 12: HIMA bestehend aus 2 Teilen (blau: Oberkieferstück, rot: Unterkieferstück), mit seitlicher Schlüssel-Schloss Verzahnung

(zur Verfügung gestellt von Dr. P. Melchior)

Bestrahlungslagerung mit thermoplastischer Maske im Vergleich (zur Verfügung gestellt von Dr. P. Melchior)



Abbildung 13: HIMA

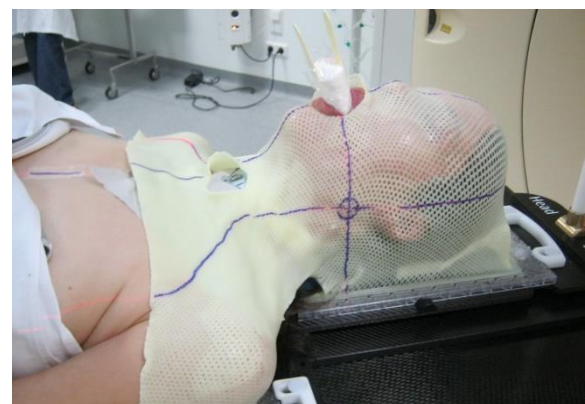


Abbildung 14: Spatel

2.5. Bestrahlungsplanung

Die Dosisberechnung erfolgte mit Photonen der Grenzenergie von 6 Megavolt (MV), kommissioniert für einen modernen Linearbeschleuniger (Siemens Artiste™). Dieser ist mit einem Multileafkollimator mit 160 Lamellen ausgestattet, der bei einer Lamellenbreite von 5mm eine maximale Feldgröße von 40 cm bietet. Der MLC wird in „step and shoot“ Technik gefahren. Die Inversion wurde als direkte Maschinen Parameter Optimierung (DMPO) durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Pläne zu ermöglichen, erfolgte die Planung aller Pläne mit 7 Gantryrichtungen (210°- 280°- 310°- 0°- 50°- 80°- 150°) und mit maximal 70 Segmenten. Alle Pläne wurden mit dem Bestrahlungsplanungssystem Phillips Pinnacle³ Version 9.4 geplant.

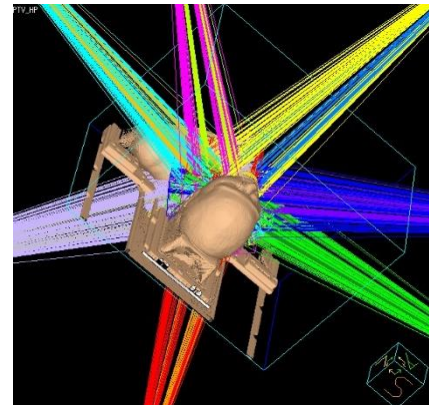


Abbildung 15: Anordnung des Strahlenganges aus 7 Feldrichtungen

Grundlage der Planungskriterien für die Risikostrukturen waren die Angaben der QUANTEC- Gruppe. Folgende Bedingungen wurden für die OAR festgelegt:

- Schonung mindestens einer Glandula parotis mit
 - o Parotis D mean < 25 Gy
 - o Parotis V 20 < 60 %
- Spinalkanal D max < 42 Gy
- Larynxschonung:
 - o Larynx D mean < 44 Gy
 - o Larynx V 50 < 27 %
- Stimmbänder D max 25 Gy

Bei den Hypopharynxplänen war eine Schonung des Larynx und der Stimmbänder aufgrund der PTV-Konturen nicht möglich.

Für das PTV wurde eine Gesamtdosis von 50 Gy verschrieben, bei einer Einzelfraktion von 2 Gy, appliziert an 5 Tagen der Woche. Die Boostbestrahlung wurde mit einer Gesamtdosis von 10 Gy geplant, appliziert in Einzeldosen. Die Gesamtdosis betrug somit 60 Gy.

2.5. Planqualität

Alle Pläne von PTV und Boost der jeweiligen Planungszielvolumina ([T], [ZG], [MB], [HP]) wurden nach den „ICRU- 83“ Kriterien beurteilt. Angestrebt wurde dabei eine Minimaldosis von 95 % und eine maximale Dosis 107 % von der verordneten Dosis im Zielvolumen. Zudem sollte 95 % des Planungszielvolumens 95 % der verordneten Dosis erhalten. Bei Bestrahlungen im Kopf- Hals- Bereich können diese Richtlinien oft nicht erfüllt werden, da es zu Dosisenbrüchen durch den hohen Luftanteil im Zielgebiet (Mundhöhle, Pharynxschlauch) kommt. Um dies auszugleichen wurde die D90 bestimmt (Angabe darüber, welche minimale Dosis 90 % des Zielvolumenanteils mit der höchsten Dosisexposition erhalten). Diese sollte von der 95 % Isodosenkurve umschlossen werden.

Im Weiteren wurden zur Planbeurteilung und um die Vergleichbarkeit der Pläne zu garantieren folgende Dosiswerte bestimmt:

- maximale Dosis (D max in Gy)
- mittlere Dosis (D mean in Gy)
- mediane Dosis (Gy)
- D95 (in Prozent)
- D90 (in Prozent)
- D5 (in Prozent)
- D 90 > 95 %: mindestens 90 % des Zielvolumens erhält 95 % der verordneten Dosis
- D 5 < 107%: weniger als 5 % des Zielvolumens erhält mehr als 107 % der verordneten Dosis

Sämtliche Pläne wurden soweit optimiert, dass sie klinisch hätten angewendet werden können. Die Planbeurteilungen erfolgten jeweils durch einen erfahrenen Facharzt für Strahlentherapie.

2.5.1. Konformitätsindex

Um zu evaluieren, wie konformal das Planungszielvolumen von der verordneten Dosis umschlossen wird, wurde der Konformitätsindex (CI) nach dem Model von Paddick et al. berechnet:

$$CI = UR * OR$$

$$OR = \frac{TV(95)}{Iso(95)}$$

$$UR = \frac{TV(95)}{PTV}$$

Der Konformitätsindex wird aus dem Produkt des Unterdosierungsverhältnisses ([UR] underdose ratio) und des Überdosierungsverhältnisses ([OR] overdose ratio) errechnet. Die OR ist das Verhältnis aus dem Volumen innerhalb des PTV, welches 95 % der verordneten Dosis erhält (TV (95)) durch das Volumen im Bestrahlungsplan, das 95 % der Dosis erhält (Iso (95)). Aus dem Quotienten von TV (95) und dem Volumen des PTV ergibt sich die UR. Werte nahe oder gleich eins bedeuten eine sehr gute Konformität der Bestrahlungsplanung in Bezug auf die PTV-Abdeckung.

2.5.2. Homogenitätsindex

Das Planungszielvolumen sollte möglichst homogen mit der vorgeschriebenen Dosis bestrahlt werden. Zur Bestimmung des Homogenitätsindex (HI) wird die D5 (Maß für die maximalen Dosiswerte) von der D95 (Maß für die minimalen Dosiswerte) subtrahiert und durch den medianen Dosiswert dividiert (D50):

$$HI = \frac{D5 - D95}{D50}$$

Je näher der HI bei null liegt, desto homogener ist die Bestrahlung des Zielvolumens.

2.6. Summation und geschonte Risikoorgane (OAR)

Auf Grundlage der Summationspläne (60 Gy, Tabelle im Anhang 9) erfolgte die Auswertung der geschonten Risikoorgane (OAR: Parotis links und rechts, Larynx, Stimmbänder, Spinalkanal). Trotz eines standardisierten Vorgehens der Konturierung gab es aufgrund interindividueller Unterschiede Überschneidungen mit den Risikoorganen und den PTV und Boost Konturen. Die Einhaltung der Bedingungen zur Schonung konnte nicht bei allen Plänen erfüllt werden. Insbesondere bei den Tonsillen- Plänen war bei linksseitiger Boost- Lage eine Schonung der linken Parotis nicht möglich (Tabelle 10 im Anhang). Bei den Plänen des HP konnte bis auf einen Plan die Bedingungen zur Parotis Schonung eingehalten werden. Die Konturen des HP- PTV und Boosts schlossen den Larynx und die Stimmbänder mit ein. Diese Strukturen erhielten die gesamte verordnete Dosis. Sämtliche Pläne von

T, ZG und MB erfüllten die Bedingungen zur Larynxschonung. In Bezug auf die Vorgaben zur Spinalkanal Schonung konnte dies auch von allen Plänen eingehalten werden.

Im Anhang (Tabelle 10- 13) sind die Dosiswerte der geschonten Risikoorgane von T, ZG, MB und HP im Vergleich mit der Angabe von Mittelwerten (MW) sowie Minimal- und Maximalwerte (Min-Max) aufgeführt. Anhand dieser Werte zeigt sich, dass es in Bezug zu den OAR keinen Unterschied gibt bei der Bestrahlungsplanung von OS, SP und DZ. Eine gleichbleibende Schonung dieser Strukturen ist gegeben.

2.7. Bestimmung der Normalgewebstoxizität

Die NTCP der Mukosa wurde mit Pinnacle³ Version 9.4. berechnet nach Kutcher et al (1991) (Handbuch Phillips Medical Systems- Plan evaluation tools). Um einen Vergleich der Normalgewebstoxizität zu errechnen, wurden im Lyman- Kutcher- Model Werte für eine Grad zwei Proktitis angenommen (Gulliford S., 2012).

N	0,15
M	0,2
TD 50/ 5	67 Gy

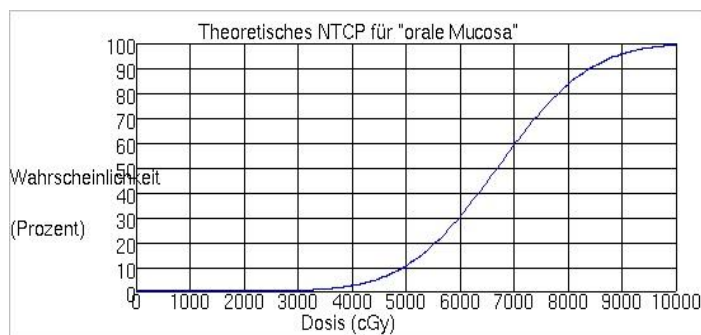


Abbildung 16: Sigmoider Kurvenverlauf der NTCP für die orale Mukosa

y-Achse: Wahrscheinlichkeit des Eintretens NTCP in Prozent

x-Achse: Dosis in cGy

2.8. Auswertung

Grundlage der Datenauswertung war das Dosis- Volumen- Histogramms (DVH) des Bestrahlungsplanungssystems von Phillips (Pinnacle³, Version 9.4.).

Zur Vergleichbarkeit der Planqualität wurden Dosiswerte der jeweiligen Planungzielvolumina [T], [ZG], [MB], [HP] von PTV und Boost ausgewertet (D max, D95, D90, D5, D mean, D median, Referenzpunkt). HI, sowie UR, OR und CI wurden berechnet und auf signifikante Unterschiede überprüft.

Die Auswertung der MuDaRs ([MCP], [MC], [EIM], [CE], [ZG], [Gaumen], [Mukosa]) basierten für die unterschiedlichen Arten der enoralen Schienung [OS], [SP], [DZ] auf dem Summationsplan mit einer Gesamtdosis von 60 Gy. Zusätzlich wurde für die Mukosa die NTCP Werte bestimmt.

2.8.1. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit Origin 9.1. durchgeführt.

Dosiswerte der MuDaRs wurden mit Hilfe des Kolmogorov- Smirnov- Tests auf Normalverteilung getestet. Bei Normalverteilung wurde eine Signifikanzbeurteilung im Vergleich von Distanzierungsschiene (DZ), Spatel (SP) und ohne Spatel (OS) mit einer einfachen ANOVA bestimmt. Lag keine Normalverteilung vor, wurde paarweise verglichen mittels Mann- Whitney- Test. Der Larynx wurde als Risikostruktur bei der Bestrahlungsplanung in allen Plänen geschont und wurde von der Beurteilung auf Signifikanz ausgeschlossen.

Auf Signifikanz wurden die D mean, V 30 und V 50 überprüft, sowie für die Mukosa die ermittelten NTCP- Werte. Als signifikant wurde ein Unterschied der Mittelwerte von $p \leq 0,05$ gewertet, als hochsignifikant ein p - Wert $\leq 0,01$.

3. Ergebnisse

3.1. Planqualität

Insgesamt wurden bei 10 Patienten (5 männliche und 5 weibliche im Alter von 49- 79 Jahren) jeweils 4 hypothetische Primärtumorlokalisationen im Kopf- Hals- Bereich konturiert (jeweils PTV und Boost für Primärtumoren der Tonsille, des Zungengrundes, des Mundbodens und des Hypopharynx). Die Berechnungen wurde anhand der Summationspläne mit 60 Gy ermittelt und in Bezug auf die Dosisbelastung von Risikostrukturen (MuDaRs) für unterschiedliche Mundapplikatoren ausgewertet. Hieraus ergab sich eine gesamte Anzahl von 120 PTV- und 120 Boost- Plänen. Diese erfüllten die Planqualitäten in Hinblick auf die Schonung von Risikoorganen (Parotis links und rechts, Spinalkanal, Stimmbänder und Larynx), sowie die Vorgaben der Planqualitätskriterien (D95 %, D90 %, D5 %, Overdose ratio, Underdose ratio, Konformitätsindex und Homogenitätsindex). Alle Pläne hätten den Anforderungen für eine klinische Anwendung standgehalten.

3.1.1. PTV

Die konturierten Pläne von OS, SP, und DZ unterscheiden sich hinsichtlich der verschiedenen interindividuellen Zielvolumina nicht (Tabellen des Anhangs 1, 3, 5 ,7).

Exemplarisch dargestellt in den Abbildungen 16- 19 ist die Bestrahlungsplanung von T, ZG, MB und HP für die Distanzierungsschiene. Der Farbverlauf entspricht - einheitlich in allen Abbildungen - den Isodosenlinien (blau 107 %, rot 100 %, weiß 95 %, grün 90 %, gelb 80 %, lila 70 %, rosa 60 %, türkis 50 %, lavendel 40 %, orange 30 %, dunkelgrün 20 %, dunkellila 10 %).

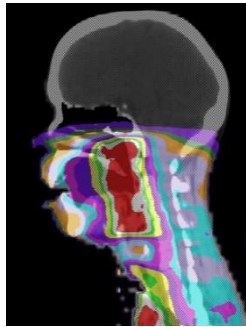


Abbildung 17: PTV Tonsille

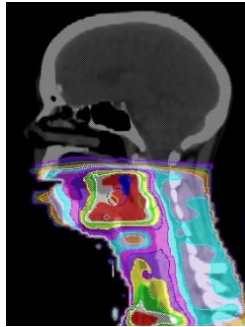


Abbildung 18: PTV des Zungengrundes

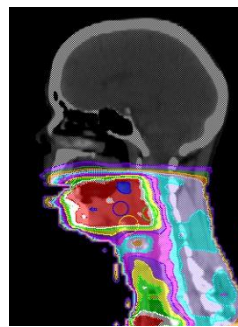


Abbildung 19: PTV des Mundbodens

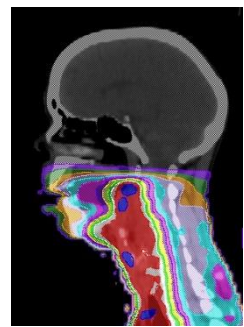


Abbildung 20: PTV des Hypopharynx

Vorgabe war, dass 90 % des PTV Volumens von der 95 % Isodosenkurve (47,5 Gy) umschlossen wird ($D_{90} > 95\%$) und maximal 5 % des Volumens mehr als 107 % der verordneten Dosis (53,5 Gy) erhält ($D_5 < 107\%$). Wie in Tabelle 5 dargestellt, konnte diese Vorgabe nicht von allen Plänen erfüllt werden:

Tabelle 5: Planqualität PTV

n=10	OS		SP		DZ	
	D 90> 95 % ¹	D 5< 107 % ²	D 90> 95 %	D 5< 107 %	D 90> 95 %	D 5< 107 %
T	10	7	10	10	10	8
ZG	9	9	9	8	6	7
MB	7	9	7	9	8	10
HP	9	9	8	8	8	7

1: $D_{90} > 95\%$: mindestens 90 % des Zielvolumens erhält 95 % der verordneten Dosis

2: $D_5 < 107\%$: weniger als 5 % des Zielvolumens erhält mehr als 107 % der verordneten Dosis

In Bezug auf OR, UR, CI und HI besteht bei keinem der PTV- Pläne im Vergleich von T, ZG, MB und HP ein signifikanter Unterschied (Tabelle 6- 9).

Tabelle 6: PTV Tonsille:

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW ¹	Min-Max ²	MW	Min-Max	MW	Min-Max	
overdose ratio	0,84	0,79 - 0,95	0,85	0,76 - 0,97	0,85	0,79 - 0,92	0,947
underdose ratio	0,91	0,86 - 0,94	0,9	0,85 - 0,93	0,9	0,87 - 0,94	0,75
Konformitätsindex	0,76	0,72 - 0,82	0,76	0,70 - 0,82	0,77	0,72 - 0,82	0,87

Homogenitätsindex	0,15	0,11 - 0,26	0,15	0,11 - 0,25	0,15	0,11 - 0,24	0,929
-------------------	------	-------------	------	-------------	------	-------------	-------

1: MW: Mittelwert

2: Min- Max: Minimal – maximal Werte

Tabelle 7: PTV Zungengrund

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min – Max	MW	Min – Max	MW	Min - Max	
overdose ratio	0,82	0,77 - 0,87	0,84	0,78 - 0,93	0,87	0,76 - 0,99	0,079
underdose ratio	0,92	0,87 - 0,95	0,91	0,87 - 0,94	0,9	0,84 - 0,95	0,185
Konformitätsindex	0,75	0,71 - 0,79	0,77	0,72 - 0,84	0,78	0,72 - 0,85	0,218

Homogenitätsindex	0,14	0,10 - 0,26	0,15	0,10 - 0,25	0,16	0,10 - 0,23	0,694
-------------------	------	-------------	------	-------------	------	-------------	-------

Tabelle 8: PTV Mundboden

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min – Max	MW	Min – Max	MW	Min - Max	
overdose ratio	0,85	0,80 - 0,98	0,86	0,78 - 0,99	0,84	0,77 - 0,89	0,633
underdose ratio	0,9	0,83 - 0,95	0,89	0,83 - 0,92	0,91	0,88 - 0,95	0,226
Konformitätsindex	0,76	0,72 - 0,81	0,76	0,69 - 0,83	0,76	0,71 - 0,81	0,996

Homogenitätsindex	0,16	0,09 - 0,25	0,18	0,13 - 0,35	0,15	0,10 - 0,23	0,561
-------------------	------	-------------	------	-------------	------	-------------	-------

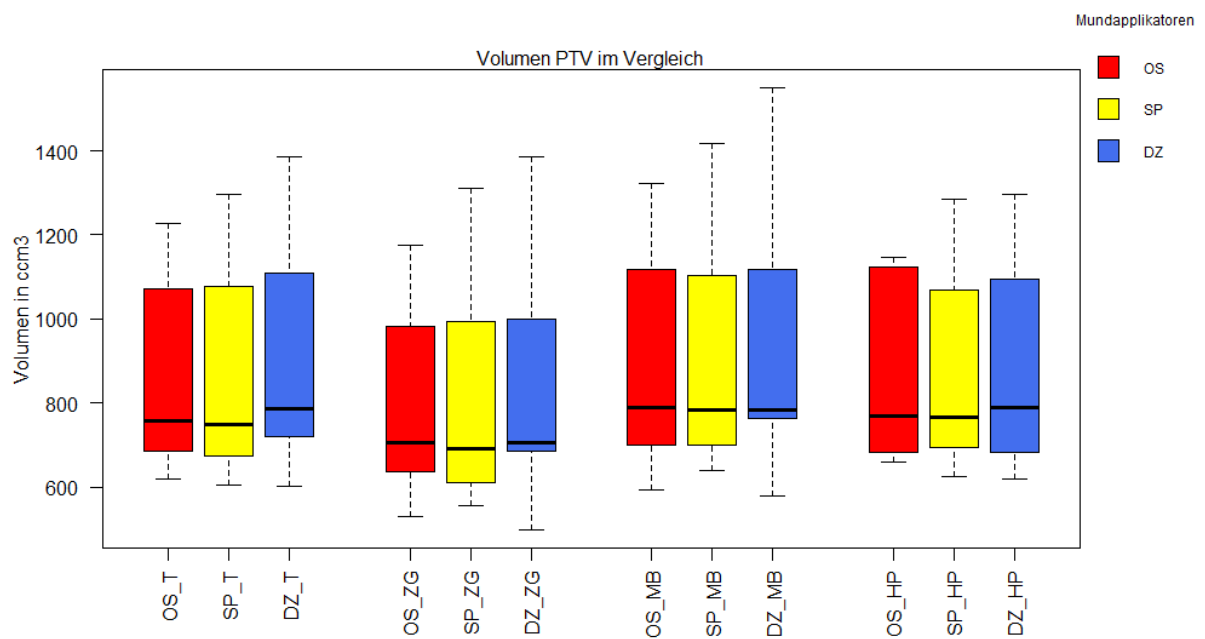
Tabelle 9: PTV Hypopharynx

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min – Max	MW	Min – Max	MW	Min - Max	
overdose ratio	0,91	0,85 - 0,94	0,9	0,83 - 0,93	0,89	0,83 - 0,95	0,783
underdose ratio	0,92	0,86 - 0,95	0,91	0,87 - 0,96	0,91	0,88 - 0,96	0,977
Konformitätsindex	0,84	0,77 - 0,86	0,82	0,79 - 0,85	0,81	0,77 - 0,85	0,575

Homogenitätsindex	0,13	0,09 - 0,21	0,13	0,10 - 0,21	0,15	0,11 - 0,20	0,43
-------------------	------	-------------	------	-------------	------	-------------	------

Die Volumina für T zeigen einen großen Schwankungsbereich [OS (620,27- 1228,62 ccm³); SP (603,77- 1296,95 ccm³); DZ (601,92 -1385,69 ccm³)]. Im Vergleich der Volumina des ZG liegt das Maximum von SP (1309,84 ccm³) und DZ (1384,99 ccm³) höher als für OS (1176,80 ccm³). Auch die Volumina des MB zeigen Differenzen [OS (593,06 -1322,46 ccm³); SP (639,19-1417,21 ccm³); DZ (578,81-1551,00 ccm³)]. Das Volumen des HP zeigt eine homogene Verteilung [OS (660,34-1146,95 ccm³); SP (624,44- 1284,57 ccm³); DZ (618,00-1297,12 ccm³)]. Graphisch dargestellt als Boxplot in Abbildung 21.

Abbildung 21: Volumina der PTV- Konturen im Vergleich



3.1.2. Boost

Die Planqualitätskriterien der Boostpläne im Vergleich sind in den Tabellen 2, 4, 6, 8 im Anhang aufgelistet. Die Planqualität wurde erfüllt. Wie in Tabelle 10 aufgelistet, wurde der Parameter „D90 > 95 %“ nicht von allen Plänen erfüllt. Die D5 < 107 % wurde von allen Plänen erfüllt.

Tabelle 10: Planqualität Boost

n= 10	OS		SP		DZ	
	D90> 95 %	D5< 107 %	D90> 95 %	D5< 107 %	D90> 95 %	D5< 107 %
T	7	10	6	10	9	10
ZG	8	10	8	10	5	10
MB	6	10	7	10	7	10
HP	10	10	10	10	6	10

Wie auch bei den PTV- Plänen zeigte sich bei keinem der 120 Plänen ein signifikanter Unterschied bei der Auswertung von UR, OR, CI und HI (Tabelle 11- 14).

Tabelle 11: Boost Tonsille

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min- Max	MW	Min- Max	MW	Min- Max	
overdose ratio	0,93	0,78 - 0,99	0,93	0,84 - 0,98	0,92	0,83 - 0,98	0,88
underdose ratio	0,89	0,76 - 0,98	0,88	0,80 - 0,96	0,92	0,86 - 0,97	0,319
Konformitätsindex	0,82	0,75 - 0,89	0,82	0,70 - 0,89	0,84	0,81 - 0,90	0,566
Homogenitätsindex	0,09	0,06 - 0,16	0,17	0,07 - 0,70	0,09	0,06 - 0,14	0,252

Tabelle 12: Boost Zungengrund

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min - Max	MW	Min - Max	MW	Min - Max	
overdose ratio	0,96	0,88 - 1,00	0,94	0,87 - 0,99	0,94	0,76 - 0,99	0,844
underdose ratio	0,91	0,82 - 0,96	0,91	0,83 - 0,97	0,89	0,77 - 0,98	0,516
Konformitätsindex	0,87	0,81 - 0,93	0,86	0,75 - 0,92	0,83	0,74 - 0,93	0,322
Homogenitätsindex	0,08	0,05 - 0,11	0,09	0,06 - 0,13	0,09	0,05 - 0,14	0,354

Tabelle 13: Boost Mundboden

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min - Max	MW	Min – Max	MW	Min – Max	
overdose ratio	0,96	0,90 - 1,00	0,96	0,88 - 0,99	0,96	0,89 - 0,99	0,89
underdose ratio	0,85	0,75 - 0,92	0,86	0,74 - 0,95	0,85	0,74 - 0,92	0,816
Konformitätsindex	0,82	0,75 - 0,89	0,83	0,73 - 0,92	0,81	0,73 - 0,89	0,81

Homogenitätsindex	0,13	0,09 - 0,18	0,18	0,08 - 0,44	0,13	0,08 - 0,21	0,165
-------------------	------	-------------	------	-------------	------	-------------	-------

Tabelle 14: Boost Hypopharynx

	OS		SP		DZ		p Wert
	MW	Min - Max	MW	Min – Max	MW	Min – Max	
overdose ratio ³	0,96	0,86 - 0,99	0,96	0,88 - 0,99	0,95	0,85 - 0,98	OS-SP: 0,678 SP-DZ: 0,791 DZ-OS: 0,57
underdose ratio	0,91	0,87 - 0,95	0,91	0,86 - 0,95	0,9	0,84 - 0,96	0,539
Konformitätsindex	0,88	0,80 - 0,90	0,88	0,81 - 0,92	0,86	0,76 - 0,92	0,461

Homogenitätsindex	0,09	0,06 - 0,12	0,09	0,07 - 0,13	0,09	0,07 - 0,12	0,733
-------------------	------	-------------	------	-------------	------	-------------	-------

3: es lag keine Normalverteilung vor, paarweise getestet mit Mann-Whitney, deswegen Erhebung von drei p- Werten

3.2. Dosisbelastung MuDaRs

Die MuDaRs wurden bezüglich D mean, V 30 und V 50 dosimetrisch ausgewertet.

Ein signifikanter Unterschied der Dosiswerte ergab sich bei V 30 (%) und V 50 (%) des Mundbodens. Tonsille (V 30) und Zungenrund (V 30) zeigten dosimetrisch- signifikante Unterschiede. Weiterführende signifikante Unterschiede konnten nicht ermittelt werden.

Im Anhang tabellarisch dargestellt anhand Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (\pm SW) und des p- Wertes zur Beurteilung der Signifikanz im Vergleich zu den unterschiedlichen Distanzierungssystemen (SP, DZ) und ohne Einlage einer oralen Distanzierung.

3.2.1. Mundboden

Bei der Primärtumorlokalisation MB waren V 30 und V 50 (in %) der oralen Mukosa im Vergleich zu OS- SP- DZ signifikant unterschiedlich (Abbildung 22, 23, Tabelle 15 im Anhang). Bezüglich V 30 (MW \pm SW) ergab sich in Bezug auf SP ($99,5 \pm 1,03$) zu OS ($99,94 \pm 0,11$) ein signifikanter Unterschied, als auch bei SP vs. DZ (100 ± 0). Bei V 50 der oralen Mukosa des Mundbodens zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen SP ($96,46 \pm 3,2$) zu OS ($98,79 \pm 1,12$) und SP gegenüber DZ ($99,46 \pm 0,73$). Resultierend hieraus ergaben sich geringste Dosiswerte bei Einsatz eines oralen Spatels zur Distanzierung.

DZ und OS unterscheiden sich in ihren Dosiswerten nur marginal [DZ von V 30 % (100 ± 0), V 50 % ($99,46 \pm 0,73$); [OS von V 30 % ($99,94 \pm 0,11$), V 50 % ($98,79 \pm 1,12$)].

Für die D mean MB waren die ermittelten Dosiswerte ohne signifikanten Unterschied (Abbildung 24).

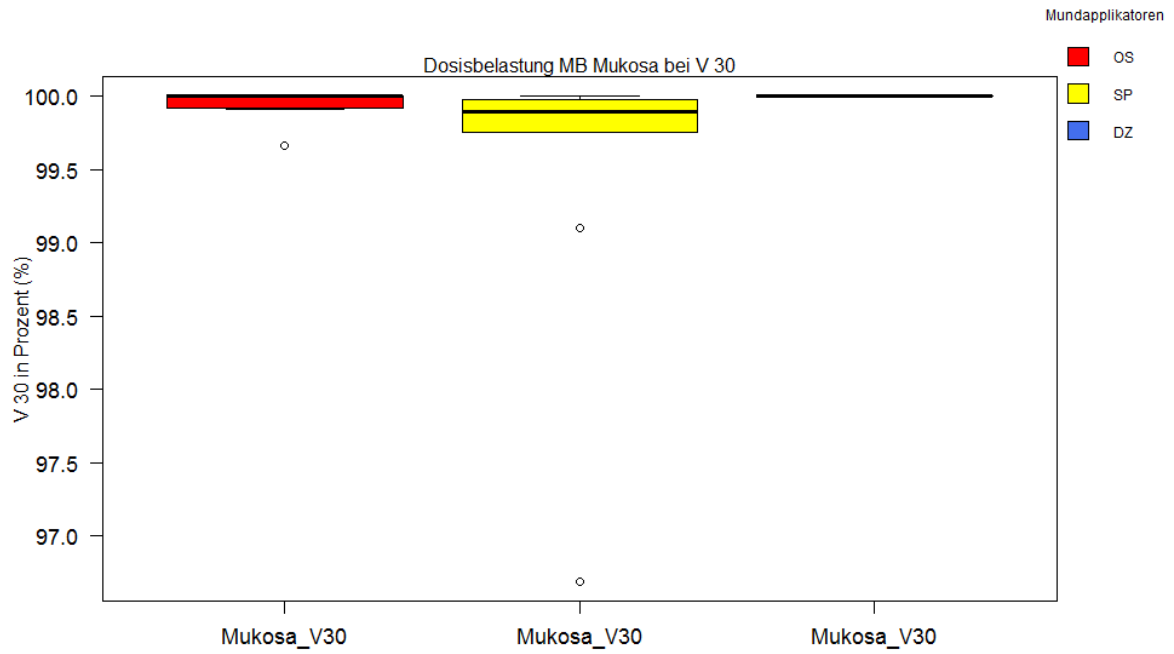


Abbildung 22: Dosimetrische Analyse der Mukosa des Mundbodens (V 30 in %) im Vergleich (OS- SP- DZ)

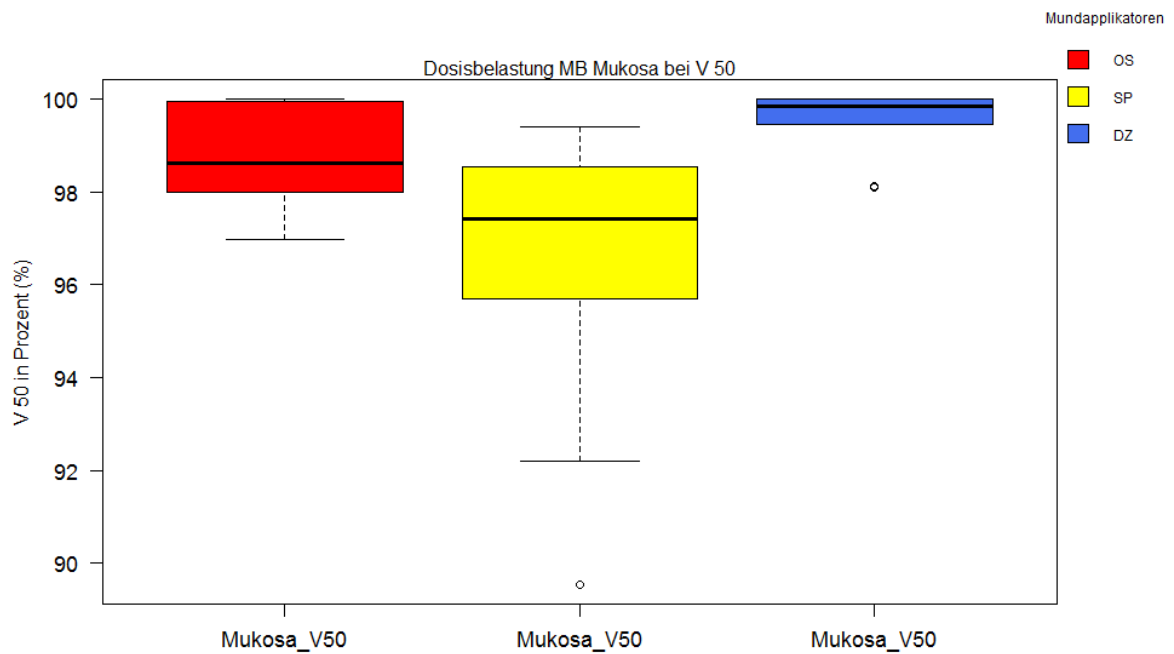


Abbildung 23: Dosimetrische Analyse der Mukosa des Mundbodens (V 50 in %) im Vergleich (OS- SP- DZ)

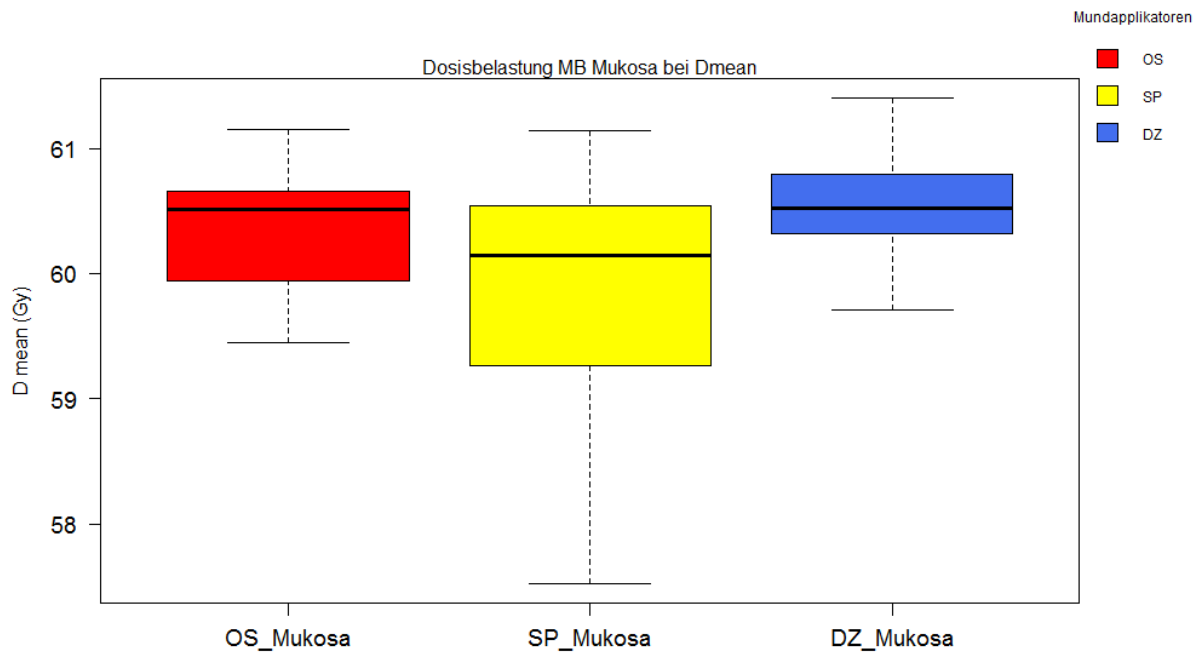


Abbildung 24: Dosimetrische Analyse der Mukosa des Mundbodens (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

Signifikante Dosisunterschiede im Vergleich der Dosisbelastung des Gaumens und Dysphagie-assoziierten- Risikostrukturen zeigten sich nicht (Abbildung 25, 26). Die Dosisbelastung auf den Gaumen (Dmean) erscheint bei Einsatz eines Spatels geringer zu sein. Einen signifikanten Dosisunterschied konnte nicht ermittelt werden. Der ZG erhält die höchsten mittleren Dosiswerte [OS (MW 61,01 ± 0,62)], [SP (MW 61,23 ± 0,36)], [DZ (MW 60,98 ± 0,75)], vergleichbar mit den Dosiswerten der orale Mukosa. Die geringste mittlere Dosisbelastung erhält der MC mit Werten zwischen 30- 34 Gy.

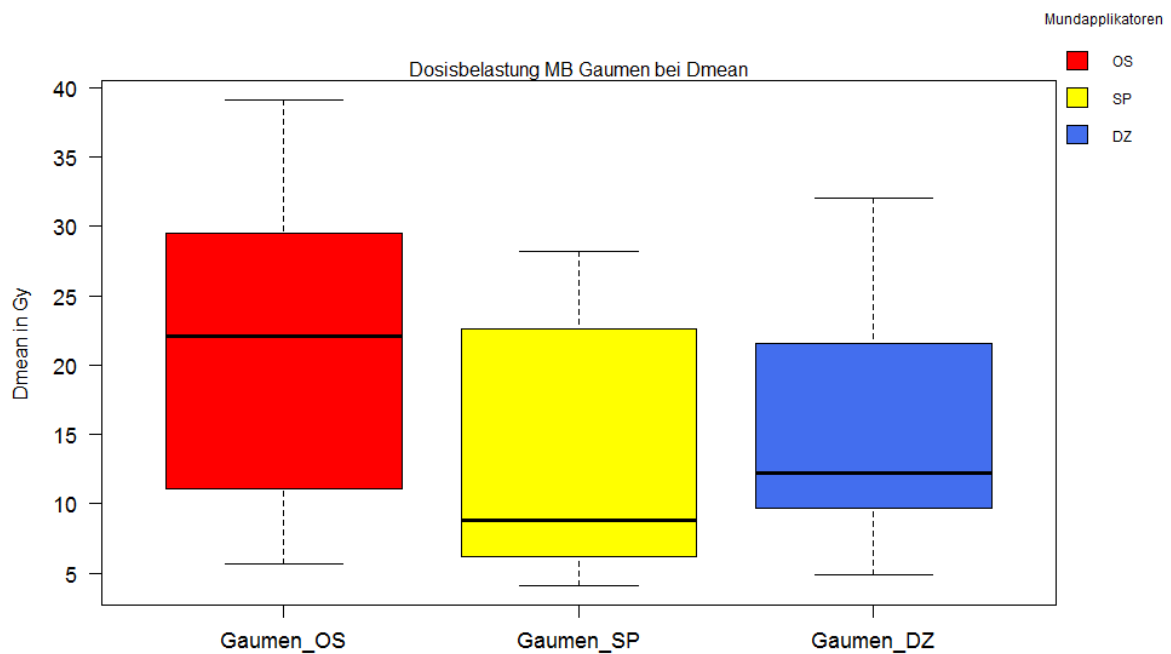


Abbildung 25: Dosimetrische Analyse des Gaumens des Mundbodens (Dmean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

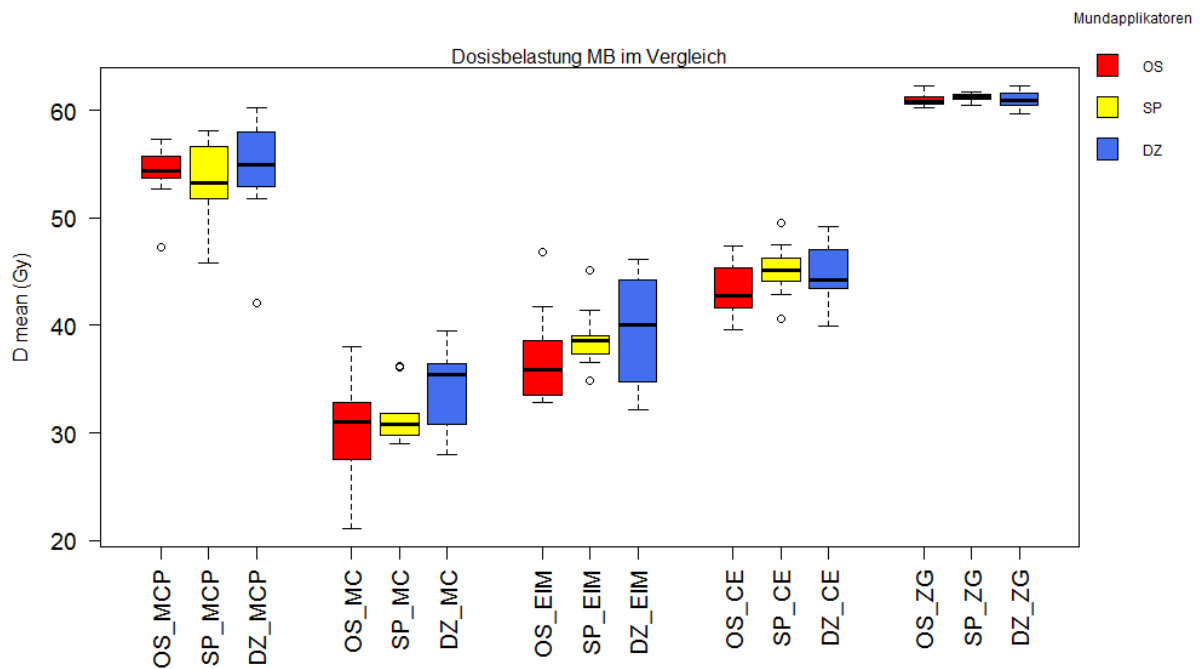


Abbildung 26: Dosimetrische Analyse Dysphagie- assoziierter- Risikoorgane des Mundbodens (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

3.2.2. Tonsille

Für das Zielvolumen der Tonsille zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Dosisbelastung für die Mukosa bei V 30 (%) im Vergleich von SP (MW $96,47 \pm 2,33$) zu OS (MW $98,39 \pm 0,89$), sowie für SP zu DZ (MW $98,88 \pm 0,69$), mit geringsten Dosiswerten bei Verwendung eines Spatels (Abbildung 27, 28). Bei mittlerer Dosisbelastung und bei V 50 (%) wurde mit dem Spatel geringere Dosismittelwerte im Vergleich zu Distanzierungsschiene und ohne oralen Mundapplikator erzielt. Ein signifikanter Dosisunterschied bestand nicht (Abbildung 27). Die mittlere Dosis der oralen Mukosa lag zwischen 50,8 Gy (SP) und 53,43 (DZ).

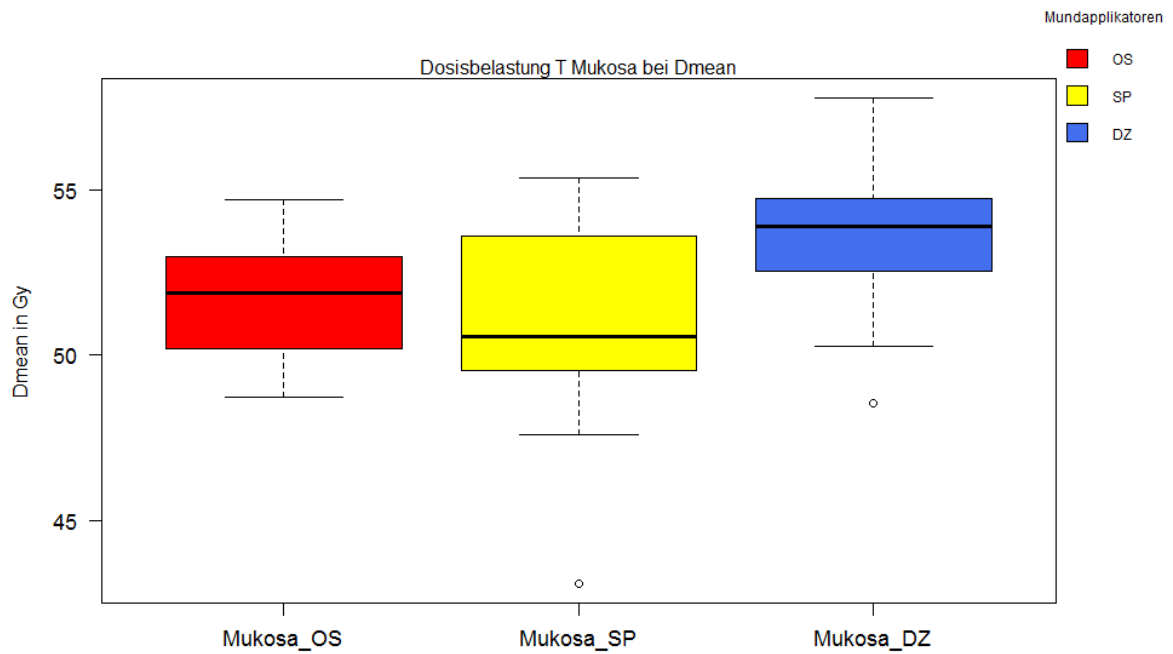


Abbildung 27: Dosimetrische Analyse der Mukosa der Tonsille (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

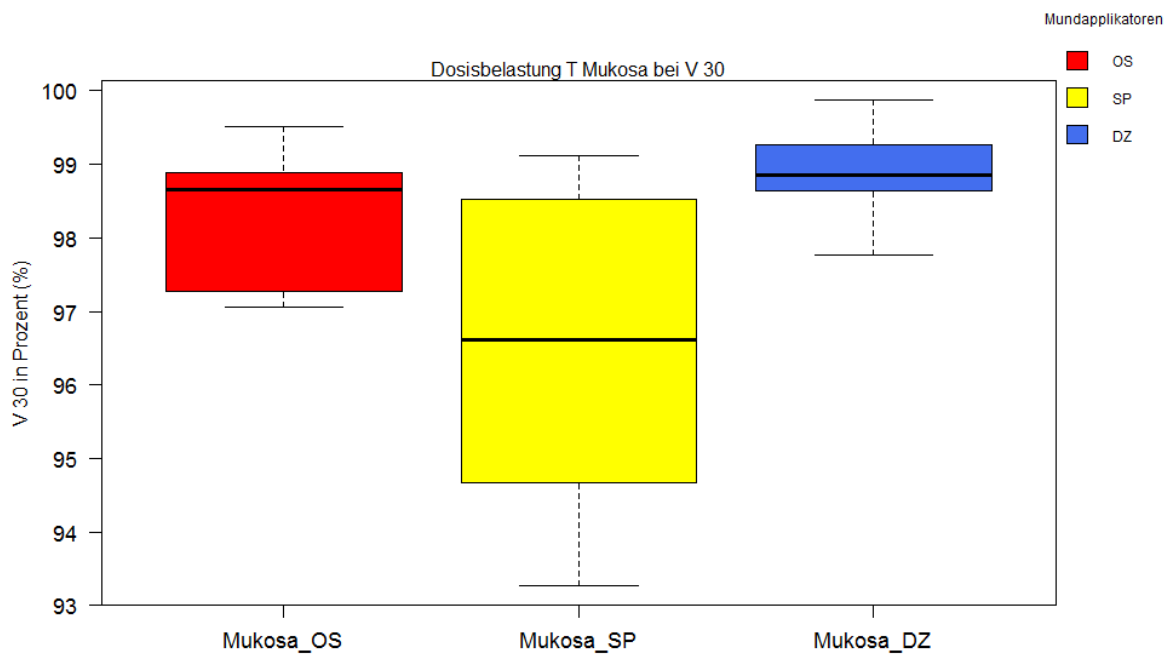


Abbildung 28: Dosimetrische Analyse der Mukosa der Tonsille (V 30 in %) im Vergleich (OS- SP- DZ)

In Hinblick auf Dysphagie- assoziierte- Risikoorgane und die Dosisbelastung des Gaumens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 29,30; Tabelle 16 im Anhang). Mittlere Dosiswerte

des Gaumens lagen bei 55,2 Gy (DZ) bis 55,69 Gy. Höchste Dosismittelwerte erhielten ZG mit 60,06 Gy (DZ) und MCP 54,58 Gy (DZ). Der MC wird vergleichsweise am wenigsten belastet (33,37 Gy).

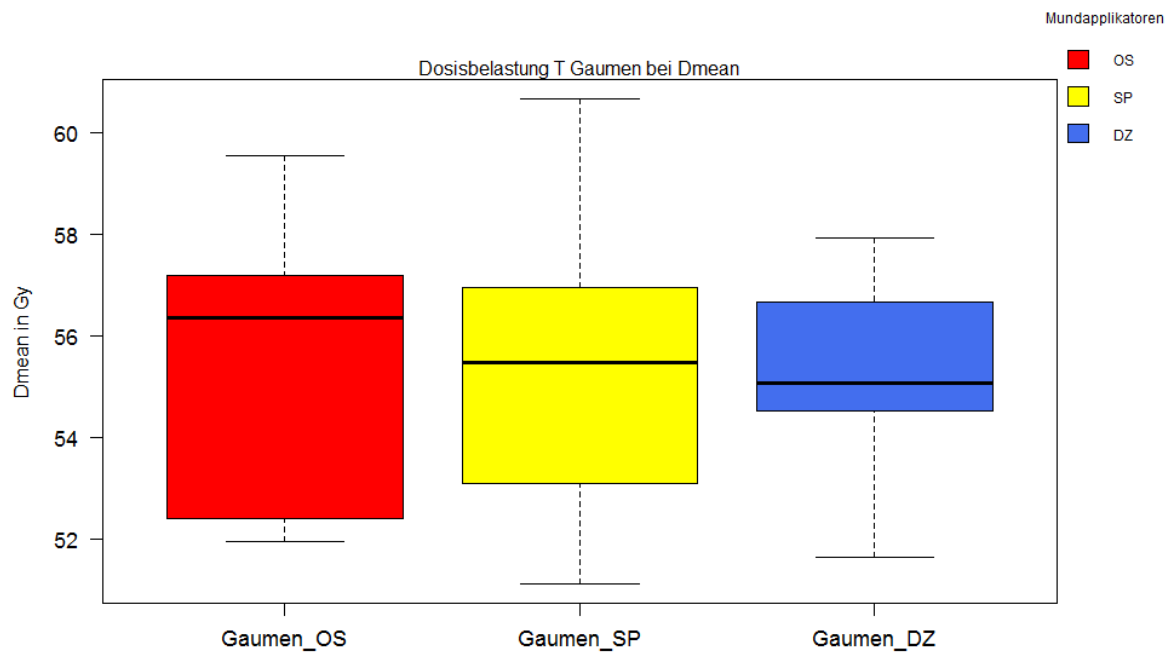


Abbildung 29: Dosimetrische Analyse des Gaumens der Tonsille (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

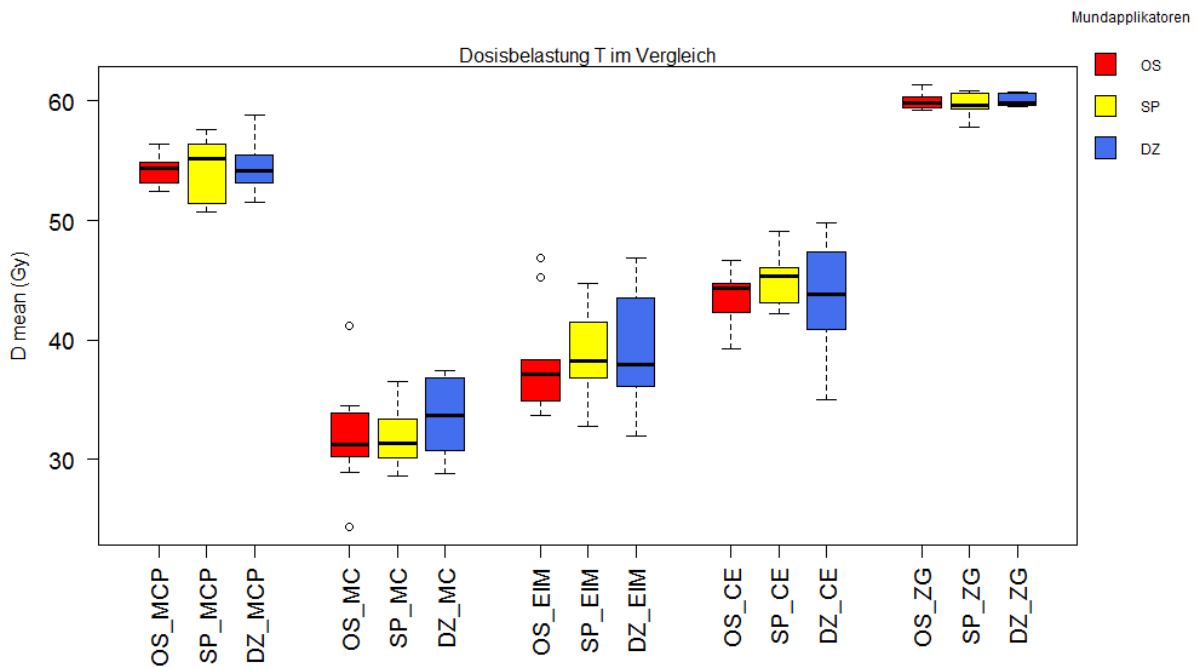


Abbildung 30: Dosimetrische Analyse Dysphagie- assoziierter- Risikoorgane der Tonsille (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

3.2.3. Zungengrund

Beim Zielvolumen des ZG ergab sich ein signifikanter Dosisunterschied bezüglich der V 30 der oralen Mukosa zwischen SP (MW $96,65 \pm 2,13$) und DZ (MW $99,01 \pm 0,97$) (Abbildung 32; Tabelle 17 im Anhang). Eine geringste Dosisexposition konnte bei Einlage eines Spatels ermittelt werden. Im Unterschied hierzu ergab die D mean des Zungengrundes eine messbar gleichbleibende Dosisexposition (Abbildung 31).

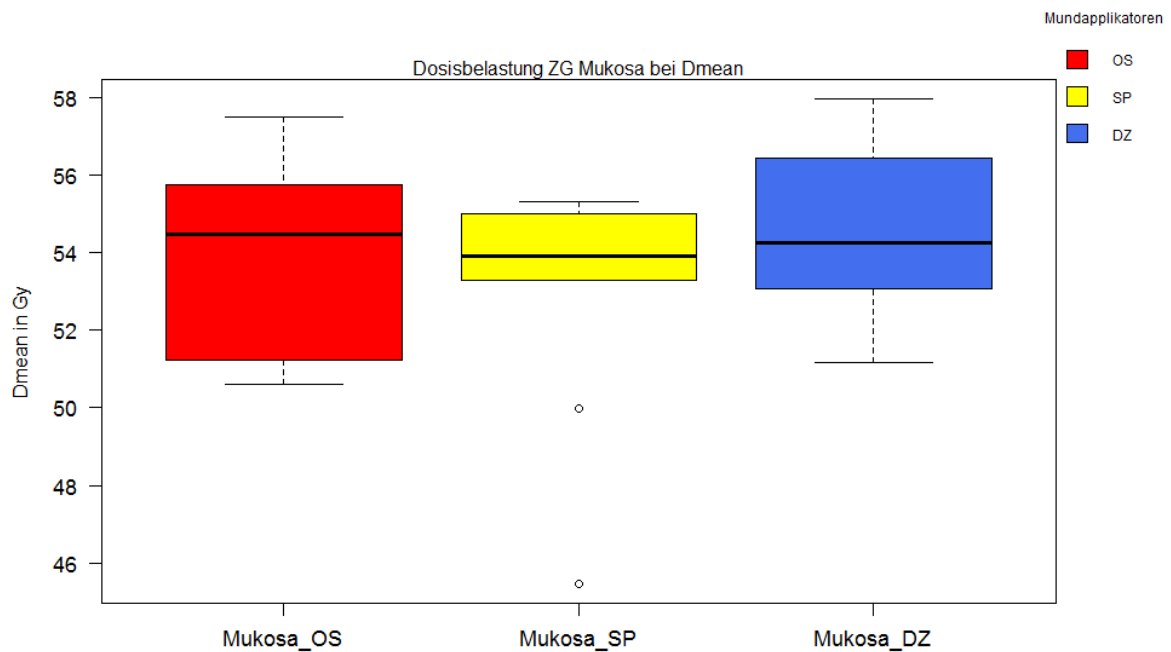


Abbildung 31: Dosimetrische Analyse der orale Mukosa des Zungengrundes (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

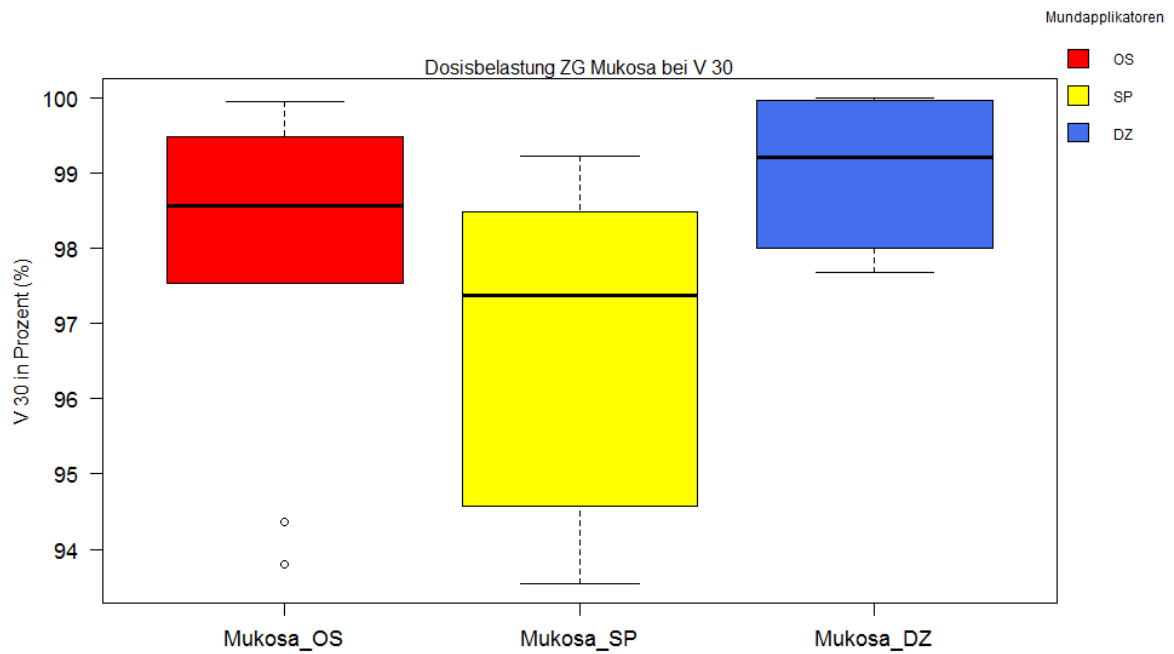


Abbildung 32: Dosimetrische Analyse der orale Mukosa des Zungengrundes (V 30 in %) im Vergleich (OS- SP- DZ)

Die Dosisbelastungen des Gaumens und Dysphagie- assoziierter- Risikostrukturen verhielten sich gleichbleibend im Vergleich zu OS- SP- DZ (Abbildung 33 und 34).

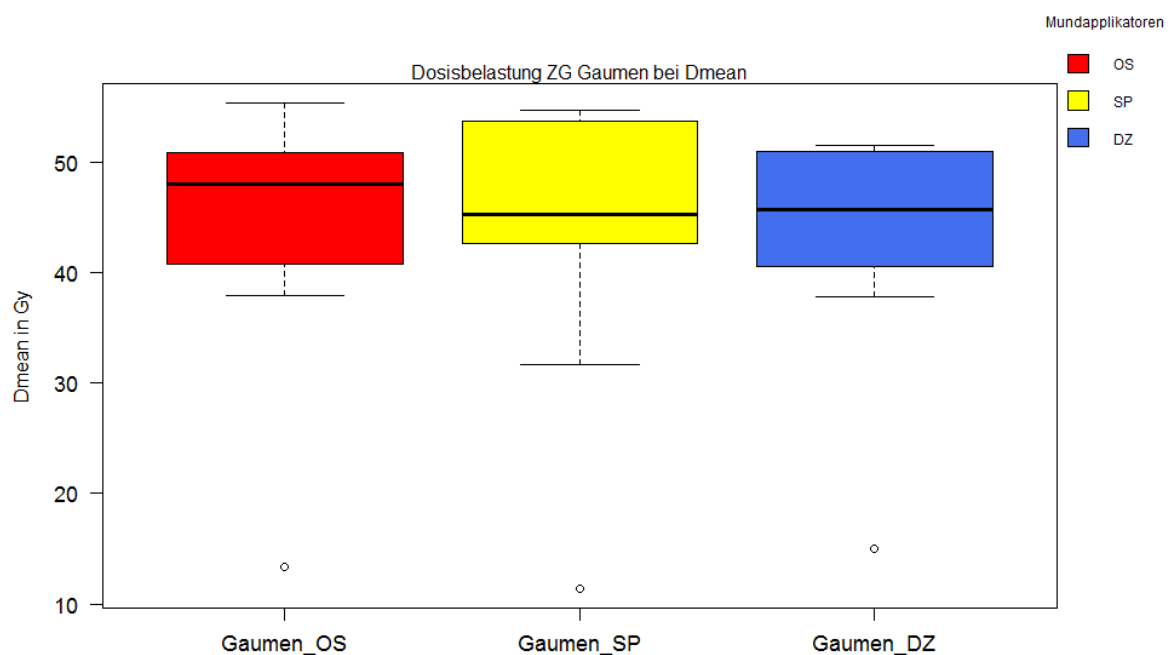


Abbildung 33: Dosimetrische Analyse des Gaumens des Zungengrundes (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

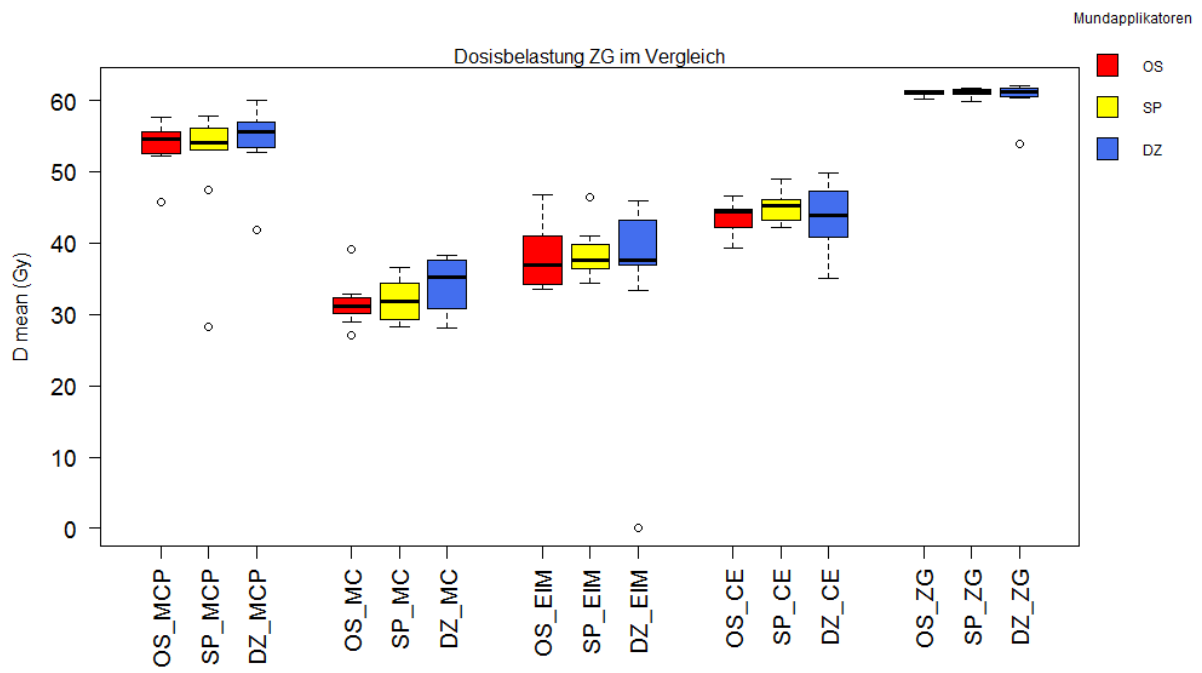


Abbildung 34: Dosimetrische Analyse Dysphagie-assoziiierter- Risikoorgane des Zungengrundes (D mean) im Vergleich (OS-SP-DZ)

3.2.4. Hypopharynx

Bei den Plänen des HP zeigte sich kein Unterschied der Dosisbelastung auf die MuDaRs im Vergleich zu OS- SP- DZ (Abbildungen 35- 37). Detaillierte Dosiswerte sind in Tabelle 18 im Anhang aufgelistet.

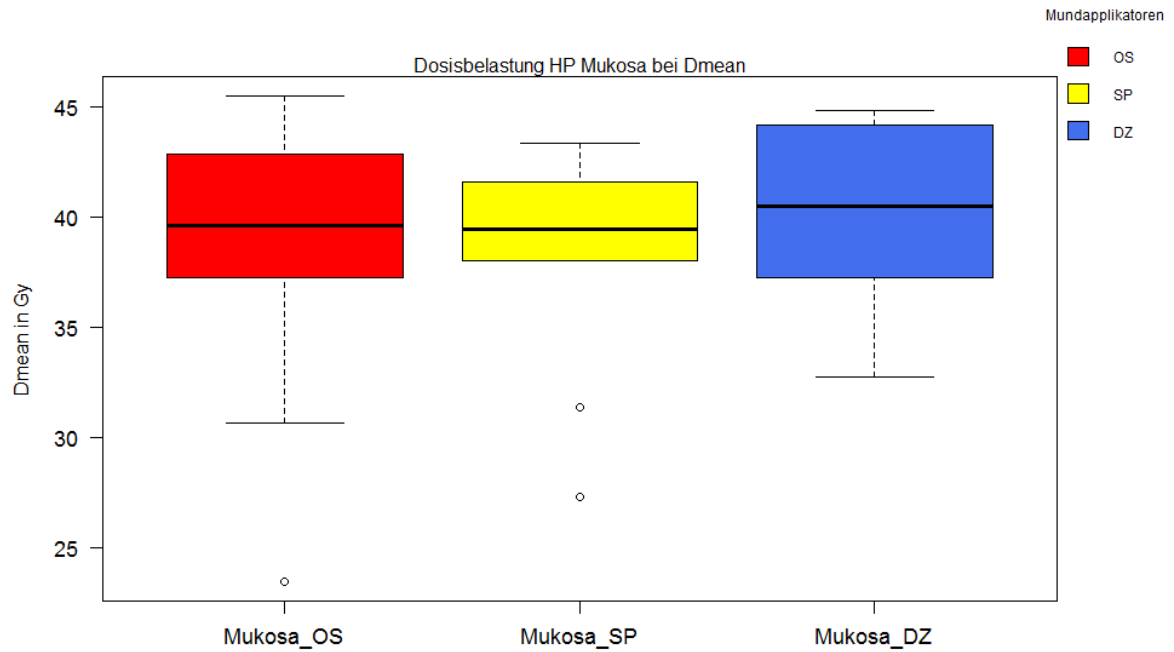


Abbildung 35: Dosimetrische Analyse der Mukosa des Hypopharynx (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

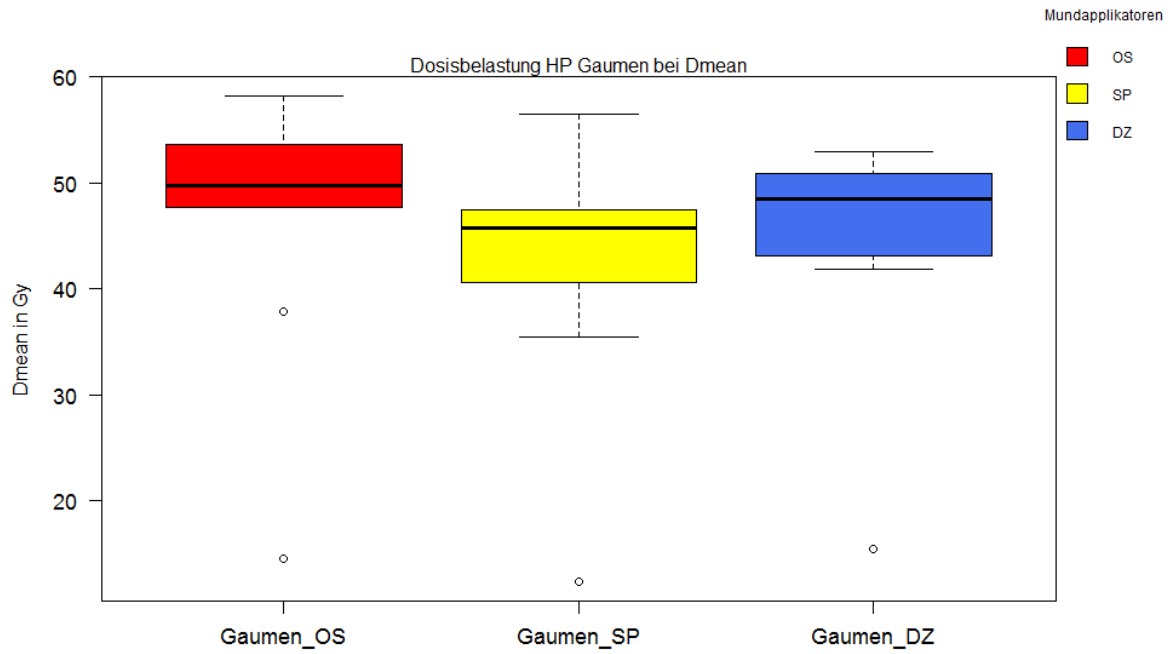


Abbildung 36: Dosimetrische Analyse des Gaumens des Hypopharynx (D mean in Gy) im Vergleich (OS- SP- DZ)

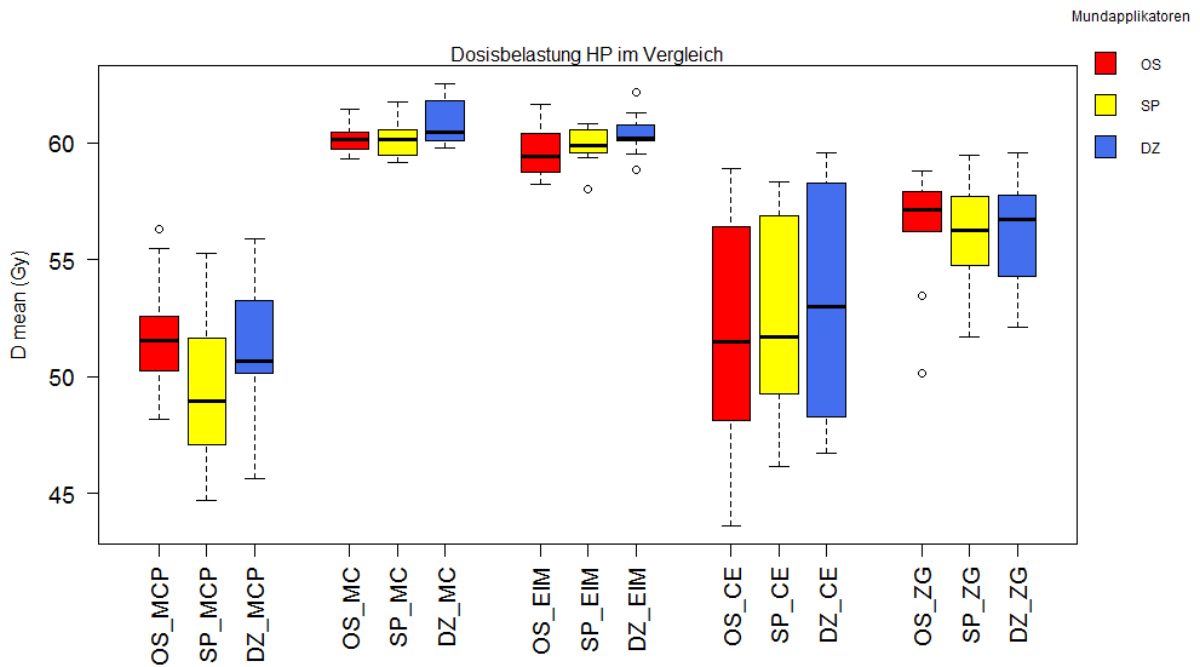


Abbildung 37: Dosimetrische Analyse Dysphagie- assoziierter- Risikoorgane des Hypopharynx (D mean) im Vergleich (OS- SP- DZ)

3.3. Dosisbelastung der MuDaRs: Vergleich der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen

Dosisbelastungen in Bezug zur Primärtumorlokalisation unterschiedlicher Kopf- Hals- Tumore ergaben lokalisationsabhängige Unterschiede. Hinsichtlich der orale Mukosa (D mean in Gy \pm Standardabweichung) erzielte die Lokalisation HP geringste Dosiswerte ($60,6 \pm 0,5$ [MB] vs. $53,4 \pm 2,6$ [T] vs. $54,6 \pm 2,3$ [ZG] vs. $26,1 \pm 4,4$ [HP]; $p < 0,001$). Im Unterschied dazu höchste Werte auf den M. cricopharyngeus (Abbildungen 38 und 39).

Die ermittelte Dosisexposition des Gaumens und weiterer Dysphagie- relevanter- Strukturen zeigte keine signifikanten- dosimetrischen- Unterschiede (exemplarisch dargestellt für D mean und MC in Abbildungen 40 und 41).

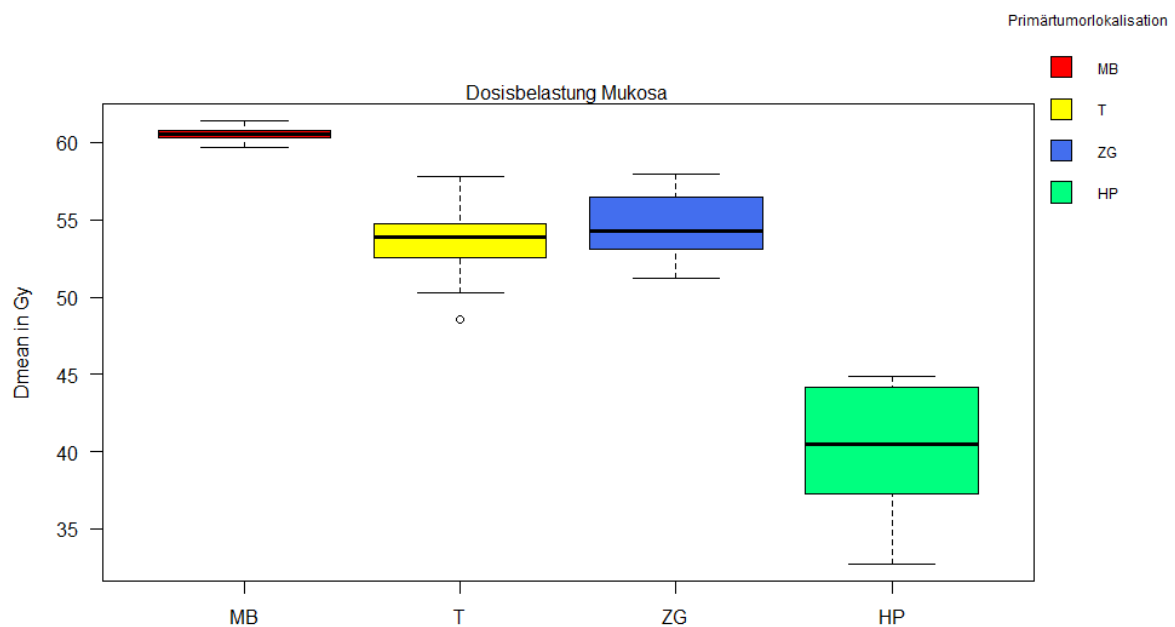


Abbildung 38: Dosimetrische Analyse der Mukosa (in Gy) im Vergleich zur Primärtumorlokalisation (MB- T- ZG- HP)

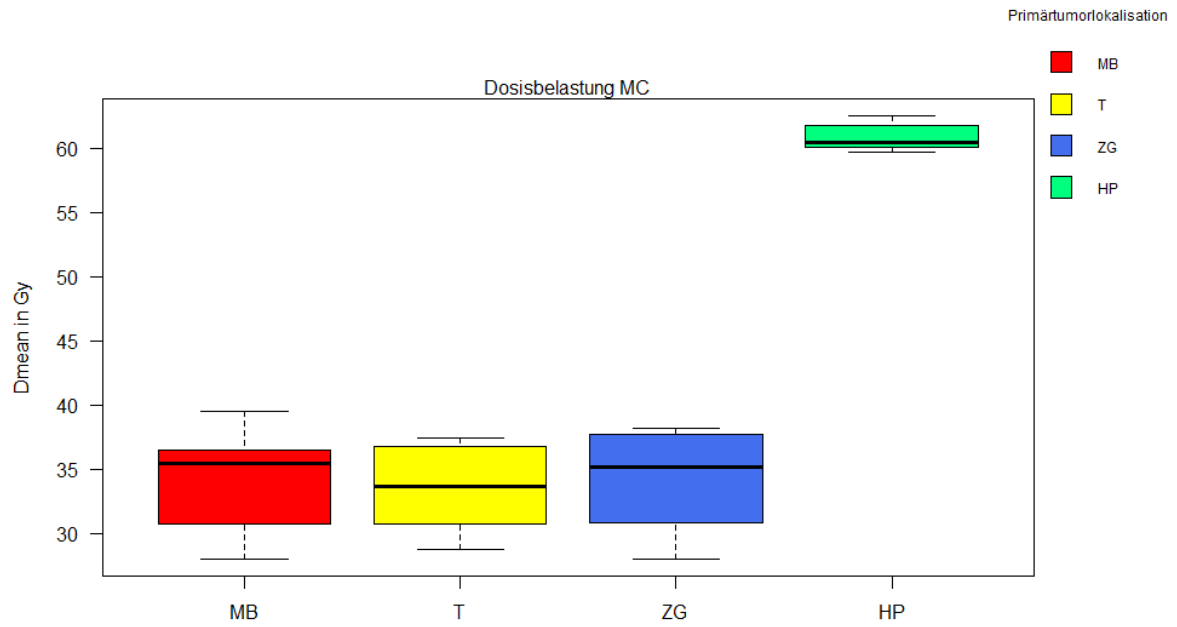


Abbildung 39: Dosimetrische Analyse des MC (in Gy) im Vergleich zur Primärtumorlokalisation (MB- T- ZG- HP)

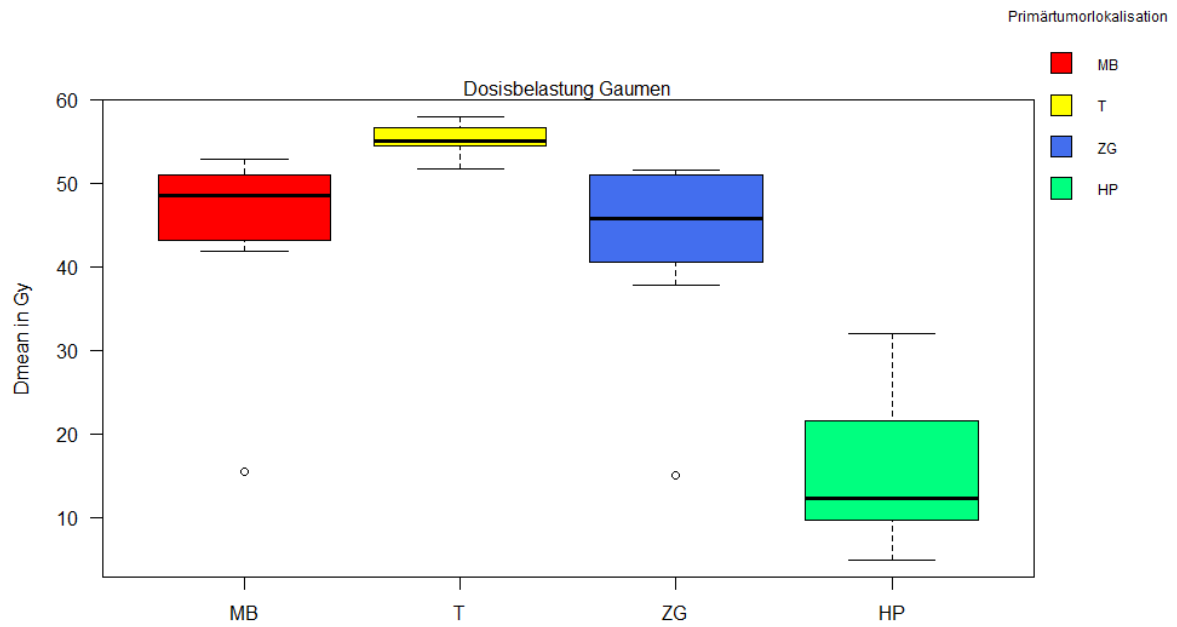


Abbildung 40: Dosimetrische Analyse des Gaumens (in Gy) im Vergleich zur Primärtumorlokalisation (MB- T- ZG- HP)

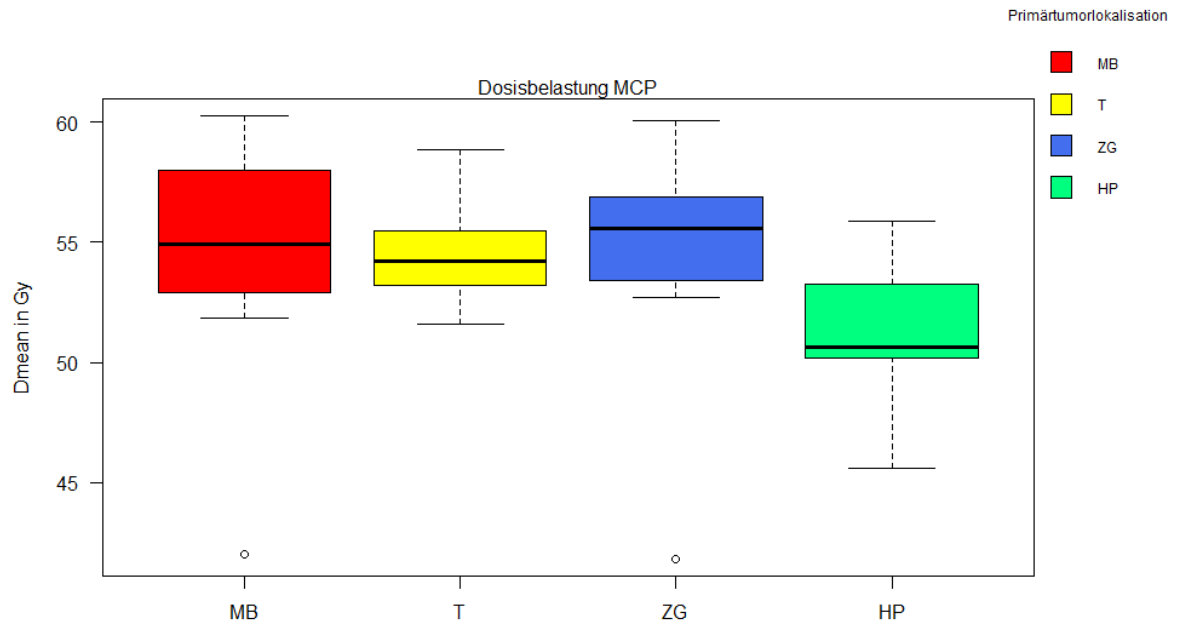


Abbildung 41: Dosimetrische Analyse des MCP (in Gy) im Vergleich zur Primärtumorlokalisation (MB- T- ZG- HP)

3.4. Beurteilung der NTCP für die Mukosa

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mukositis in Bezug auf die Verwendung unterschiedlicher oraler Distanzierungsapplikatoren (SP und DZ) oder OS konnte kein numerisch-signifikanter Unterschied ermittelt werden. In der unten stehenden Tabelle 15 aufgelistet, sind die MW mit SW für die NTCP- Werte der oralen Mukosa.

Tabelle 15: NTCP Mukosa

		OS		SP		DZ		p- Wert
		MW	Σ	MW	σ	MW	σ	
T	NTCP in %	19,6	$\pm 3,06$	18,1	$\pm 5,22$	21,3	$\pm 3,23$	0,214
ZG	NTCP in %	22,6	$\pm 3,03$	21,6	$\pm 5,04$	23,9	$\pm 3,11$	0,417
MB	NTCP in %	27,9	$\pm 6,37$	30,8	$\pm 1,81$	30,4	$\pm 3,34$	0,277
HP	NTCP in %	5,6	$\pm 1,90$	5,4	$\pm 1,78$	6,2	$\pm 1,32$	0,549

Hinsichtlich der Primärtumorlokalisation ergab sich für die NTCP- Werte bzgl. der Inzidenz einer oralen Mukositis \geq Grad 3 ein signifikanter Unterschied (30,4% [MB] vs. 21,3% [T] vs. 23,9% [ZG] vs. 6,2% [HP]; $p < 0.001$ (Abbildung 42)).

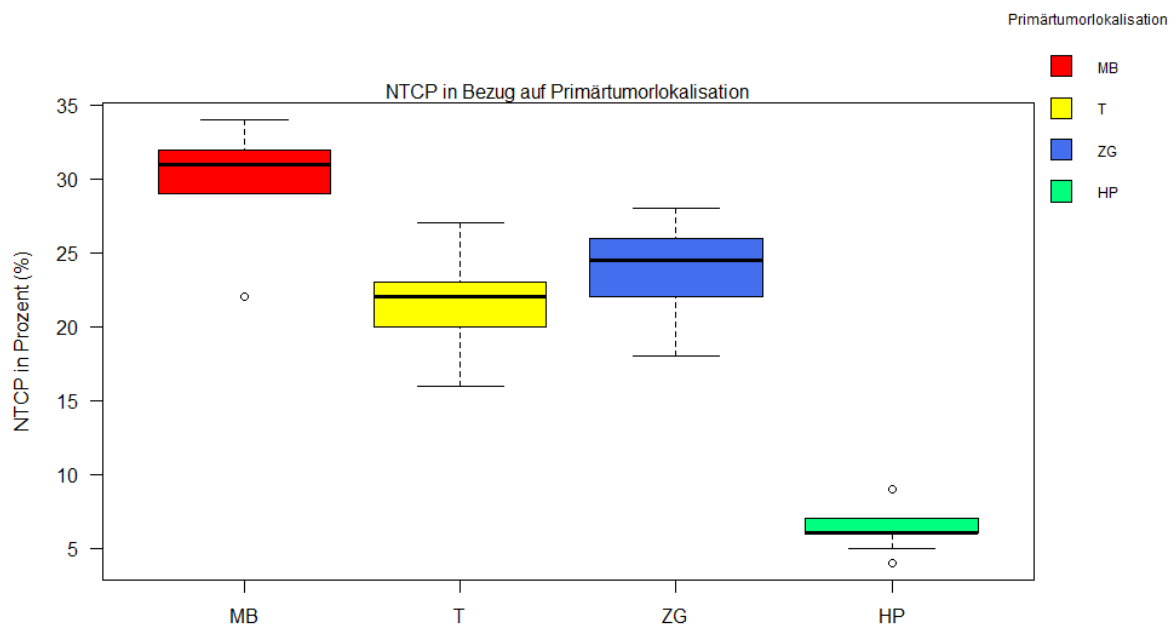


Abbildung 42: NTCP- Werte der oralen Mukosa (in %) im Vergleich zur Primärtumorlokalisation (MB- T- ZG- HP)

4. Diskussion

Ziel dieser Planungsstudie war es, einen Vergleich zwischen Dosisbelastungen der Risikostrukturen bei Bestrahlung von Kopf- Hals- Tumoren (MB, ZG, T, HP) zu führen unter Verwendung eines konventionellen Spatels, einer individuell angepassten Distanzierungsschiene sowie ohne Verwendung einer intraoralen Distanzierung. Weiterführend einen möglichen Vorteil bei Verwendung der individuell angepassten Distanzierungsschiene zu zeigen. An einem Kollektiv von 10 Patienten wurden jeweils vier hypothetische Zielvolumina für unterschiedliche Primärtumoren einschließlich sequentiellem Boost konturiert. Für sämtliche Zielvolumina und Lagerungsbedingungen (mit/ ohne Mundapplikatoren) wurde eine IMRT geplant. Die Dosisexposition der Risikostrukturen wurde basierend auf den Summationsplänen (60 Gy) anhand von DVH's ermittelt.

4.1. Einsatz von oralen Distanzierungen bei Tumoren der Mundhöhle

Im klinischen Alltag ist der Einsatz von oralen Mundapplikatoren bei Mundbodenkarzinomen Standard (Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edit.). Durch das Herunterdrücken der Zunge wird eine Distanzierung des Gaumens vom Bestrahlungsgebiet ermöglicht und eine Dosisreduktion auf den Gaumen erreicht. Auf Dosiswerte des Gaumens zeigte sich in dieser Studie keine signifikante Dosisreduktion bei Einsatzes eines Spatels oder einer individuell gestalteten Distanzierungsschiene. Im Vergleich der mittleren Dosiswerte des Gaumens ergeben sich die geringsten Werte für den Spatel mit 42 Gy, sodass tendenziell niedrigere Dosiswerte bei größerer Distanzierungshöhe erzielt werden. Basierend auf einem einmalig erhobenen CT-Datensatz und Einlage der oralen Mundapplikatoren zeigt sich die Distanzierungshöhe des Spatels im Vergleich zur Distanzierungsschiene größer. Durch Erweiterung der Distanzierungshöhe könnte möglicherweise eine zusätzliche Reduktion der Gaumendosis erreicht werden.

In zahlreichen Studien konnte das Auftreten einer Mukositis dokumentiert werden. Meist tritt sie nach Erreichen einer kumulativen Dosis von 32 Gy oder einer maximalen Dosis von 39 Gy auf (Narayan, 2008; Epstein, 2012; Rubenstein, 2004; Etling, 2007). In dieser Studie zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Dosisbelastung der Mukosa bei V 30 und V 50 bei Mundbodenkarzinomen. Geringste Dosiswerte werden bei Einsatz eines Spatels erreicht. Distanzierungsschiene und fehlender Einsatz eines Mundapplikators unterscheiden sich in ihren Dosiswerten nur marginal. Die mittleren Dosiswerte auf die Mukosa lagen in Bezug auf den Spatel bei 59,81 Gy, weit über der Grenze für das Auftreten einer Mukositis. Weiterhin sind keine kausalen

Therapiekonzepte bei der Behandlung einer Mukositis vorhanden. Die Einlage eines oralen Mundapplikators ermöglicht einen ersten Schritt zur Reduktion der Dosisexposition der Mukositis.

Dysphagische Beschwerden treten im Zusammenhang mit der höhergradigen oralen Mukositis regelmäßig auf. Mittlere kumulativen Dosen zwischen 45- 60 Gy auf den M. constrictor pharyngis superior, den supraglottischen- und glottischen Larynx gelten als Risikobereich für die Dysphagieentstehung. Vergleichbare Angaben berichten auch Langendijk, die eine signifikante Reduktion von Dysphagie und Aspiration bei mittleren Dosen unterhalb von 60 Gy beschreiben (Eisbruch, 2011; Langendijk, 2009). Eine Dosisreduktion von Dysphagie- assoziierten- Risikoorganen ergibt sich bei Anwendung eines dieser Mundapplikatoren nicht. Die zu den Dysphagie- assoziierten- Risikoorganen gehörigen Muskeln zeigen im Vergleich eine stark divergente mittlere Dosisexposition. Mit 60 Gy erzielen die Mukosa und der Zungengrund eine um 20 – 30 Gy höhere Dosisbelastung als der MC und EIM. Eisbruch et al. zeigten, dass insbesondere die mittlere kumulative Dosis auf den MCP und den glottischen und supraglottischen Larynx das Risiko von Dysphagie- und Aspiration erhöhen. Im Rahmen des ersten zeitlichen Abschnittes des Schluckvorganges ist das Zusammenspiel von Gaumen, Nasopharynx und Mukosa entscheidend. Bei Einlage eines Mundapplikators zeigt sich eine signifikante Reduktion der Dosisexposition der oralen Mukosa bei V 30 und V 50. Zusätzlich fallen Dosiswerte des Gaumens bei Anwendung eines Mundapplikators geringer aus. In Zusammenschau ist durch die Einlage eines Mundapplikators eine Reduktion der Dosisexposition auf relevante Muskulaturen des Schluckvorganges gegeben. In Hinblick zur Vermeidung von Dysphagien und Aspirationen erscheint die Anwendung oraler Mundapplikatoren sinnvoll.

4.2. Belastung von Risikostrukturen bei weiteren Kopf- Hals- Tumoren (Tonsille-, Zungengrund-, Hypopharynxkarzinom)

4.2.1. Tonsille

Auf Grundlage der erhobenen Daten ergab sich kein signifikanter Vorteil zur Schonung von MuDaRs beim Zielvolumen des Tonsillenkarzinoms durch den Einsatz einer oralen Distanzierung. 90 % der an einem Tonsillenkarzinom bestrahlten Patienten leiden unter Dysphagie (Al-Mamganie A, 2013). Bei zusätzlicher Xerostomie erhöht sich das Risiko für eine längerfristig bestehende Dysphagie signifikant (Teguh, 2008). Nachvollziehbar ist dieses hohe Risiko anhand der in dieser Studie erhobenen Daten. In Bezug auf die einzelnen Dysphagie- relevanten Strukturen ergaben sich besonders hohe Dosiswerte auf Gaumen, Zungengrund und MCP von 54– 60 Gy. Zusätzlich ist aufgrund der

Tumorlage, wie in diese Studie dargelegt, teilweise eine beidseitige Schonung der Parotiden nicht möglich mit resultierender Gefahr der Xerostomie Entwicklung. Diese Daten sprechen für ein besonders hohes Risiko für das Auftreten von akuten und Langzeitnebenwirkungen mit konsekutiver Einschränkung der Lebensqualität.

4.2.2. Zungenrund

Mittlere Dosiswerte der Risikoorgane zeigen sich für das Zielvolumen „Zungenrund“ mit denen des Mundbodens vergleichbar (mit/ ohne orale Distanzierungen). Im Unterschied zum Mundbodenkarzinom zeigt sich eine um mehr als 10 Gy niedrigere Dosisbelastung auf den Gaumen. Ein Vorteil bei Verwendung eines Mundapplikators im Gegensatz zur fehlenden Distanzierung zeigt sich auf Grundlage der Dosiskalkulation im Vergleich nicht. Bei der Bestrahlung des Mundbodenkarzinoms ist ein Einsatz einer oralen Distanzierung Standard. Zu überlegen ist, dass bei vergleichbarer Dosisbelastung auf Mukositis- und Dysphagie-relevanter- Strukturen von Zungenrund und Mundbodenkarzinomen, ein Einsatz von Mundapplikatoren von Nutzen wäre.

4.2.3. Hypopharynx

Das Zielvolumen umschließt sowohl den Larynx als auch die Stimmbänder, sodass eine Schonung nicht möglich ist mit konsekutiv hohen Dosiswerten. Durch die anatomische Lage ergeben sich hohe Dosiswerte für Dysphagie- assoziierte- Risikoorgane mit den Dosishöchstwerten auf den MC, EIM, CE und ZG. Mukosa und Gaumen erfahren im Vergleich eine geringere Dosisbelastung. Eine Reduktion durch Einsatz eines Mundapplikators kann nicht gezeigt werden.

4.3. Dosis Unterschied bezgl. Primär Tumorlokalisierung auf Risikostrukturen

Angesichts unterschiedlicher Lokalisation und Konturierungen von Primärzielvolumen bei Kopf- Hals-Tumoren ergeben sich unterschiedliche Dosisbelastungen in Bezug auf Mukositis- und Dysphagie-relevanter- Risikostrukturen. Auf Basis standardisierter Zielvolumina und einheitlicher Dosisbelastungen zeigte sich das Risiko einer höhergradigen Mukositis im Vergleich von Mundboden- zu Hypopharynxkarzinomen ca. um das Fünffache erhöht. Dosisexposition der Zielvolumina von Mundboden-, Zungengrund- und Tonsillen verhalten sich untereinander nur geringfügig divergent. Eine im Vergleich deutlich reduzierte Dosisbelastung der oralen Mukosa wurde für die Lokalisation Hypopharynx ermittelt. Dosisbelastungen des Larynx und Stimmbänder sind aufgrund der Notwendigkeit des Einschlusses in das Zielvolumen entsprechend hoch (Larynx [MB] 29 Gy vs. Larynx [HP] 60 Gy), sodass für diese Primärtumorlokalisierung ein reduziertes Mukositis- Risiko auf Grundlage dieses Datensatzes ermittelt wurde, aber im Gegensatz ein deutlich erhöhtes Dysphagie- Risiko besteht.

4.4. NTCP Mukosa

In einer Literaturrecherche von Trotti et. al, in der 33 klinisch randomisierte Studien (n= 6181) eingeschlossen wurden, wird die Häufigkeit einer Grad drei bis vier Mukositis bei 34% der Patienten aufgelistet (konventionelle Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von durchschnittlich 67 Gy), (Trotti A., 2003). Eine separate Auflistung der Häufigkeit bei den jeweiligen Kopf- Hals- Tumoren (Mundhöhlen-, Oropharynx-, Nasopharynx-, Hypopharynx- und Nasopharynxkarzinome) wurde nicht vorgenommen. Die Datenlage dieser Studie ergab einen NTCP Wert von 30 % für das Mundbodenkarzinom, vergleichbar mit den Werten von Trotti et. al. Durch das Einbringen einer oralen Distanzierung kann in der Berechnung der NTCP-Wahrscheinlichkeit keine Reduktion erreicht werden.

Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer höhergradigen Mukositis ist im Vergleich zur Primärtumorlokalisierung beim Mundbodenkarzinom am höchsten. An zweiter Stelle steht das Zungengrundkarzinom mit einer rund 22 % Wahrscheinlichkeit. Mit einer 20 % Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mukositis liegt die Bestrahlung eines Tonsillenkarzinom geringgradige darunter. Eine um das 5- fach reduzierte Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer Mukositis ergibt sich im Vergleich der Bestrahlungspläne für das Hypopharynxkarzinom vs. Mundbodenkarzinom. Lokalisationsabhängig ergeben sich auf Grundlage dieser Studie deutliche Unterschiede für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mukositis, was in der Evaluation zur Akuttoxizität hilfreich sein könnte.

4.5. Limitation der Studie unter Betrachtung der Methoden und der aktuellen Datenlage

4.5.1. Patientenkollektiv und Studienaufbau

In die Studie eingeschlossen wurde ein Kollektiv von 10 Patienten, die jeweils drei Planungs-CT's erhielten. Daran erfolgte die Konturierung der Zielvolumina, sowie der OAR und der MuDaRs. Der ICRU- Report sowie das RTOG- Protokoll legen die Richtlinien der IMRT- Bestrahlung und die Schonung fest. Wie im ICRU- Report beschrieben, muss man sich verdeutlichen, dass die CT Aufnahmen eine zu optimale Darstellung wiedergibt. Aufgebaut wurde diese Studie anhand einer einmalig erhobenen Lage des Spatels im Rahmen des Planungs-CT's. Dabei zeigt sich ein optimales Einbringen des Spatels mit einer fast bis zum Gaumensegel reichende Lage. Führt man sich die Schweregradeinteilung der CTCAE vor Augen, ist bei schwerer Mukositis diese optimale enorale Lage im weiteren Bestrahlungsverlauf nicht mehr möglich. Vor diesem Hintergrund ist die signifikante Dosisreduktion auf die Mukosa bei Verwendung eines Spatels neu zu evaluieren und die tendenziell reduzierten Dosiswerte auf den Gaumen.

4.5.2. Konturierung der Mukosa

Im Zuge der Weiterentwicklung der Bestrahlungstechnik zeigt sich am Beispiel der Xerostomie, dass deren Vermeidung durch adäquate Schonung der Parotiden möglich und praktikabel ist. Richtlinien sind festgelegt (QUANTEC), sodass die Schonung der Parotiden etabliert ist und zu einem erheblichen Zugewinn der Lebensqualität führt. In Hinblick auf die Entstehung von Mukositis und Dysphagie sind weder Richtlinien zur Konturierung noch zur Schonung etabliert. Sanguineti et al. zeigten, dass eine IMRT- Bestrahlung eine Dosisreduktion auf die für den Schluckvorgang relevante Strukturen ermöglicht (Sanguineti G, 2006).

Bei Christianen et al. wurde auf Grundlage einer Literaturrecherche eine CT- basierte Konturierungsvorgabe für die für den Schluckvorgang relevanten Strukturen erarbeitet (SWOARS). Mithilfe dieser erfolgte die Konturierung der Risikoorgane bei dieser Studie. Allerdings wurde bei Christianen et al. nur die für den Schluckvorgang relevanten Strukturen berücksichtigt, der harte Gaumen und die orale Mukosa wurden nicht miteingeschlossen. Für den Beginn des Schluckvorganges ist der Verschluss des Nasopharynx durch das Gaumensegel bedeutend. Im Rahmen dieser Studie wurden zum einen die Vorgaben von Christianen et al. berücksichtigt, sowie

zusätzlich harter und weicher Gaumen und die Mukosa der Mundhöhle konturiert. Nach wie vor gibt es keine einheitliche Vorgabe zur Konturierung dieser Risikoorgane. Problematisch stellt sich die Vergleichbarkeit der Dosiswerte auf Grundlage der DVH mit der aktuellen Studienlage dar, aufgrund aktuell nicht einheitlich bestehender Regeln für die Konturen der Risikoorgane.

4.6. Schlussfolgerung

Eine unterschiedliche Dosisexposition konnte in dieser Planungsstudie bei Verwendung eines Spatels vs. lockerer Mundöffnung vs. Distanzierungsschiene geführt werden. Dies zeigte sich in unterschiedlichen Dosisbelastungen der V 30 bei Tonsillen-, Zungengrund und Mundbodenkarzinomen. Zusätzlich ergab sich eine signifikante Dosisreduktion der V 50 bei Mundbodenkarzinomen. Bestrahlungen von Hypopharynxkarzinomen ergaben keine dosimetrischen Unterschiede. Im klinischen Alltag ist bei Bestrahlungen von Mundbodenkarzinomen der Einsatz eines Spatels Standard, dosimetrisch unterstützt in dieser Studie durch eine reduzierte mittlere Dosisbelastung des Gaumens.

Aufgrund bestehender interindividueller Unterschiede ist eine bessere enorale Lagestabilität bei Einsatz einer Distanzierungsschiene zu erwarten. In weiterführenden Studien müsste dies untersucht werden. Insbesondere bei Bestrahlungen von Zungengrund- und Tonsillenkarzinomen könnte diese reproduzierbare Lagerung eine gleichbleibende Schonung von Risikostrukturen gewährleisten bei gleichzeitig stabiler Dosisabdeckung im Zielvolumen.

5. Anhang Tabellen

Tabellen Anhang 1: PTV Tonsille

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min-Max	MW	SW	Min-Max	MW	SW	Min-Max
D max in Gy	55,92	± 0,76	54,63 – 56,88	56	± 0,51	55,19 - 56,99	55,78	± 0,87	54,79 - 57,74
D 95 in Gy	45,73	± 2,1	40,28 – 47,52	45,47	± 2,05	40,51 – 47,33	45,32	± 2,06	40,94 – 47,23
D 95 in %	91,46	± 4,2	80,56 – 95,04	90,93	± 4,09	81,02 – 94,66	90,64	± 4,11	81,88 – 94,46
D 90 in Gy	48,04	± 0,67	46,81 – 48,8	47,72	± 0,81	46,15 – 48,63	47,95	± 0,66	46,73 – 48,78
D 90 in %	96,09	± 1,33	93,62 – 97,6	95,43	± 1,62	92,3 – 97,26	95,91	± 1,33	93,46 – 97,56
D 5 in Gy	53,15	± 0,57	52,46 – 54,11	53,11	± 0,39	52,38 – 53,5	53,07	± 0,39	52,36 – 53,79
D 5 in %	106,29	± 1,15	104,92–108,22	106,21	± 0,79	104,76-107	106,14	± 0,78	104,72-107,58

Referenzpunkt	50,02	± 0,12		49,95	± 0,13		50,04	± 0,06	
---------------	-------	--------	--	-------	--------	--	-------	--------	--

D median in Gy	50,81	± 0,46	50,13 – 51,48	50,64	± 0,33	(50,15 – 51,04)	50,62	± 0,18	50,31 – 50,87
D mean in Gy	50,2	± 0,47	49,32 – 50,85	50,01	± 0,44	49,25 – 50,54	49,98	± 0,37	49,27 – 50,51

overdose ratio	0,84	± 0,05	0,79 – 0,95	0,85	± 0,06	0,76 – 0,97	0,85	± 0,04	0,79 – 0,92
underdose ratio	0,91	± 0,03	0,86 – 0,94	0,9	± 0,03	0,85 – 0,93	0,9	± 0,02	0,87 – 0,94
Konformitätsindex	0,76	± 0,03	0,72 – 0,82	0,76	± 0,04	0,70 – 0,82	0,77	± 0,03	0,72 – 0,82

Homogenitätsindex	0,15	± 0,05	0,11 – 0,26	0,15	± 0,05	0,11 – 0,25	0,15	± 0,04	0,11 – 0,24
-------------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	846,37	± 213,12	620,27- 1228,62	862,1	± 235,59	603,77 – 1296,95	893,58	± 258,43	601,92 – 1385,69
-----------------------------	--------	----------	--------------------	-------	----------	---------------------	--------	----------	---------------------

Tabellen Anhang 2: Boost Tonsille

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	min – max	MW	SW	min – max	MW	SW	min – max
D max in Gy	10,55	± 0,12	10,4 – 10,77	10,58	± 0,12	10,35 – 10,74	10,6	± 0,13	10,35 – 10,74
D 95 in Gy	9,35	± 0,27	8,8 – 9,68	8,63	± 1,9	3,37 – 9,55	9,4	± 0,16	9,12 – 9,62
D 90 in Gy	9,53	± 0,22	9,09 – 9,81	9,4	± 0,35	8,49 – 9,68	9,59	± 0,09	9,41 – 9,75
D 5 in Gy	10,3	± 0,08	10,2 – 10,43	10,29	± 0,11	10,09 – 10,43	10,29	± 0,09	10,19 – 10,5

Referenzpunkt	9,96	± 0,07		9,97	± 0,08		9,99	± 0,11	
---------------	------	--------	--	------	--------	--	------	--------	--

D median in Gy	9,99	± 0,05	9,92 – 10,07	9,97	± 0,09	9,78 – 10,05	9,99	± 0,06	9,89 – 10,13
D mean in Gy	9,92	± 0,07	9,84 – 10,04	9,81	± 0,23	9,29 – 10,00	9,92	± 0,05	9,81 – 9,99

overdose ratio	0,93	± 0,08	0,78 – 0,99	0,93	± 0,04	0,84 – 0,98	0,92	± 0,05	0,83 – 0,98
----------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

underdose ratio	0,89	± 0,07	0,76 – 0,98	0,88	± 0,05	0,80 – 0,96	0,92	± 0,04	0,86 – 0,97
Konformitätsindex	0,82	± 0,05	0,75 – 0,89	0,82	± 0,06	0,70 – 0,89	0,84	± 0,03	0,81 – 0,90

Homogenitätsindex	0,09	± 0,03	0,06 – 0,16	0,17	± 0,19	0,07 – 0,70	0,09	± 0,02	0,06 – 0,14
-------------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	111,16	± 31,02	69,71 – 157,25	122,54	± 43,18	73,11 – 204,14	– 125,47	± 41,22	70,05 – 185,84
-----------------------------	--------	---------	----------------	--------	---------	----------------	----------	---------	----------------

Tabellen Anhang 3: PTV Zungengrund

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max
D max in Gy	55,77	± 1,01	54,59 - 57,74	56,04	± 0,89	55,02 - 58,25	56,21	± 1,06	54,63 - 57,70
D 95 in Gy	45,99	± 2,51	39,88 - 48,06	45,82	± 2,01	40,67 - 47,34	45,31	± 2,25	41,37 - 47,82
D 95 in %	91,99	± 5,02	79,76 - 96,12	91,64	± 4,01	81,34 - 94,68	90,62	± 4,49	82,74 - 95,64
D 90 in Gy	48,4	± 0,68	46,86 - 49,18	48,15	± 0,57	46,83 - 48,79	47,82	± 0,83	46,85 - 48,99
D 90 in %	96,79	± 1,36	93,72 - 98,36	96,3	± 1,14	93,66 - 97,58	95,64	± 1,65	93,70 - 97,98
D 5 in Gy	53,12	± 0,37	52,33 - 53,62	53,23	± 0,6	52,56 - 54,69	53,31	± 0,51	52,63 - 54,04
D 5 in %	106,24	± 0,73	104,66 - 107,24	106,46	± 1,2	105,12 - 109,38	106,61	± 1,02	105,26 - 108,8

Referenzpunkt	50,01	± 0,12		50,01	± 0,05		49,99	± 0,05	
---------------	-------	--------	--	-------	--------	--	-------	--------	--

D median in Gy	50,86	± 0,28	50,47 - 51,33	50,79	± 0,27	50,48 - 51,45	50,74	± 0,22	50,41 - 50,99
D mean in Gy	50,3	± 0,45	49,24 - 50,80	50,22	± 0,47	49,33 - 51,08	50,09	± 0,5	49,15 - 50,72

overdose ratio	0,82	± 0,03	0,77 - 0,87	0,84	± 0,05	0,78 - 0,93	0,87	± 0,07	0,76 - 0,99
underdose ratio	0,92	± 0,02	0,87 - 0,95	0,91	± 0,02	0,87 - 0,94	0,9	± 0,04	0,84 - 0,95
Konformitätsindex	0,75	± 0,02	0,71 - 0,79	0,77	± 0,04	0,72 - 0,84	0,78	± 0,04	0,72 - 0,85

Homogenitätsindex	0,14	± 0,05	0,10 - 0,26	0,15	± 0,04	0,10 - 0,25	0,16	± 0,05	0,10 - 0,23
-------------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	779,92	± 214,39	529,49 - 1176,80	805,404	± 247,15	555,26 - 1309,84	822,94	± 265,56	496,62 - 1384,99
-----------------------------	--------	----------	------------------	---------	----------	------------------	--------	----------	------------------

Tabellen Anhang 4: Boost Zungengrund

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max
D max in Gy	10,44	± 0,22	10,09 - 10,70	10,51	± 0,17	10,19 - 10,70	10,52	± 0,17	10,18 - 10,73
D 95 in Gy	9,45	± 0,13	9,20 - 9,66	9,4	± 0,25	8,76 - 9,60	9,34	± 0,23	9,06 - 9,72
D 90 in Gy	9,59	± 0,10	9,39 - 9,76	9,6	± 0,12	9,38 - 9,73	9,53	± 0,16	9,26 - 9,83
D 5 in Gy	10,22	± 0,14	10,00 - 10,38	10,27	± 0,11	10,09 - 10,42	10,25	± 0,1	10,04 - 10,41

Referenzpunkt	10	± 0,06		9,98	± 0,05		10	± 0,05	
---------------	----	--------	--	------	--------	--	----	--------	--

D median in Gy	9,96	± 0,1	9,75 - 10,06	10	± 0,07	9,91 - 10,12	9,94	± 0,07	9,84 - 10,06
D mean in Gy	9,93	± 0,11	9,71 - 10,11	9,92	± 0,11	9,69 - 10,05	9,87	± 0,09	9,73 - 10,01

overdose ratio	0,96	± 0,04	0,88 - 1,00	0,94	± 0,04	0,87 - 0,99	0,94	± 0,07	0,76 - 0,99
underdose ratio	0,91	± 0,04	0,82 - 0,96	0,91	± 0,05	0,83 - 0,97	0,89	± 0,06	0,77 - 0,98
Konformitätsindex	0,87	± 0,04	0,81 - 0,93	0,86	± 0,05	0,75 - 0,92	0,83	± 0,06	0,74 - 0,93

Homogenitätsindex	0,08	± 0,02	0,05 - 0,11	0,09	± 0,02	0,06 - 0,13	0,09	± 0,03	0,05 - 0,14
-------------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	139,48	± 52,54	79,86 - 240,09	140,59	± 63,57	86,07 - 304,44	150,02	± 74,29	89,20 - 347,78
-----------------------------	--------	---------	----------------	--------	---------	----------------	--------	---------	----------------

Tabellen Anhang 5: PTV Mundboden

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max
D max in Gy	55,94	± 1,05	54,11 - 58,21	56,23	± 0,53	55,26 - 57,06	55,83	± 0,62	54,71 - 56,80
D 95 in Gy	45,15	± 2,17	40,38 - 47,74	44,24	± 3,25	35,86 - 46,42	45,33	± 2,14	41,53 - 47,77
D 95 in %	90,29	± 4,34	80,76 - 95,48	88,47	± 6,50	71,72 - 92,84	90,66	± 4,29	83,06 - 95,54
D 90 in Gy	47,82	± 0,67	46,79 - 48,72	47,54	± 0,82	45,83 - 48,34	48,09	± 0,65	47,02 - 49,07
D 90 in %	95,64	± 1,34	93,58 - 97,44	95,09	± 1,63	91,66 - 96,68	96,19	± 1,30	94,04 - 98,14
D 5 in Gy	53,06	± 0,42	52,39 - 53,58	53,18	± 0,43	52,58 - 53,86	53,06	± 0,28	52,62 - 53,34
D 5 in %	106,12	± 0,85	104,78 - 107,16	106,36	± 0,85	105,16 - 107,72	106,12	± 0,56	105,24 - 106,68

Referenzpunkt	49,67	± 0,08		49,96	± 0,09		49,99	± 0,1	
---------------	-------	--------	--	-------	--------	--	-------	-------	--

D median in Gy	50,63	± 0,31	50,16 - 51,00	50,67	± 0,41	49,76 - 51,10	50,76	± 0,23	50,44 - 51,12
D mean in Gy	50,01	± 0,40	49,29 - 50,52	49,79	± 0,62	48,97 - 50,47	50,08	± 0,48	49,33 - 50,82

overdose ratio	0,85	± 0,05	0,80 - 0,98	0,86	± 0,06	0,78 - 0,99	0,84	± 0,04	0,77 - 0,89
underdose ratio	0,9	± 0,03	0,83 - 0,95	0,89	± 0,03	0,83 - 0,92	0,91	± 0,02	0,88 - 0,95
Konformitätsindex	0,76	± 0,03	0,72 - 0,81	0,76	± 0,04	0,69 - 0,83	0,76	± 0,03	0,71 - 0,81

Homogenitätsindex	0,16	± 0,05	0,09 - 0,25	0,18	± 0,06	0,13 - 0,35	0,15	± 0,04	0,10 - 0,23
-------------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	874,25	± 242,98	593,06 - 1322,46	899,27	± 262,06	639,19 - 1417,21	922,9	± 299,66	578,81 - 1551,00
-----------------------------	--------	----------	------------------	--------	----------	------------------	-------	----------	------------------

Tabellen Anhang 6: Boost Mundboden

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max
D max in Gy	10,59	± 0,20	10,17 - 10,88	10,59	± 0,18	10,21 - 10,81	10,61	± 0,09	10,44 - 10,74
D 95 in Gy	9,04	± 0,36	8,25 - 9,39	8,51	± 0,96	6,01 - 9,46	8,99	± 0,45	8,25 - 9,51
D 90 in Gy	9,4	± 0,2	9,05 - 9,65	9,3	± 2,8	8,67 - 9,63	9,33	± 0,26	8,91 - 9,64
D 5 in Gy	10,3	± 0,16	9,96 - 10,58	10,27	± 0,11	10,02 - 10,41	10,3	± 0,04	10,22 - 10,37

Referenzpunkt	10	± 0,08		9,99	± 0,06		9,97	± 0,06	
---------------	----	--------	--	------	--------	--	------	--------	--

D median in Gy	9,97	± 0,14	9,77 - 10,23	9,94	± 0,09	9,75 - 10,03	9,96	± 0,05	9,90 - 10,05
D mean in Gy	9,85	± 0,18	9,49 - 10,14	9,7	± 0,18	9,39 - 9,95	9,83	± 0,12	9,57 - 9,96

overdose ratio	0,96	± 0,04	0,90 - 1,00	0,96	± 0,03	0,88 - 0,99	0,96	± 0,03	0,89 - 0,99
underdose ratio	0,85	± 0,06	0,75 - 0,92	0,86	± 0,06	0,74 - 0,95	0,85	± 0,06	0,74 - 0,92
Konformitätsindex	0,82	± 0,05	0,75 - 0,89	0,83	± 0,05	0,73 - 0,92	0,81	± 0,05	0,73 - 0,89

Homogenitätsindex	0,13	± 0,03	0,09 - 0,18	0,18	± 0,1	0,08 - 0,44	0,13	± 0,05	0,08 - 0,21
-------------------	------	--------	-------------	------	-------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	260,51	± 76,81	158,49 - 406,91	260,49	± 97,76	127,95 - 433,65	285,64	± 128,18	141,78 - 523,52
-----------------------------	--------	---------	-----------------	--------	---------	-----------------	--------	----------	-----------------

Tabellen Anhang 7: PTV Hypopharynx

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max
D max in Gy	55,17	± 0,71	54,02 - 56,20	55,11	± 1,1	53,96 - 57,63	55,71	± 0,60	54,91 - 56,98
D 95 in Gy	46,08	± 1,93	42,07 - 47,82	46,19	± 1,81	41,86 - 48,37	45,61	± 1,90	42,48 - 48,30
D 95 in %	92,16	± 3,87	84,14 - 95,64	92,37	± 3,62	83,72 - 96,74	91,21	± 3,81	84,96 - 96,60
D 90 in Gy	48,26	± 0,66	47,03 - 49,27	48,13	± 0,76	47,01 - 49,36	48,16	± 0,70	47,39 - 49,28
D 90 in %	96,53	± 1,33	94,06 - 98,54	96,26	± 1,52	94,02 - 98,72	96,32	± 1,41	94,78 - 98,56
D 5 in Gy	52,84	± 0,60	51,91 - 53,78	52,75	± 0,66	52,17 - 54,22	53,22	± 0,36	52,79 - 53,72
D 5 in %	105,67	± 1,20	103,82 - 107,56	105,5	± 1,32	104,34 - 108,44	106,45	± 0,72	105,58 - 107,44

Referenzpunkt	50	± 0,06		50,03	± 0,07		49,98	± 0,06	
---------------	----	--------	--	-------	--------	--	-------	--------	--

D median in Gy	50,71	± 0,68	49,74 - 51,58	50,56	± 0,49	50,03 - 51,37	50,97	± 0,36	50,53 - 51,38
D mean in Gy	50,1	± 0,60	49,27 - 50,95	50,01	± 0,69	48,92 - 51,30	50,18	± 0,62	49,36 - 51,21

overdose ratio	0,91	± 0,07	0,85 - 0,94	0,9	± 0,03	0,83 - 0,93	0,89	± 0,04	0,83 - 0,95
underdose ratio	0,92	± 0,03	0,86 - 0,95	0,91	± 0,03	0,87 - 0,96	0,91	± 0,03	0,88 - 0,96
Konformitätsindex	0,84	± 0,07	0,77 - 0,86	0,82	± 0,03	0,79 - 0,85	0,81	± 0,25	0,77 - 0,85

Homogenitätsindex	0,13	± 0,04	0,09 - 0,21	0,13	± 0,03	0,10 - 0,21	0,15	± 0,04	0,11 - 0,20
-------------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------	------	--------	-------------

Volumen in ccm ³	860,69	± 209,05	660,34 - 1146,94	860,85	± 230,81	624,44 - 1284,57	878,97	± 244,81	618,00 - 1297,12
-----------------------------	--------	----------	------------------	--------	----------	------------------	--------	----------	------------------

Tabellen Anhang 8: Boost Hypopharynx

	OS			SP			DZ		
	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max	MW	SW	Min - Max
D max in Gy	10,64	± 0,16	10,38 - 10,88	10,65	± 0,17	10,39 - 10,86	10,6	± 0,09	10,41 - 10,72
D 95 in Gy	9,4	± 0,12	9,12 - 9,51	9,42	± 0,11	9,14 - 9,54	9,38	± 0,19	9,04 - 9,64

D 90 in Gy	9,6	±0,04	9,52 - 9,65	9,62	± 0,06	9,52 - 9,71	9,55	±0,11	9,42 - 9,73
D 5 in Gy	10,29	± 0,12	10,07 - 10,49	10,33	± 0,10	10,16 - 10,46	10,33	± 0,08	10,18 - 10,42

Referenzpunkt	10,02	± 0,06		10,02	± 0,04		9,98	±0,07	
---------------	-------	--------	--	-------	--------	--	------	-------	--

D median in Gy	10,01	±0,07	9,85 - 10,11	10,03	± 0,04	9,94 - 10,08	10,01	±0,11	9,83 - 10,13
D mean in Gy	9,91	± 0,08	9,76 - 9,97	9,92	± 0,05	9,84 - 10,00	9,87	± 0,13	9,64 - 10,00

overdose ratio	0,96	±0,04	0,86 - 0,99	0,96	± 0,03	0,88 - 0,99	0,95	±0,05	0,85 - 0,98
underdose ratio	0,91	±0,02	0,87 - 0,95	0,91	±0,02	0,86 - 0,95	0,9	±0,04	0,84 - 0,96
Konformitätsindex	0,88	± 0,03	0,80 - 0,90	0,88	± 0,03	0,81 - 0,92	0,86	± 0,05	0,76 - 0,92

Homogenitätsindex	0,09	± 0,02	0,06 - 0,12	0,09	±0,02	0,07 - 0,13	0,09	±0,01	0,07 - 0,12
-------------------	------	--------	-------------	------	-------	-------------	------	-------	-------------

Volumen in ccm ³	229,22	±79,75	128,93 - 392,35	233,97	± 86,55	120,42 - 403,02	240,89	± 88,65	109,60 - 415,45
-----------------------------	--------	--------	-----------------	--------	---------	-----------------	--------	---------	-----------------

Tabellen Anhang 9: Summationspläne

Zielgebiet		OS		SP		DZ	
		MW	Min-Max	MW	Min-Max	MW	Min-Max

Tonsille	D max in Gy	64,95	63,93 - 66,40	65,01	63,66 - 66,25	64,98	63,98 - 66,16
	Referenzpunkt	59,98		59,96		60,02	
Zungengrund	D max in Gy	64,71	63,39 - 65,90	65,25	63,46 - 66,68	65,48	64,53 - 66,60
	Referenzpunkt	60,01		59,97		60,02	
Mundboden	D max in Gy	65,48	64,21 - 66,42	65,31	63,50 - 67,07	65,34	63,78 - 66,66
	Referenzpunkt	59,99		59,95		60,02	
Hypopharynx	D max in Gy	64,78	63,58 - 66,15	64,56	63,49 - 65,76	65,28	64,32 - 66,52
	Referenzpunkt	60,03		60,06		60	

Tabelle Anhang 10: OAR Tonsille

Risikoorgane		OS		SP		DZ	
		MW	Min-Max	MW	Min-Max	MW	Min-Max

Parotis links	D mean in Gy	28,96	24,87 - 41,32	28,29	22,80 - 41,88	30,04	22,35 - 41,92
	V20 < 60% in Gy	21,66	18,21 - 40,17	20,75	14,09 - 40,34	21,82	15,98 - 39,47

Parotis rechts	D mean in Gy	23,79	21,03 - 26,96	25,02	21,43 - 27,14	24,17	21,93 - 26,42
	V20 < 60% in Gy	17,61	14,16 - 21,34	18,01	16,91 - 19,97	17,65	14,16 - 19,33

Spinalkanal	D max in Gy	36,98	34,45 - 40,22	37,22	33,46 - 41,68	37,95	35,63 - 40,77
-------------	-------------	-------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Stimmbänder	D max in Gy	25,24	22,06 - 32,04	24,87	21,98 - 28,22	24,71	22,40 - 27,17
-------------	-------------	-------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Larynx	D max in Gy	50,06	44,64 - 54,96	48,81	45,08 - 52,73	49,27	47,40 - 52,67
	D mean in Gy	29,78	25,88 - 32,16	28,77	25,98 - 33,56	29,3	26,84 - 31,81
	V 50 < 27% in Gy	34,57	29,36 - 37,28	33,41	29,42 - 40,04	33,77	30,86 - 37,46
	V 50 in %	0,59	0,00 - 2,40	0,21	0,00 - 1,69	0,17	0,00 - 1,56
	Volumen in ccm ³	44,3	22,91 - 67,45	41,6	18,41 - 64,73	36,62	19,16 - 60,29

Tabelle Anhang 11: OAR Zungengrund

Risikoor-gane							
	OS		SP		DZ		
	MW	Min - Max	MW	Min - Max	MW	Min - Max	

Parotis links	D mean in Gy	24,54	22,73 - 30,13	24,71	20,30 - 29,65	25,81	20,63 - 32,44
	V 20 < 60% in Gy	16,06	13,13 - 19,56	16,44	13,39 - 20,75	17,44	12,60 - 23,19

Parotis rechts	D mean in Gy	22,72	14,41 - 25,77	23,85	17,94 - 28,13	23,84	17,48 - 28,25
	V 20 < 60% in Gy	15,36	5,16 - 18,67	16,36	6,78 - 21,90	16,27	4,50 - 22,47

Spinalkanal	D max in Gy	36,72	33,89 - 41,49	36,77	33,68 - 40,52	38,45	35,30 - 41,31
-------------	-------------	-------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Stimmbänder	D max in Gy	25,01	21,53 - 27,27	24,86	21,54 - 27,55	25,3	22,47 - 29,48
-------------	-------------	-------	---------------	-------	---------------	------	---------------

Larynx	D max in Gy	50,93	44,54 - 56,17	50,26	44,89 - 54,47	50,35	46,98 - 55,55
	D mean in Gy	29,66	26,11 - 32,03	29,04	25,39 - 32,06	29,91	26,96 - 33,92
	V 50 < 27% in Gy	34,57	29,87 - 37,27	33,74	28,28 - 38,15	34,43	31,03 - 37,54
	V 50 in % in Gy	0,85	0,00 - 4,95	0,71	0,00 - 5,78	0,39	0,00 - 1,82
	Volumen in ccm ³	44,3	22,91 - 67,45	41,6	18,41 - 64,73	36,62	19,16 - 60,29

Tabelle Anhang 12: OAR Mundboden

Risikoor-gane							
	OS		SP		DZ		
	MW	Min - Max	MW	Min - Max	MW	Min - Max	

Parotis links	D mean in Gy	24,91	22,53 - 31,08	25,04	19,98 - 29,70	25,46	19,68 - 31,83
	V20 < 60% in Gy	17,41	15,34 - 20,51	17,02	10,70 - 20,20	16,28	11,63 - 21,57

Parotis rechts	D mean in Gy	23,51	18,50 - 30,65	23,86	18,75 - 27,24	23,6	18,57 - 26,81
	V20 < 60% in Gy	15,81	6,87 - 25,37	16,8	8,57 - 21,57	15,49	4,46 - 20,44

Spinalkanal	D max in Gy	37,03	34,80 - 40,04	37,42	33,96 - 41,16	38,13	35,63 - 41,09
-------------	-------------	-------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Stimmbänder	D max in Gy	25,35	20,19 - 28,39	25,53	22,83 - 27,70	25,45	22,70 - 29,31
-------------	-------------	-------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Larynx	D max in Gy	51,57	45,69 - 55,18	52,23	45,70 - 60,59	52,21	47,81 - 59,56
	D mean in Gy	29,35	21,04 - 34,68	29,37	24,58 - 33,10	30,51	26,30 - 34,04
	V 50 < 27% in Gy	34,04	24,70 - 40,55	33,7	27,10 - 37,58	35,35	29,87 - 41,06
	V 50 in % in Gy	0,78	0,00 - 2,56	0,74	0,00 - 3,93	1,19	0,00 - 8,23
	Volumen in ccm ³	44,3	22,91 - 67,45	41,6	18,41 - 64,73	36,62	19,16 - 60,29

Tabelle Anhang 13: OAR Hypopharynx

Risikoorgan							
	OS		SP		DZ		
	MW	Min - Max	MW	Min - Max	MW	Min - Max	

Parotis links	D mean in Gy	18,19	15,52 - 23,24	17,1	14,48 - 24,69	18,27	14,42 - 25,07
	V20 < 60% in Gy	9,42	3,47 - 14,53	7,38	2,96 - 13,78	7,9	3,50 - 13,50

Parotis rechts	D mean in Gy	16,6	13,20 - 18,85	16,3	13,73 - 18,38	17,2	14,58 - 20,43
	V20 < 60% in Gy	8,94	3,03 - 12,31	7,74	2,90 - 13,80	8,22	4,81 - 14,16

Spinalkanal	D max in Gy	34,5	31,47 - 37,38	34,13	32,32 - 35,79	35,47	32,05 - 37,88
-------------	-------------	------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Stimmbänder	D max in Gy	62,9	60,69 - 64,28	62,59	61,47 - 64,01	63,13	61,80 - 65,11
-------------	-------------	------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

Larynx	D max in Gy	63,71	61,18 - 64,78	63,57	62,40 - 64,60	64,42	63,02 - 66,17
	D mean in Gy	60,8	59,08 - 62,30	60,8	59,83 - 61,38	61,34	60,50 - 62,60
	V 50 < 27% in Gy	61,18	59,11 - 63,14	61,4	60,61 - 61,93	61,92	61,29 - 63,04
	V 50 in % in Gy	99,98	99,86 - 100	99,92	99,25 - 100	100	100 - 100
	Volumen in ccm ³	44,3	22,91 - 67,45	41,6	18,41 - 64,73	36,62	19,16 - 60,29

Tabellen Anhang 14: MuDaRs (D max in Gy)

		OS		SP		DZ	
		MW	Min - Max	MW	Min - Max	MW	Min - Max

T	MCP	D max in Gy	63,94	62,85 - 65,79	64,05	63,32 - 65,72	63,69	62,04 - 64,75
---	-----	-------------	-------	---------------	-------	---------------	-------	---------------

ZG	MCP	D max in Gy	63,73	62,40 - 65,05	64,22	62,28 - 65,60	64,31	63,03 - 65,45
MB	MCP	D max in Gy	64,24	62,12 - 65,94	64,19	62,24 - 65,73	63,98	62,52 - 66,04
HP	MCP	D max in Gy	62,82	61,04 - 64,91	63,08	62,04 - 61,73	63,51	62,40 - 61,49

T	MC	D max in Gy	41,68	33,91 - 49,08	42,61	36,51 - 48,72	44,02	38,87 - 49,41
ZG	MC	D max in Gy	40,72	32,98 - 48,89	42,6	37,56 - 47,31	43,96	37,70 - 49,41
MB	MC	D max in Gy	39,28	30,77 - 47,91	42	37,28 - 48,05	44,16	38,08 - 49,12
HP	MC	D max in Gy	62,22	60,97 - 63,84	61,98	60,25 - 63,87	62,4	61,25 - 63,62

T	EIM	D max in Gy	43,95	37,77 - 51,50	43,28	37,01 - 50,37	44,85	35,85 - 50,45
ZG	EIM	D max in Gy	43,02	35,53 - 51,63	43,42	38,76 - 51,61	43,65	36,36 - 50,51
MB	EIM	D max in Gy	42,8	35,99 - 51,36	43,59	40,09 - 51,77	44,85	35,32 - 50,76
HP	EIM	D max in Gy	61,11	59,70 - 63,12	61,19	59,62 - 62,18	61,88	60,34 - 63,19

T	CE	D max in Gy	52,42	50,39 - 55,29	52	48,90 - 55,52	52,06	50,06 - 53,92
ZG	CE	D max in Gy	52,52	50,78 - 54,37	52,68	50,47 - 55,69	52,56	48,05 - 55,92
MB	CE	D max in Gy	51,75	50,20 - 53,27	52,69	48,83 - 55,46	52,5	50,68 - 53,89
HP	CE	D max in Gy	60,36	56,32 - 63,07	60,95	56,52 - 62,98	61,76	59,53 - 64,04

T	ZG	D max in Gy	63,35	62,57 - 64,92	63,4	62,19 - 64,38	63,38	62,57 - 64,45
ZG	ZG	D max in Gy	63,63	62,97 - 64,44	64,02	63,32 - 64,83	64,47	62,81 - 66,18
MB	ZG	D max in Gy	63,79	62,37 - 64,78	63,92	63,18 - 65,53	63,85	62,33 - 65,13
HP	ZG	D max in Gy	61,41	52,74 - 64,76	62,15	58,45 - 63,44	62,69	60,80 - 63,82

T	Gaumen	D max in Gy	64,09	62,26 - 65,91	64,2	62,39 - 65,40	64,12	62,89 - 66,04
ZG	Gaumen	D max in Gy	63,45	55,29 - 65,58	63,68	55,92 - 66,68	63,85	57,60 - 66,38
MB	Gaumen	D max in Gy	64,33	58,79 - 66,40	64,01	55,42 - 67,07	63,36	58,23 - 65,48
HP	Gaumen	D max in Gy	53,66	40,66 - 60,08	44,7	22,95 - 54,61	46,88	9,87 - 59,74

T	Mukosa	D max in Gy	64,28	62,85 - 66,40	64	62,40 - 64,75	63,94	63,30 - 64,83
ZG	Mukosa	D max in Gy	64,18	63,39 - 64,88	64,68	63,39 - 66,39	65,05	63,84 - 66,35
MB	Mukosa	D max in Gy	64,96	63,90 - 65,98	65,01	63,26 - 67,07	64,78	63,77 - 65,35
HP	Mukosa	D max in Gy	58,09	53,19 - 62,68	58,25	53,62 - 63,05	59,39	54,66 - 63,53

Tabelle Anhang 15: MuDaRs Mundboden

Mukosa		OS		SP		DZ		
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	p Wert
	D mean in Gy	60,39	± 0,52	59,81	± 1,06	60,56	± 0,46	0,071
	V 30 in % (*; §)³	99,94	± 0,11	99,5	± 1,03	100	± 0	OS-SP: 0,04 (*), SP-DZ: 2,31 ⁻⁴ (§), DZ-OS: 0,03 (*)

	V 50 in % (*)	98,79	± 1,12	96,46	± 3,2	99,46	± 0,73	0,005 (*) (SP-OS, SP-DZ)
--	---------------	-------	--------	-------	-------	-------	--------	-----------------------------

		OS		SP		DZ		
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	p Wert
MCP	D mean in Gy	54,14	± 2,83	53,01	± 3,84	54,47	± 5,12	0,701
	V 30 in %	92,95	± 6,23	92,98	± 6,35	94,18	± 9,34	0,916
	V 50 in %	77,61	± 6,81	75,58	± 7,8	78,51	± 11,65	0,761

MC	D mean in Gy	30,29	± 4,67	31,58	± 2,57	34,33	± 3,84	0,069
	V 30 in %	55,55	± 38,99	61,3	± 22,52	81,09	± 28,44	0,169
	V 50 in %	0	± 0	0	± 0	0	± 0	

EIM	D mean in Gy	37,07	± 4,44	38,81	± 2,81	39,57	± 5,17	0,416
	V 30 in % ³	97,53	± 7,8	99,15	± 2,69	98,11	± 5,98	OS-SP: 1 SP-DZ: 1 DZ-OS: 1
	V 50 in % ³	2,84	± 8,74	2,22	± 7,03	0,36	± 1,15	OS-SP: 0,584 SP-DZ: 1 DZ-OS: 0,584

CE	D mean in Gy	43,31	± 2,54	45,13	± 2,44	44,7	± 2,87	0,284
	V 30 in % ³	96,34	± 4,27	98,99	± 2,43	97,97	± 3,22	OS-SP: 0,121 SP-DZ: 0,231 DZ-OS: 0,628
	V 50 in %	13	± 15,8	20,22	± 17,97	25,81	± 22,47	0,332

ZG	D mean in Gy	61,01	± 0,62	61,23	± 0,36	60,98	± 0,75	0,583
	V 30 in %	100	± 0	100	± 0	100	± 0	
	V 50 in %	100	± 0	99,99	± 0,04	100	± 0	

Gaumen	D mean in Gy	46,61	± 12,5	42,41	± 12,02	44,91	± 10,93	0,73
	V 30 in %	78,87	± 26,74	72,62	± 22,32	75,52	± 22,33	0,844
	V 50 in %	59,76	± 23,4	50,81	± 20,7	55,64	± 20,48	0,654

Tabellen Anhang 16: MuDaRs Tonsille

Mukosa		OS		SP		DZ		
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	p Wert
	D mean in Gy	51,72	± 1,91	50,8	± 3,68	53,43	± 2,64	0,129
	V 30 in % (*)	98,39	± 0,89	96,47	± 2,33	98,88	± 0,69	0,00289 (*)

								SP-OS; SP-DZ
	V 50 in %	62,84	± 8,96	59,55	± 18,47	71,65	± 11,04	0,134

		OS		SP		DZ		
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	p Wert
MCP	D mean in Gy	54,16	± 1,27	54,22	± 2,73	54,58	± 2,12	0,89
	V 30 in %	95,6	± 2,65	94,18	± 6,08	96,05	± 5,44	0,68
	V 50 in %	78,58	± 4,82	78,86	± 7,13	79,92	± 7,62	0,89

MC	D mean in Gy	31,82	± 4,32	31,8	± 2,69	33,37	± 3,17	0,51
	V 30 in %	62,93	± 30,25	63,19	± 24,59	77,08	± 26,06	0,42
	V 50 in %	0	± 0	0	± 0	0	± 0	

EIM	D mean in Gy	38,05	± 4,48	38,91	± 3,56	39,12	± 5,02	0,85
	V 30 in % ³	98,87	± 2,43	99,43	± 1,79	98,22	± 5,64	OS-SP: 0,584 SP-DZ: 1 DZ-OS: 0,67
	V 50 in % ³	1,99	± 6,29	0,1	± 0,32	0,07	± 0,24	OS-SP: 1 SP-DZ: 1 DZ-OS: 1

CE	D mean in Gy	43,7	± 2,24	45,22	± 2,12	43,83	± 4,45	0,495
	V 30 in % ³	96,28	± 4,76	99,2	± 2,19	97,65	± 3,93	OS-SP: 0,201 SP-DZ: 0,78 DZ-OS: 0,348
	V 50 in %	13,89	± 10,69	19,49	± 18,19	24,71	± 24,68	0,446

ZG	D mean in Gy	60,01	± 0,71	59,68	± 1,07	60,06	± 0,48	0,52
	V 30 in %	100	± 0	100	± 0	100	± 0	
	V 50 in %	99,97	± 0,1	99,96	± 0,09	99,98	± 0,08	OS-SP: 0,67 SP-DZ: 0,67 DZ-OS: 1

Gaumen	D mean in Gy	55,69	± 2,8	55,51	± 2,68	55,2	± 1,93	0,907
	V 30 in %	98,3	± 3,36	98,16	± 2,26	98,53	± 2,56	OS-SP: 0,349 SP-DZ: 0,51 DZ-OS: 0,606
	V 50 in %	81,71	± 10,45	80,87	± 9,49	78,35	± 7,97	0,707

(*): signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$)

(§): hochsignifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$)

Tabellen Anhang 17: MuDaRs Zungengrund

Mukosa		OS		SP		DZ		
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	p- Wert
	D mean in Gy	53,96	± 2,36	52,98	± 3,06	54,61	± 2,33	0,38
	V 30 in % (*)	97,85	± 2,14	96,65	± 2,13	99,01	± 0,97	DZ – SP: 0,026 (*)
	V 50 in %	71,59	± 9,67	67,87	± 12,87	72,81	± 10,38	0,56

		OS		SP		DZ		
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	p- Wert
MCP	D mean in Gy	53,83	± 3,31	51,71	± 8,73	54,3	± 4,86	0,603
	V 30 in %	92,55	± 6,27	92,89	± 6,23	94,75	± 9,5	0,781
	V 50 in %	76,45	± 6,96	76,16	± 8,45	76,47	± 9,87	0,996

MC	D mean in Gy	31,51	± 3,19	32	± 2,81	34,27	± 3,54	0,14
	V 30 in %	60,12	± 27,27	65,32	± 25,39	81,23	± 27,68	0,204
	V 50 in %	0	± 0	0	± 0	0	± 0	

EIM	D mean in Gy	37,94	± 4,61	38,29	± 3,54	38,82	± 4,51	0,898
	V 30 in %	99,72	± 0,89	99,09	± 2,1	98,65	± 4,27	OS-SP: 0,584 SP-DZ: 0,67 DZ-OS: 1
	V 50 in %	1,87	± 5,91	2,02	± 6,39	0,08	± 0,26	OS-SP: 1 SP-DZ: 1 DZ-OS: 1

CE	D mean in Gy	43,89	± 2,33	45,45	± 2,42	44,19	± 3,37	0,416
	V 30 in %	95,98	± 5,1	99,27	± 2,1	96,7	± 5,75	OS-SP: 0,172 SP-DZ: 0,451 DZ-OS: 0,71
	V 50 in %	18,73	± 15,68	24,67	± 19,77	22,01	± 19,10	0,769

ZG	D mean in Gy	61,01	± 0,38	61,06	± 0,56	60,49	± 2,37	0,622
	V 30 in %	100	± 0	100	± 0	100	± 0	
	V 50 in %	100	± 0	99,99	± 0,02	100	± 0	

Gaumen	D mean in Gy	44,03	± 12,17	43,17	± 13,18	43,03	± 11,01	0,98
	V 30 in %	73,01	± 24,16	73,06	± 25,13	72,4	± 22,65	0,998
	V 50 in %	55,2	± 23,07	50,37	± 23,35	51,98	± 20,97	0,43

Tabelle Anhang 18: MuDaRs Hypopharynx

		OS		SP		DZ		p – Wert
		MW	SW	MW	SW	MW	SW	
Mukosa	D mean in Gy	38,12	± 6,53	38,24	± 5,16	39,73	± 4,38	0,765
	V 30 in %	76,54	± 18,51	73,91	±13,96	77,42	± 13,25	0,87
	V 50 in %	21,52	± 10,89	22,51	±8,27	27,08	±10,28	0,419

MCP	D mean in Gy	51,73	± 2,56	49,51	±3,30	51,18	± 2,94	0,235
	V 30 in %	89,77	± 6,03	85,85	± 6,05	87,61	± 6,11	0,364
	V 50 in %	77,99	± 5,84	71,56	± 6,89	75,67	±5,52	0,076

MC	D mean in Gy	51,73	±2,56	49,51	±3,30	51,18	±2,94	0,156
	V 30 in %	100	± 0,00	100	± 0,00	100	± 0,00	
	V 50 in %	100	± 0,00	100	± 0,00	100	± 0,00	

EIM	D mean in Gy	59,57	±1,06	59,89	± 0,85	60,35	±0,91	0,198
	V 30 in %	100	± 0,00	100	± 0,00	100	± 0,00	
	V 50 in %	100	±0,00	100	±0,00	100	± 0,00	

CE	D mean in Gy	51,5	± 4,94	52,67	±4,22	52,87	± 4,92	0,784
	V 30 in % ³	95,53	±5,56	98,97	± 2,93	98,38	± 2,42	OS-SP: 0,267 SP-DZ: 0,394 DZ-OS: 0,467
	V 50 in %	64,7	±23,20	66,51	± 24,76	69,02	±28,51	0,93

ZG	D mean in Gy	56,36	± 2,63	56,03	± 2,61	56,24	±2,56	0,96
	V 30 in %	100	±0,00	100	±0,00	100	± 0,00	
	V 50 in %	90,47	± 13,11	90,96	± 11,95	92,39	± 9,32	0,929

Gaumen	D mean in Gy	21,01	± 11,12	12,59	± 8,71	15,56	± 8,32	0,144
	V 30 in %	30,35	± 23,56	13,83	± 17,43	18,38	± 18,20	0,179
	V 50 in %	12,24	±13,72	3,24	± 5,71	4,32	±5,82	0,076

Literaturverzeichnis

1. Al-Mamgani, Abraham; van Rooij, Peter; Verduijn, Gerda M.; Levendag, Peter C.: The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope* 123 (2013); 2: 386–393
2. American cancer society :
www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/understandingradiationtherapyaguideforpatientsandfamilies/understanding-radiation-therapy-radiation-to-head-and-neck (letzter Zugriff am 27.04.2014)
3. Anatomie Duale Reihe: Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engel. Thieme Verlag (2007), p 919
4. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2001); 51: 571–78
5. Bossi, Paolo; Numico, Gianmauro: Prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer treated with (chemo) radiation: report of an Italian survey. *Supportive Care in Cancer* (2014)
6. Burman, C.; Kutcher, G. J.; Emami, B.; Goitein, M.: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 21 (1991); 1: 123–135
7. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin Oncol* (2011) Nov 10; 29(32): 4294-301
8. Choa, Clifford K.S.: Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT; *Int. J. Rad. Oncology Biol. Phys.* (2002); 53, 5, pp 1174-1184
9. Christianen, Miranda E.M.C.; Langendijk, Johannes A.: Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology* 101 (2011); 3, 394–402
10. Chui C.S., Spirou S.V.: Inverse planning algorithms for external beam radiation therapy. *Med Dosimetry* (2001); 26: 189-197
11. Cox, James D.: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 31 (1995); 5: 1341–1346

12. Deutsche Krebsgesellschaft:
www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_kopf_hals_tumor_definition,108162.html (letzter Zugriff am 27.04.2014)
13. Dzierma Y., Nuesken F.G. Palm J., Licht N.P., Ruebe C.: planning study and dose measurements of intracranial stereotactic radiation surgery with flattening filter-free linac. *Practical Rad.Oncology* (2013)
14. Eisbruch, Avraham, Randall K. Ten Haken: Dose, Volume, and Function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys.* 45 (1999); 3: 577-587
15. Eisbruch, Avraham; Marsh, Lon H.; Wolf, Gregory T.: Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 59 (2004); 1: 28–42
16. Eisbruch, Avraham: Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 60 (2004); 5: 1425–1439
17. Eisbruch, Avraham: Chemo-IMRT of Oropharyngeal Cancer Aiming to Reduce Dysphagia: Swallowing Organs Late Complication Probabilities and Dosimetric Correlates. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 81 (2011); 3: e93
18. Elting, Linda.S.: Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head and neck malignancies. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* (2007); 68: 4, pp. 1110–1120
19. Emami, B.; Lyman, J.; Brown, A.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 21 (1991); 1: 109- 122
20. Epstein, Joel B.; Thariat, Juliette: Oral complications of cancer and cancer therapy. *A Cancer Journal for Clinicians* 62 (2012); 6: 400–422
21. Faiz M. Khan: *The Physics of Radiation Therapy*, 4. Ed.
22. Feng, F. Y.; Eisbruch, A.: Intensity-Modulated Chemoradiotherapy Aiming to Reduce Dysphagia in Patients with Oropharyngeal Cancer: Clinical and Functional Results. *Journal of Clinical Oncology* 28 (2010); 16: 2732–2738
23. Fowler, Jack F.; Harari, Paul M.; Leborgne, Felix; Leborgne, José H.: Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiotherapy and Oncology* 69 (2003); 2: 161–168
24. Fowler, Jack. F.: 21 years of Biologically Effective Dose. *British Journal of Radiology* 83 (2010); 991: 554–568

25. Freedman, Neal D.: Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *International Journal of Cancer* 122 (2008); 10: 2330–2336
26. Gillison ML, Koch WM, et al.: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* (2000); 92: 709-720
27. Grégoire, Vincent; Levendag, Peter; Ang, Kian K.: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology* 69 (2003); 3: 227–236
28. Gulliford, Sarah L.; Partridge, Mike; Sydes, Matthew R.: Parameters for the Lyman Kutcher Burman (LKB) model of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) for specific rectal complications observed in clinical practice. *Radiotherapy and Oncology* 102 (2012); 3: 347–351
29. Handbuch Phillips Medical Systems- Plan evaluation tools, p.38
30. Jensen, Kenneth: Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: Frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiotherapy and Oncology* 85 (2007); 1: 74–82
31. Journal of ICRU Report 83: Prescribing, Recording and Reporting Photo-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) (2010); 10
32. Kee, Dorothy M, Schubert, Mark M., Elting, Linda S., Sonis, ST; Epstein, JB: Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. Wiley InterScience (2007)
33. Kjaerheim K, Gaard M, Andersen A.: The role of alcohol, tobacco, and dietary factors in upper aerogastric tract cancers: a prospective study of 10,900 Norwegian men. *Cancer Causes Control*. (1998); 9(1):99-108
34. Kutcher, Gerald J.; Burman, C.: Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method gerald. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 16 (1989); 6: 1623–1630
35. Langendijk, Johannes A.; Doornaert, Patricia: A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 90 (2009); 2: 189–195
36. Lee, Nancy; Xia, Ping; Fischbein, Nancy J.: Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 57 (2003); 1: 49–60
37. Lee, Nancy; Puri, R., Blanco AI; Chao, KS Clifford: Intensity Modulated Radiation Therapy in Head and Neck Cancers: an update. Wiley InterScience (2005)
38. Leitlinien Mundhöhlenkarzinome Kurzversion: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Kurzversion_.pdf (Letzter Zugriff am 27.04.2014)

39. Levendag, Peter C.; Teguh, David N.: 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. *Radiotherapy and Oncology* 85 (2007); 1: 64–73
40. Luxton Gary, Paul j Keall: a new formal for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Physics in Medicine and Biology* 53 (2008): 23-26
41. Lyman, John T.; Wolbarst, Anthony B.: Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 13 (1987); 1: 103–9
42. Marks, Lawrence B.; Eisbruch, Avraham; Bentzen, Søren M.; Nam, Jiho; Deasy, Joseph O.: Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 76 (2010); 3: 10
43. Maurer, Julia: Dysphagia. *Strahlentherapie und Onkologie* 187 (2011); 11: 744–749
44. Melchior, P.: Implementierung eines individuellen intraoralen Mundapplikators (HIMA) in der Strahlentherapie von Kopf-Hals Karzinomen (2014)
45. Murphy, Barbara A.; Gilbert, Jill: Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiation: Assessment, Sequelae, and Rehabilitation. *Seminars in Radiation Oncology* 19 (2009); 1: 35–42
46. Narayan, Samir; Lehmann, Joerg; Coleman, Matthew A.; Vaughan, Andrew; Yang, Claus Chunli; Enepekides, Danny; Farwell: Prospective Evaluation to Establish a Dose Response for Clinical Oral Mucositis in Patients Undergoing Head-and-Neck Conformal Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 72 (2008); 3: 756–762.e4
47. National cancer Institute (NCI): oral complications:
www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page4
(letzter Zugriff am 27.04.2014)
48. National cancer institute (NCI): Head and Neck cancer:
www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional (letzter Zugriff am 27.04.2014)
49. National Cancer Institute NCI (2009) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. U.S. Department of Health and Human Service:
www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf (letzter Zugriff am 27.04.2014)
50. National comprehensive cancer network (NCCN): clinical practice guidelines in oncology:
http://www.hno-onkologie.de/NCCN_Leitlinien_head-and-neck_2012.pdf (letzter Zugriff am 27.04.2014)

51. Negri, Eva; Boffetta, Paolo; Berthiller, Julien: Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *International Journal of Cancer* 124 (2009); 2: 394–401
52. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg.* (2000); 93(Suppl 3): 219-222
53. Perch, SJ; Matchtay, M., Markiewicz, DA; Kligerman, MM.: Decreased acute toxicity by using midline mucosa- sparing blocks during radiation therapy for carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and nasopharynx. In *Radiology* (1995); 197(3): 863-6 (Abstract)
54. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology; Eds. Halperin EC, Perez CA, Brady LW; Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 5th edition, pp 327,821,891,902,930,958
55. Peters, Lester J.: Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 26 (1993); 1: 3–11
56. Puri, Dev R.; Chou, William; Lee, Nancy: Intensity-Modulated Radiation Therapy in Head and Neck Cancers. *American Journal of Clinical Oncology* 28 (2005); 4: 415–423
57. Richtlinien zur Mukositis therapie (Multinational association of supportive care in cancer): www.mascc.org/mucositis-guidelines (letzter Zugriff am 27.04.2014)
58. Robert Koch Institut (RKI): Mundhöhlen und Rachen Karzinome: www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c00-14_mundhoehle_rachen.pdf;jsessionid=BC3ABE3D98F3FEEA6470A8505680CE64.2_cid372?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 27.04.2014)
59. Rubenstein, Edward B.; Peterson, Douglas E.; Schubert, Mark; Keefe, Dorothy; McGuire, Deborah; Epstein, Joel; Elting, Linda S.; Fox, Philip C.; Cooksley, Catherine; Sonis, Stephen T.: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100 (2004); 9: 2026–2046
60. Rubin P: The law and order of radiation sensitivity, absolute versus relative, in Veith et al: Radiation Tolerance of normal tissue, *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 23 (1989)
61. Russo, Gregory; Haddad, Robert: Radiation Treatment Breaks and Ulcerative Mucositis in Head and Neck Cancer. *The Oncologist* (2008); 13: 886-898
62. Sanguineti, Giuseppe; Enderson; Eugene J.; Parker, Brend: Is there a mucosa sparing benefit of IMRT of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* (2006); 66: 3, pp 931-938

63. Sapkota, Amir; Gajalakshmi, Vendhan: Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: A multicentric case–control study from India. *International Journal of Cancer* 121 (2007); 8: 1793–1798
64. Savvides Panayoitis: The Role of Chemotherapy in the Management of Patients with Head and Neck Cancer. In *Semin Plast Surg* (2010); 24: 137-147
65. Schlegel; J. Bille: *Medizinischer Physik Band 2* (2002)
66. Scully, C.; Sonis, S.; Diz, P. D.: Oral mucositis. In: *Oral Diseases* 12 (2006); 3: 229–241
67. Smith, Elaine M.; Rubenstein, Linda M.: Complex Etiology Underlies Risk and Survival in Head and Neck Cancer Human Papillomavirus, Tobacco, and Alcohol: A Case for Multifactor Disease. *Journal of Oncology* (2012); 23: 1–9
68. Strigari, Lidia; Arcangeli, Giorgio: Mathematical Model for Evaluating Incidence of acute rectal Toxicity during conventional or hyperfraktionated Radiotherapy Courses for Prostata Cancer. *Radiation Oncology Biology Physics* 73 (2009); 5: 1452-1468
69. Strigari, Lidia; Pedicini, Piernicola: A New Model for Predicting Acute Mucosal Toxicity in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy with Altered Schedules. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 83 (2012); 5: e697
70. Teguh, David N.; Levendag, Peter C.: Treatment Techniques and Site Considerations Regarding Dysphagia-Related Quality of Life in Cancer of the Oropharynx and Nasopharynx. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 72 (2008); 4: 1119–1127
71. The, S. Bin; Woo, Y Shiao; Butler, E. Brian: Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Promising Technology in Radiation Oncology. *The Oncologist* (1999); 4: 433-442
72. Trotti, Andy; Bellm, Lisa A.; Epstein, Joel B.: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 66 (2003); 3: 253–262
73. Uptodate: Überblick über Kopf- Hals- Tumore: www.uptodate.com/contents/overview-of-head-and-neck-cancer?sourve=search_result&search=kopf+hals+tumore&selectedTitle=1~150 (letzter Zugriff am 27.04.2014)
74. Van der Laan HP, Miranda EMC Christianen: the potential benefit of swallowing sparing intensity modulated radiotherapy to reduce swallowing dysfunction: An in silico planning comparative study. *Radiotherapy and Oncology* 103 (2012): 76-81
75. Weltgesundheitsorganisation (WHO): World cancer report 2008: S.: 331-337 (Chapter 5.1. Head and Neck Cancer): www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf (letzter Zugriff am 27.04.2014)
76. World Health Organization (1979) Handbook for reporting results of cancer treatment pp 15-22

Publikation

Daten zur Distanzierungsschiene wurden auf der DEGRO 2014 präsentiert:

2014 *Fleckenstein J., Melchior P., Dzierma Y., M.Haas, Notdurft F.P., Rube C.* (2014): Poster- und Vortragspräsentation auf der DEGRO: Vergleichende Planungsstudie zum Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Normalgewebsrisiko bei IMRT von Kopf- Hals- Karzinomen

Danksagung

Meinen Dank möchte ich Prof. Dr. Rube für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit der Forschung aussprechen.

Meinen herzlichsten Dank richte ich an Herrn Dr. med. Fleckenstein für die unermüdliche professionelle Hilfestellung in jeder Phase meiner Dissertation. Auch nachdem ich nicht mehr direkt vor Ort war, unterstützte er mich mit wertvollen Ratschlägen beim Formulieren um das Gelingen dieser Arbeit zu ermöglichen.

Insbesondere möchte ich Frau Dr. rer. nat. Y. Dzierma danken. Sie stand mir mit unendlicher Geduld zur Seite, führte mich in die physikalischen Aspekte dieser Arbeit ein und fand wertvolle Lösungsvorschläge, gerade bei Problemen der Datenauswertung. Im Weiteren fand sie die richtigen Worte um mir neue Motivation zu geben.

Bei der Ideengestaltung und Planung dieser Arbeit war Herr Dr. med. Melchior maßgeblich beteiligt. Hierfür möchte ich mich besonders bedanken. Mit ihm gestaltete sich die Zusammenarbeit produktiv um neue Impulse zu liefern.

Bedanken möchte ich mich beim gesamten Team der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie für die angenehme und stets hilfsbereite Arbeitsatmosphäre.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meiner Familie für den stetigen, seelischen, motivierenden Beistand und dass sie mir die Möglichkeit eröffneten, zu studieren und diese Dissertation zu verfassen.

Ohne die Hilfe meines Bruders wären insbesondere Formatierungsprobleme nicht zu lösen gewesen.

Bei meiner Freundin Evemarie Ames möchte ich mich bedanken, die mir gerade in den letzten Zügen unterstützend zur Seite stand, sodass ich die Arbeit zu Ende führte.