



Fakultät für Medizin

Evaluation des optimalen Einsatzes einer adaptiven
Dosisberechnung im Verlauf einer täglich bildgeführten
Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich

Simon Wagenblast

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

- 1) Prof. Dr. Stephanie E. Combs
- 2) Prof. Dr. Jan J. Wilkens

Die Dissertation wurde am 26.03.2019 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 08.10.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Kopf- und Halstumore	1
1.2	Mortalität und Inzidenz	2
1.3	Histologie	4
1.4	TNM-Stadien und Staging	5
1.5	Therapie von Kopf- und Halstumoren	7
1.5.1	Lippen- und Mundhöhlenkarzinom	7
1.5.2	Nasopharynxkarzinom	8
1.5.3	Oropharynxkarzinom.....	8
1.5.4	Hypopharynxkarzinom	9
1.6	Strahlentherapie.....	10
1.6.1	Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) und Bildgeführte Strahlentherapie (IGRT)	10
1.6.2	Tomotherapie	13
1.7	Veränderungen des Weichteilgewebes und adaptive Radiotherapie (ART).....	14
1.8	Nebenwirkungen.....	16
1.8.1	Xerostomie	16
1.8.2	Mukositis.....	17
1.8.3	Dysphagie.....	18
1.8.4	Osteoradionekrose (ORN)	18
1.8.5	Myelitis.....	19
2	Ziele.....	20
3	Material und Methodik.....	21
3.1	Patienten	21
3.2	Planung	23
3.3	Bestrahlung.....	24
3.4	Dosisberechnung.....	24
3.5	Modelle.....	25
3.6	Volumen und Nebenwirkungen	27
3.7	OARs und PTV.....	29
3.8	Statistische Analyse	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Volumenveränderungen.....	31
4.1.1	Veränderungen des PTVs.....	31
4.1.2	Volumenveränderungen der Parotiden	32
4.1.3	Zusammenhang der Volumenveränderungen	35
4.2	Dosisunterschiede	37
4.2.1	Dosisunterschiede zwischen Planungsdosis und tatsächlicher Dosis.....	37
4.2.2	Korrelation der Dosisunterschiede	42
4.2.3	Relative Dosisunterschiede zwischen Planung und tatsächlicher Dosis ...	43
4.2.4	Tägliche Dosisberechnung und zeitsparendere Varianten.....	46
4.2.5	Dosiseffekt der Volumenveränderung.....	49
4.2.6	Dosisdifferenz zwischen Planung und Modellen projiziert auf MVCT1	51
4.3	Nebenwirkungen.....	55

5	Diskussion	56
5.1	Volumenveränderungen.....	56
5.2	Dosisunterschiede	59
5.2.1	Dosisunterschiede zwischen Planung und tatsächlicher Dosis.....	59
5.2.2	Tägliche Dosisberechnung vs zeitsparendere Verfahren.....	65
5.2.3	Dosiseffekt der Volumenveränderung.....	67
5.2.4	Dosisunterschiede zwischen Planung und Modellen aufs erste MVCT.....	68
5.3	Nebenwirkungen.....	70
6	Schlussfolgerung	73
7	Zusammenfassung.....	74
8	Verzeichnisse	76
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	76
8.2	Abbildungsverzeichnis	78
8.3	Tabellenverzeichnis	78
8.4	Literaturverzeichnis	79

1 Einleitung

1.1 Kopf- und Halstumore

Der Begriff Kopf- und Halstumore, der eine Reihe von verschiedenen Tumoren beschreibt, lässt sich in drei Unterkategorien aufteilen: in Tumoren des Nasopharynx (NPC), Oropharynx (OPC) und Hypopharynx (HPC) (Thompson 2014). Auch Tumoren der Lippen, Mundhöhle, Nase und Nasennebenhöhlen zählen zu den Kopf- und Halstumoren. Die Therapie der unterschiedlichen Tumoren ist spezifisch, komplex und abhängig von der Art, der Lokalisation und des Stadiums des Tumors (Sauer 2009). Abbildung 1 zeigt im sagittalen Querschnitt die Unterteilung in NPC, OPC und HPC.

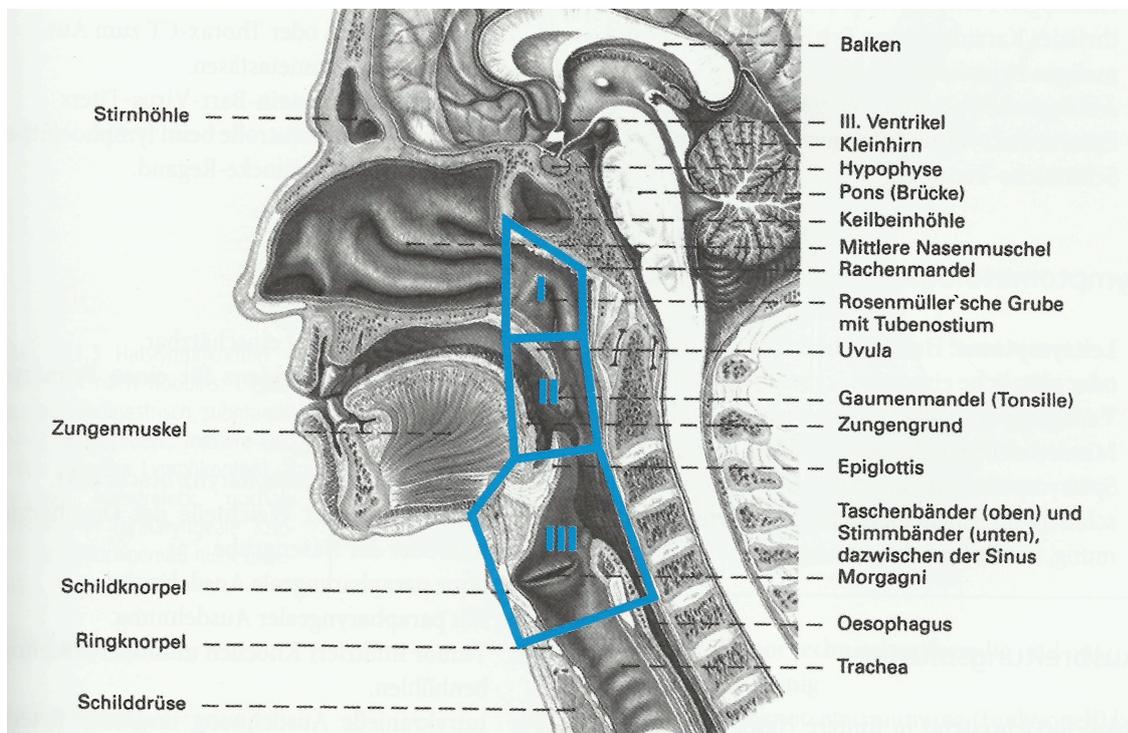


Abb. 1: Unterteilung der Kopf- und Halstumore in NPC (I), OPC (II), HPC (III) (Sauer 2009)

1.2 Mortalität und Inzidenz

Weltweit erkranken ca. 700.000 Menschen jährlich an Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mit einer jährlichen Mortalität von ca. 375.000 (Ferlay, Soerjomataram et al. 2015).

Der Verlauf der weltweiten Inzidenz von Lippen-, Mund-, und Pharynxkarzinomen weist eine Besonderheit auf. Länder in denen früher hohe Inzidenzraten existierten (China, Indien) weisen einen Rückgang der Erkrankungen auf. Im Gegensatz dazu ist in Ländern in denen früher eine niedrige Inzidenz erfasst wurde (Dänemark, Japan) ein Anstieg der Inzidenzraten zu beobachten (Thompson 2014).

Die Inzidenz und Mortalität der häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland ist dargestellt in Abbildung 2. Angegeben ist die Population, die pro Jahr an den entsprechenden Tumoren erkrankt bzw. verstorben ist. Grün markiert sind die Kopf- und Halstumore (Ferlay J, Steliarova-Foucher E et al. 2013).

Die häufigsten Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs sind Lippentumore bzw. Tumore des OPC. Sie treten in Deutschland mit einer Inzidenz von 1,8 % auf und haben eine Mortalität von 2.315 Personen pro Jahr (1,1 %) bezogen auf die totale Inzidenz und Mortalität der Krebsfälle in Deutschland.

Weitere häufige Tumorerkrankungen des Kopf-Hals-Bereichs sind Pharynxkarzinome ("Other Pharynx"). In Deutschland treten diese Tumore mit einer Inzidenz von 1,4 % auf und weisen eine Mortalität von 1,2 % auf.

An einem Tumor des Larynx erkranken und versterben in Deutschland jährlich ca. 4.100 Personen (0,8%) beziehungsweise (bzw.) ca. 1.400 Personen (0,6%). Tumorerkrankungen des NPC treten in Deutschland mit einer Inzidenz und Mortalität von 0,1 % selten auf (Ferlay, Soerjomataram et al. 2015).

International Agency for **Germany: Both sexes, all ages**

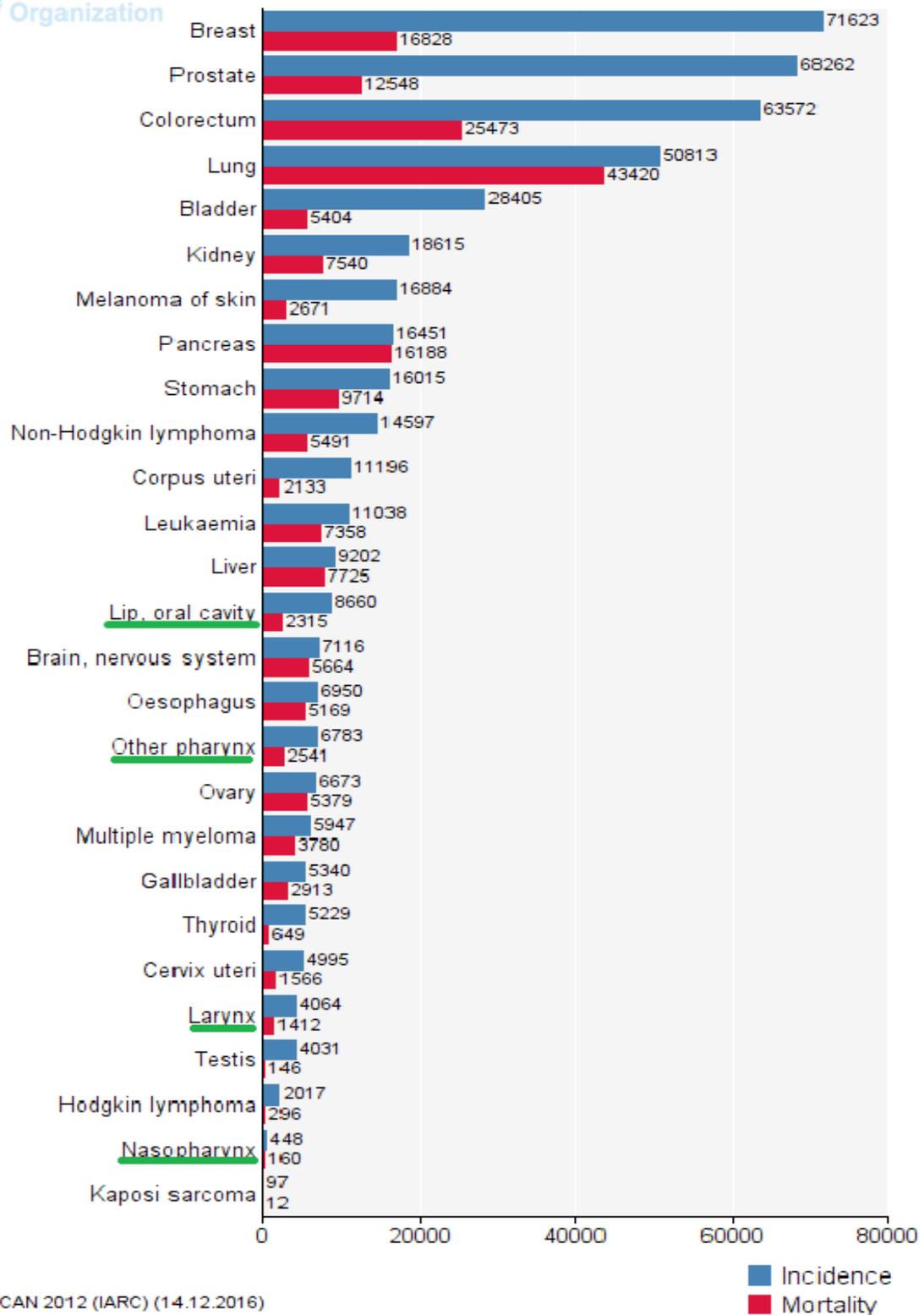


Abb 2: Absolute Inzidenz und Mortalität für alle Krebsarten in Deutschland pro Jahr für beide Geschlechter. Die Inzidenz (blau) und Mortalität (rot) wurde von neun gepoolten Krebsregistern aus Deutschland erhoben und auf die Bevölkerung im Jahr 2012 projiziert (Ferlay J, Steliarova-Foucher E et al. 2013).

1.3 Histologie

Die häufigsten malignen Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome, welche sich durch invasives Wachstum und unregelmäßige Keratinisierung auszeichnen. Deutlich seltener treten Adenokarzinome, Lymphome, Sarkome oder Melanome auf (Sauer 2009). Die Tumore werden unter anderem anhand ihrer Differenzierung (G1-G3) klassifiziert. Diese Einteilung beeinflusst die Entscheidung über das Ausmaß der Therapie und die Prognose, kann aber das Wachstumsverhalten nur bedingt darstellen. Tumore sind eine heterogene Erkrankung welche viele verschiedene Mutationen aufweisen können. Folglich ist die molekulargenetische Diagnostik ein wichtiger Parameter um das Wachstumsverhalten der Tumore darzustellen und erlaubt eine gezielte Anpassung der Therapiemaßnahmen an den Patienten. Epigenetische Veränderungen wie der Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53, Rb, p21), Aktivierung von Protoonkogenen (EGFR), Genamplifikation oder Gendeletion können so erfasst werden (Thompson 2014). Lui et al. zeigten in ihrer Studie, in der sie das komplette Exom von 151 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sequenziert haben, dass der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) Signalweg der am häufigsten mutierte war (30,5 %) (Lui, Hedberg et al. 2013). Alle Tumoren mit PI3K Mutation zeigten ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Somit könnte der PI3K Signalweg in Zukunft als Prognosefaktor bzw. für die Therapieentscheidung eine entscheidende Rolle spielen.

Die Tumorgenese kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Vor der Entstehung eines invasiven Karzinoms können mehrere Stadien, nämlich Hyperplasie, Dysplasie und Karzinom in situ durchlaufen werden. Jedoch durchläuft nicht jeder Tumor diese Stadien (Thompson 2014). Die häufigsten Risikofaktoren für das Entstehen von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich ist der Konsum von Alkohol und Tabak (Thompson 2014). Wie Hashibe et al. feststellte, sind 72 % der Kopf- und Halstumoren dem Nikotin- und Alkoholkonsum zuzurechnen. Der gleichzeitige Konsum beider chemischer Noxen birgt das höchste Risiko (35 %). Zudem stellten sie Risikounterschiede betreffend das Geschlecht (Männer 74 % vs Frauen 57 %) und des Alters fest (Hashibe, Brennan et al. 2009). Weitere Risikofaktoren sind Infektionen mit dem Humanem Papilloma Virus (HPV) und Epstein Barr Virus (EBV) (Michaud, Langevin et al. 2014, Pezzuto, Buonaguro et al. 2015).

1.4 TNM-Stadien und Staging

Tumoren können allgemein auch nach ihrem TNM-Stadium eingeteilt werden. T steht für die Größe und die Lokalisation des primären Tumors, N für die Anzahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten und M für die Fernmetastasierung (Sauer 2009). Diese Einteilung kann entweder klinisch (cTNM) basiert, anhand klinischer und radiologischer Erkenntnisse, oder auf Basis des histopathologischen Befundes durch einen Pathologen (pTNM) getroffen werden. Ein weiteres therapierelevantes Kriterium ist das R-Stadium, welches die postoperative Tumormasse beschreibt. Die Heterogenität der Kopf- und Halstumoren erschwert eine einheitliche Klassifizierung. Daher besitzt jeder einzelne Kopf- und Halstumor eine eigene TNM-Klassifikation, um den spezifischen Komplikationen, wie der Infiltration von umliegendem Gewebe, individuell gerecht zu werden. Tabelle 1 stellt einen Anhaltspunkt zur TNM-Klassifikation dar, kann jedoch nicht global für alle Kopf- und Halstumoren angewendet werden.

T0	Keine klinische Evidenz für einen Primärtumor
Tis	Karzinom in situ
T1	Tumor \leq 2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2cm jedoch < 4cm oder mehr als 1 Unterbezirk
T3	Tumor > 4cm in größter Ausdehnung
T4	Infiltration von Nachbargewebe
N0	Keine regionäre Lymphmetastase
N1	Ipsilateraler Lymphknoten \leq 3cm
N2	Lymphknoten 3-6cm solitär oder multiple
N3	Lymphknoten > 6cm
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM Stadium der Kopf- und Halstumoren (Sauer 2009)

Das Staging eines Tumors ist entscheidend für die Prognose und die weitere Therapie. Entsprechend ergeben die TNM-Werte die verschiedenen Staging Stufen. Tabelle 2 stellt eine Zusammenfassung des Stagings der Kopf- und Halstumore durch das American joint committee on cancer (AJCC) dar.

Stage	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T3 T3	N1 N0	M0
IVA	T1-T3 T4a	N2 N0-N2	M0
IVB	Jedes T T4b	N3 Jedes N	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Staging der Kopf- und Halstumoren des AJCC (Compton, Byrd et al. 2012)

1.5 Therapie von Kopf- und Halstumoren

Durch bessere Früherkennungsmethoden, Diagnostik und gezielte multimodale Therapiemodelle konnte über die letzten Jahrzehnten in der Tumorthherapie von Patienten mit Kopf- und Halstumoren eine Verbesserung der Lebensqualität und der Mortalität erreicht werden (Bernier, Domenge et al. 2004, Lin, Jen et al. 2008, Wang, Tian et al. 2016).

Unter anderem zeigten Bernier et al. in ihrer Studie einen progressionsfreien Überlebensvorteil bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren, wenn diese mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin statt einer alleinigen Strahlentherapie therapiert wurden (Bernier, Domenge et al. 2004).

Für die verschiedenen Tumorarten des Kopf-Hals-Bereiches existieren wiederum unterschiedliche Therapieempfehlungen welche im Folgenden zusammengefasst werden.

1.5.1 Lippen- und Mundhöhlenkarzinom

Plattenepithelkarzinome der Lippen werden vorwiegend chirurgisch exzidiert und anschließend plastisch, z.B. mit einer Verschiebeplastik, rekonstruiert. In frühen Stadien ist die Radiatio der chirurgischen Exzision gleichwertig. Bei positivem Lymphknoten Befund ist eine Neck-dissection und bei R1 Stadien eine postoperative Strahlentherapie indiziert (Sauer 2009).

Die Therapieentscheidung bei Karzinomen der Mundhöhle ist abhängig vom TNM-Stadium und der Lokalisation. Eine präoperative Radiochemotherapie ist in fortgeschrittenen Stadien des Mundbodenkarzinoms sinnvoll (Sauer 2009, Karstens, Janssen et al. 2010, Patil, Prabhash et al. 2014).

1.5.2 Nasopharynxkarzinom

Das NPC wird nach WHO-Klassifikation in drei histologische Typen unterschieden: verhornende Plattenepithelkarzinome (Typ I), nicht verhornende differenzierte Karzinome (Typ II) und nicht verhornende undifferenzierte Karzinome (Typ III) (Thompson 2014). Zum Diagnosezeitpunkt sind ca. 70 % der Tumoren in lokal fortgeschrittenen Stadien AJCC III/IV. Das undifferenzierte Karzinom zeigt ein aggressives Wachstumsverhalten und metastasiert früh (Thompson 2014).

Das NPC weist eine hohe Sensibilität für Strahlen- und Chemotherapie auf. Die Standardtherapie ist eine Bestrahlung des Primärtumors samt Lymphabflusswegen bei gleichzeitiger Chemotherapie mit Cisplatin (Baujat, Audry et al. 2006, Karstens, Janssen et al. 2010, Thompson 2014). Frühe Tumorstadien und positive Halslymphknoten werden nach Abschluss der Radiochemotherapie unter Voraussetzung einer kompletten Remission des Primärtumors operativ versorgt (Sauer 2009).

Wang et. al zeigten in ihrer Metaanalyse, dass neoadjuvante Chemotherapie (NACT) und Radiochemotherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten verbessert (Wang, Tian et al. 2016).

1.5.3 Oropharynxkarzinom

Histologisch werden OPC in verhornende, nicht verhornende und nicht verhornende reife Plattenepithelkarzinome unterteilt. Das Therapiekonzept von Patienten mit OPC wird individuell festgelegt und hängt von der jeweiligen Lokalisation und dem TNM-Stadium ab. Grundsätzlich erhalten die Patienten eine kombinierte chirurgische und radiotherapeutische Behandlung (Sauer 2009, Karstens, Janssen et al. 2010, Thompson 2014). Frühe Stadien (I und II) können meist erfolgreich entweder strahlentherapeutisch oder operativ therapiert werden. Strahlentherapie wird in Regionen in denen operativ ein großes funktionelles Defizit entstehen würde, z.B. an der Zungenbasis, bevorzugt eingesetzt. Die operative Sanierung wird hingegen in Regionen eingesetzt in denen der funktionelle Schaden gering ist, z.B. an den Tonsillen (Mendenhall, Amdur et al. 2000). Kader et al. konnten in fortgeschrittenen OPC zeigen, dass alleinige akzelerierte fraktionierte Strahlentherapie der Radiochemotherapie gleichwertig ist (Kader, Mydin et al. 2011). Bei fortgeschrittenen OPC führt ein multimodaler Therapieansatz zu einer Verbesserung des Gesamtüberleben (Furness, Glenny et al. 2010, Pederson, Salama et al. 2011).

1.5.4 Hypopharynxkarzinom

Frühe Tumorstadien des HPC können durch definitive Strahlentherapie oder operativ versorgt werden. Bei fortgeschrittenen Stadien reicht eine unimodale Therapie nicht aus (Godballe, Jorgensen et al. 2002, Sauer 2009, Jang, Kim et al. 2016). Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Richtlinien empfehlen für fortgeschrittene Stadien eine multimodale Therapie mit primärer operativer Versorgung, adjuvanter Radio- bzw. Radiochemotherapie oder definitiver Radiochemotherapie (Pfister, Ang et al. 2011).

1.6 Strahlentherapie

In den letzten Jahrzehnten haben sich strahlentherapeutische Verfahren zu einem wichtigen Eckpfeiler der Tumorthherapie entwickelt. Es wird zwischen einer externen (Teletherapie) und internen (Brachytherapie) Bestrahlung unterschieden.

In der Teletherapie werden Bestrahlungen mit Photonen, Elektronen, Neutronen, Protonen und Schwerionen durchgeführt. Die meisten Tumore werden über einen Linearbeschleuniger mit Photonen bestrahlt.

Strahlentherapie kann definitiv (alleinig), neoadjuvant (vor weiterer Therapie) oder adjuvant (z.B. postoperativ) durchgeführt werden (Sauer 2009).

1.6.1 Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) und Bildgeführte Strahlentherapie (IGRT)

Bei der intensitäts-modulierten Strahlentherapie (Intensity-modulated Radiotherapy, IMRT) wird der Patient über mehrere Felder bestrahlt wobei das umliegende Weichteilgewebe durch bewegliche Bleikollimatoren geschont werden kann. Die Bedeutung der IMRT nahm in den letzten 20 Jahren stetig zu. Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik eruierte in einer Studie, dass 44 % der Patienten aktuell in Deutschland mit IMRT Techniken bestrahlt werden und sie zur Standardtherapie der Behandlung von vielen Tumoren zählt (Frenzel und Krull 2015). Bei der Planung wird zunächst eine Computertomographie (CT) des Patienten generiert, auf der das Planungsvolumen (Planning Target Volume, PTV) und die Risikoorgane (Organs at Risk, OARs), eingezeichnet werden.

Das so genannte Gross Tumor Volume (GTV) bedeckt den makroskopisch sichtbaren Tumor. Dieses wird um die mikroskopische Ausbreitung des Tumors zum Clinical Target Volume (CTV) vergrößert. Das PTV enthält zusätzlich zu dem CTV einen Sicherheitsabstand. Dieser Sicherheitsabstand berücksichtigt die Weichteilgewebeveränderungen, tägliche Lagerungs- (Set-up) Ungenauigkeiten, inter- und intrafraktionelle Organbewegungen. Dadurch soll sichergestellt werden, dass das CTV die vorhergesehene Dosis tatsächlich erhält.

Aufgrund der anatomischen Nähe des PTV zu den OARs bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren ist es entscheidend, dass die Dosis außerhalb des PTVs steil abfällt. Aufgrund dieses steilen Dosisabfalls bei der IMRT kann der gesamte Tumor mit hohen

Dosen bestrahlt und das umliegende Normalgewebe geschont werden (Cozzi, Fogliata et al. 2004, Feng und Eisbruch 2007, Gregoire, De Neve et al. 2007, Nutting, Morden et al. 2011, Bhide, Newbold et al. 2012, Nguyen, Kratz et al. 2013).

Ein Therapieplanungsprogramm berechnet bei definiertem Strahlungsfeld und Gantrywinkel die patienten- und organbezogene Dosis. Diese kann in einem Patientenmodell veranschaulicht und zudem in einem Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) dargestellt werden.

IMRT wird üblicherweise invers geplant. Dabei legt der Arzt zunächst Dosisgrenzen für die jeweiligen OARs und die Mindestdosis des PTVs fest. Das Planungssystem erstellt unter bestmöglicher Einhaltung dieser Vorgaben einen Bestrahlungsplan und das DVH.

Eine weitere Besonderheit der IMRT ist, dass das Strahlenfeld in viele kleine Unterbereiche eingeteilt wird und die Intensität unabhängig variiert werden kann. Dadurch können von jedem Bestrahlungswinkel aus jeweils die Unterbereiche, in denen OARs liegen mit weniger Dosis bestrahlt werden, während Unterbereiche, die nur das PTV erfassen mit mehr Dosis bestrahlt werden. Technisch wird dies durch den Einsatz von beweglichen Bleikollimatoren zwischen Strahlungsquelle und Patient realisiert. IMRT wird in Linearbeschleunigern mit statischen Multileafkollimatoren (static-multileaf-collimators, MLC) oder dynamischem MLC verwendet. Sonderformen stellen die so genannte volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT) und die Tomotherapie dar.

Die VMAT beschreibt dabei ein Strahlentherapieverfahren, bei dem durch kontinuierliche Rotation des Linearbeschleunigers um den Patienten und gleichzeitiger Positionsveränderung der MLC Lamellen die Dosis appliziert wird. Die Gantry kann bei bis zu 360° während der Bestrahlung um den Patienten rotieren und die Dosis applizieren. Es können mehrere Arcs zeitlich und auch räumlich aneinandergereiht werden. Die Besonderheiten der Tomotherapie werden im nächsten Unterkapitel beschrieben.

Jedoch besitzt die IMRT auch Nachteile gegenüber konventioneller Strahlentherapie oder 3D-CRT (3D-konformale Strahlentherapie), bei der im Gegensatz zur IMRT eine uniforme Intensität für jedes Strahlungsfeld verwendet wird. Während der IMRT wird der Patient häufiger von mehreren Winkeln bestrahlt, im Besonderen bei der Tomotherapie und VMAT, wobei mehr Normalgewebe eine geringere Strahlendosis erhält. Dies verstärkt das Risiko für ein strahlentherapieinduziertes Zweitmalignom (Hall und Wu 2003).

Bei der bildgeführten Strahlentherapie (Image guided Radiotherapy, IGRT) wird zu Beginn der Bestrahlungssitzung in der geplanten Patientenposition ein CT generiert. Dies sichert die korrekte Lage des Patienten und dient der Vermeidung von Set-up Ungenauigkeiten. Je nach IMRT Verfahren werden vor Bestrahlung meist CT-Scans entweder mit MegaVolt (MVCT) oder kiloVolt (kVCT) als fächerstrahl-CT oder häufig als Conebeam-CT (CBCT) generiert. Anschließend kann das aktuell generierte CT mit dem Planungs-CT knöchern oder anhand von Weichteilstrukturen (z.B. dem PTV) fusioniert werden. Die dabei vollzogene Verschiebung des CT-Referenzpunktes wird anschließend durch Tischbewegungen ausgeglichen. Durch diese Korrektur der Patientenlage kann eine Überdosierung der OARs oder Unterdosierung des PTVs vermieden werden (Dawson und Jaffray 2007, O'Daniel, Garden et al. 2007, Sheng, Chow et al. 2008, Nguyen, Kratz et al. 2013).

Durch dieses Vorgehen bei der IGRT kann bei der Planung ein geringerer Sicherheitsabstand (CTV zu PTV) gewählt werden. Dieser Abstand kann bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren durch tägliche IGRT im Gegensatz zu seltenerer durchgeführter IGRT von 6 mm auf 3 mm reduziert werden (Feng und Eisbruch 2007, Den, Doemer et al. 2010, Duma, Kampfer et al. 2012, Yu, Michaud et al. 2014). Hui et. al zeigten, dass ein signifikanter Vorteil bei täglich durchgeführter IGRT mit MVCT besteht und somit Set-up Ungenauigkeiten vermieden werden können (Hui, Luszczek et al. 2012). Aufgrund eines erhöhten Risikos für Zweitmalignome sollte bei täglich durchgeführter IGRT eine möglichst geringe Dosis für die CBCT-Scans gewählt werden (Kan, Leung et al. 2008).

1.6.2 Tomotherapie

Die Tomotherapie ist ein spezielles Verfahren der IMRT. Dabei umkreist der Linearbeschleuniger den Patienten, der in der Gantry-Öffnung liegt und langsam in die Gantry eingefahren wird. Die Länge des axialen Fächerstrahls beträgt dabei 40 cm und die maximale axiale Tischverschiebung 160 cm. Ähnlich der Computertomographie wird dabei die Strahlendosis helikal appliziert. In einer Fraktion werden tausende beamlets appliziert, wobei ein beamlet ein winziges Feld ist, dass durch ein einzelnes offenes Kollimatorblatt beschrieben wird. Wie bei anderen IMRT Techniken wird die Strahlenintensität durch Bleikollimatoren variiert. Durch die Rotation des Linearbeschleunigers kann der Patient aus jedem Winkel der Rotationsebene bestrahlt werden. Gegenüberliegend des Beschleunigers ist ein CT-Detektor, der die Strahlen erfasst und mithilfe dessen ein (MV)CT-Bilddatensatz des Patienten (z.B. zur Lagerungskontrolle) erstellt werden kann. (Welsh, Lock et al. 2006, Feng und Eisbruch 2007, Sauer 2009).

Der schematische Aufbau eines Tomotherapie Gerätes ist in Abbildung 3 dargestellt. Im Vergleich zu konventioneller IMRT erreicht die Tomotherapie eine bessere Homogenität der Strahlendosis im PTV und eine bessere Schonung der OARs (Fiorino, Dell'Oca et al. 2006, Sheng, Molloy et al. 2006).

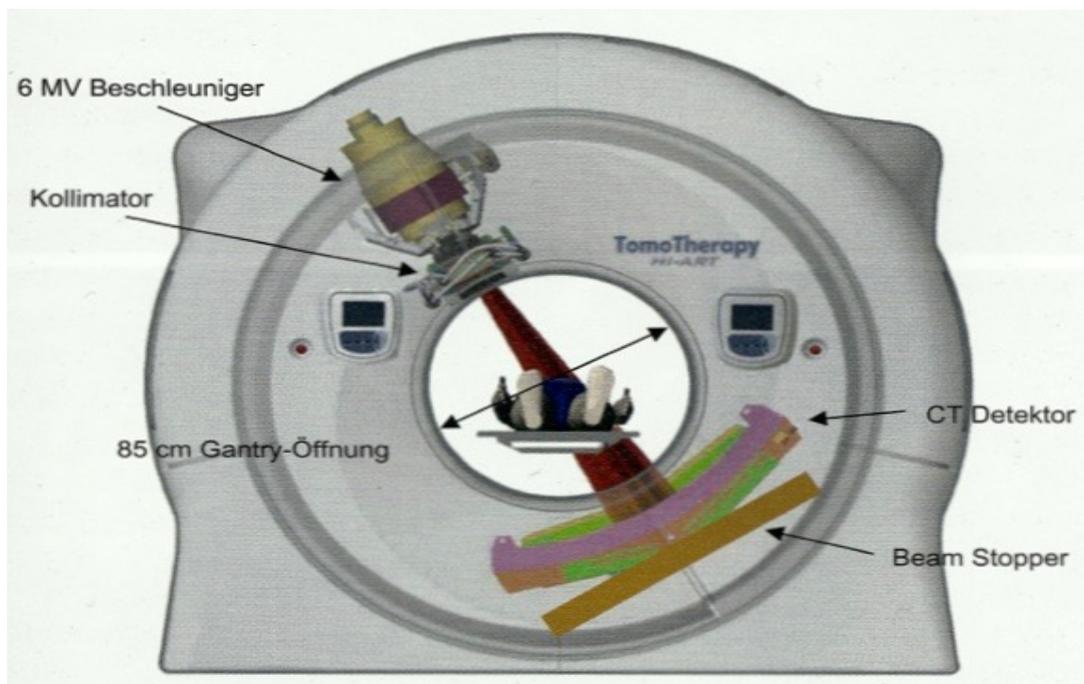


Abb. 3: Tomotherapie Hi-ART. Der Patient liegt in der Gantry-Öffnung um die der Linearbeschleuniger zirkuliert. Die Strahlendosis wird helikal appliziert indem sich der Tisch axial verschiebt (Sauer 2009).

1.7 Veränderungen des Weichteilgewebes und adaptive Radiotherapie (ART)

Wie viele Studien zeigen, kommt es während eines Bestrahlungszyklus zu Veränderungen des Weichteilgewebes, zu Gewichtsverlust und zu Schrumpfung des Tumolvolumens. Dadurch kann es zu Veränderungen in der Dosisverteilung gegenüber des Bestrahlungsplans kommen, was zur Überdosierung der OARs und zur Unterdosierung des PTVs führen kann (Barker, Garden et al. 2004, Ahn, Chen et al. 2011, Chen, Daly et al. 2014, Lu, Ma et al. 2014).

Mittels täglicher IGRT wurden die Veränderungen der Volumina über den Bestrahlungszeitraum gemessen und es zeigte sich, dass sich vor allem das Volumen der Parotiden verringert. Außerdem kommt es bei nahezu allen Patienten mit Kopf- und Halstumoren zu einer Verkleinerung des PTVs im Verlauf der Bestrahlung (Barker, Garden et al. 2004, Stock, Dorr et al. 2010, Teshima, Murakami et al. 2010, Beltran, Ramos et al. 2012, Duma, Kampfer et al. 2012, Nguyen, Vos et al. 2012, Nishi, Nishimura et al. 2013, Belli, Scalco et al. 2014).

Diese Volumenänderungen besitzen einen Einfluss auf die tatsächlich erhaltene Dosis.

Studien, in denen die geplante Dosis des Planungs-CTs mit CT-Scans, die während des Bestrahlungszyklus generiert wurden, verglichen wurden, zeigen, dass es trotz täglich durchgeführter IGRT zu einer vermehrten Dosis der OARs oder Unterdosierung des PTVs kommen kann. Dadurch erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen oder für eine unzureichende Dosisabdeckung des Tumors (Ballivy, Parker et al. 2006, Lee, Langen et al. 2008, Wu, Chi et al. 2009, Duma, Kampfer et al. 2012, Fung, Wu et al. 2012, Hunter, Fernandes et al. 2013, Schwartz, Garden et al. 2013, Yip, Thomas et al. 2014).

Die Adaptive Radiotherapie (ART) ist ein Überbegriff für eine erneute Dosisberechnung und die Erstellung eines erneuten Bestrahlungsplans während des Bestrahlungszyklus. Dabei existieren verschiedene Arten der ART:

-Offline ART: Beschreibt die Erstellung eines neuen Bestrahlungsplans und das erneute Einzeichnen der OARs oder des PTVs zwischen den einzelnen Fraktionen.

-Online ART: Beschreibt die Erstellung eines neuen Bestrahlungsplans und das erneute Einzeichnen der OARs oder des PTVs direkt vor der Dosisapplikation.

Diese Neuplanung kann auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt werden. Entweder werden die OARs und das PTV manuell eingezeichnet. Dabei besteht die Gefahr, dass die Organkonturierungen untersucherspezifisch sind und somit Volumenveränderungen

teilweise darauf zurückzuführen sind. Diese interobserver Variabilität kann vermieden werden, indem nur ein Arzt die gesamten CT-Aufnahmen des jeweiligen Patienten konturiert.

Die zweite Möglichkeit ist die erneute Planung unter Zuhilfenahme von elastischer Bildfusion (Deformable Image Registration, DIR). Dabei erkennt eine Software die Volumenveränderungen zwischen dem Planungs-CT und dem CT-Scan des jeweiligen Tages und passt die Strukturen automatisch an (Mohan, Zhang et al. 2005, Elstrom, Wysocka et al. 2010). Die Studienergebnisse zu DIR sind noch nicht eindeutig. So zeigen einige Studien Vorteile der DIR, z.B. eine schnellere Planung und Verhinderung der interobserver Variabilität beim Einzeichnen der OARs und PTV (Chao, Bhide et al. 2007, Schwartz, Garden et al. 2013). Andere Autoren sind der Meinung, dass DIR tendenziell die Notwendigkeit zur Neuplanung überschätzt und bestimmte Strukturen (z.B. GTV) nur unzureichend anpasst werden (Tsuji, Hwang et al. 2010, Eiland, Maare et al. 2014).

Die meisten Studien ziehen das Fazit, dass für einzelne Patienten eine Neuplanung während des Zyklus von Vorteil ist und in Betracht gezogen werden muss (Duma, Kampfer et al. 2012, Fung, Wu et al. 2012, Schwartz, Garden et al. 2012).

Aktuell existiert noch keine allgemein anerkannte Leitlinie wann dies geschehen soll bzw. über die genauen Zeitpunkte der erneuten Planung.

1.8 Nebenwirkungen

Durch die ionisierende Strahlung kommt es neben der gewünschten Wirkung im Bereich des PTVs auch zu unerwünschten Nebenwirkungen, wenn Normalgewebe eine zu hohe Dosis erhält.

Wie Studien zeigen, hängt die Lebensqualität der Patienten während der Strahlentherapie mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zusammen. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Strahlentherapie abnimmt während die Inzidenz von Erkrankungen wie Depressionen zunehmen (Kelly, Paleri et al. 2007). Einige Studien zeigen, dass durch Aussparung der OARs eine bessere Lebensqualität erreicht werden konnte (Levendag, Teguh et al. 2007, Lin, Jen et al. 2008, Nutting, Morden et al. 2011).

Die Nebenwirkungen werden durch den Zeitpunkt ihres Auftretens unterschieden. Frühe Nebenwirkungen (Early toxicity) treten während der Strahlentherapie oder innerhalb der ersten 90 Tage nach deren Ende auf. Wohingegen späte Nebenwirkungen (Late toxicity) 90 Tage nach Beendigung der Strahlentherapie auftreten.

Im Folgenden werden häufige Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren beschrieben welche in dieser Arbeit eruiert wurden.

1.8.1 Xerostomie

Eine der bestuntersuchteten Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich ist die Xerostomie (Mundtrockenheit), die durch die Bestrahlung der speichelbildenden Drüsen wie beispielsweise (bspw.) der Parotis entsteht.

Histopathologisch kommt es ab einer bestimmten Dosis durch die ionisierende Strahlung zum Verlust der speichelproduzierenden Drüsen und zum Umbau des Drüsengewebes. Dies führt zur Reduktion der Speichelproduktion und zur Xerostomie welche zu Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Störung der Nahrungsaufnahme und des Schluckens führen kann. Eine verminderte Speichelproduktion führt auch zu einem verringerten Schutz der Mundhöhle, Mundflora und zu einem erhöhten Risiko für Karies (Konings, Faber et al. 2006, Epstein, Thariat et al. 2012, van der Laan, Bijl et al. 2015, Nutting, Morden et al. 2011).

Während der Strahlentherapie kommt es außerdem zu einem Volumenverlust der Parotiden, was dazu führt, dass sich die Lokalisation der Drüse verändern kann und es

dadurch zu einer erhöhten Dosis in diesem Bereich kommen kann (Barker, Garden et al. 2004, Robar, Day et al. 2007, Vasquez Osorio, Hoogeman et al. 2008, Wu, Chi et al. 2009, Teshima, Murakami et al. 2010). Zudem kann das Xerostomie Risiko schon in den ersten Wochen anhand des Volumenverlusts und der Dichteminderung der Parotiden abgeschätzt werden (Fiorino, Rizzo et al. 2012, Belli, Scalco et al. 2014,)

Deasy et al. postulierten in ihrem Quantec Artikel, dass eine schwere Xerostomie, welche als Speicheldrüsenfunktion $< 25\%$ der ursprünglichen Drüsenfunktion definiert ist, vermieden werden kann, wenn mindestens eine Parotis eine mittlere Dosis von weniger als 20 Gy erhält oder beide Parotiden weniger als 25 Gy (Deasy, Moiseenko et al. 2010). Bei Einhaltung dieser Dosisbegrenzungen kann es im Verlauf zu einem erneuten Anstieg der Speichelproduktion kommen. Die Dosisbegrenzungen variieren jedoch zwischen den Studien, da die Xerostomie uneinheitlich definiert wird. Xerostomie wird entweder aufgrund der klinischen Symptome des Patienten oder aufgrund der Messung des Salviaflusses definiert. Die genauen Dosisbegrenzungen der Parotiden zur Vermeidung von Xerostomie sind deshalb weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Forschungen (Eisbruch, Ten Haken et al. 1999, Chao, Deasy et al. 2001, Kam, Leung et al. 2007, Lee, Langen et al. 2008, Stock, Dorr et al. 2010, Beltran, Ramos et al. 2012).

Einige Studien zeigen jedoch, dass die Xerostomie nicht alleinig von der Dosis der Parotiden, sondern auch von den Dosen der anderen Mundspeicheldrüsen wie bspw. den submandibulären Drüsen abhängt (Murdoch-Kinch, Kim et al. 2008).

1.8.2 Mukositis

Mukositis, die Entzündung der Mundschleimhaut, ist die häufigste Nebenwirkung der Strahlentherapie bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren. Bis zu 90 % der Patienten erkranken aufgrund der Weichteilschädigung durch die Chemo- oder Strahlentherapie, nach bzw. während der Therapie an Mukositis (Epstein, Thariat et al. 2012, Elting, Cooksley et al. 2007). Dies geht einher mit einem verstärkten Schmerzempfinden, erhöhtem Gewichtsverlust und höheren Kosten für das Gesundheitssystem (Elting, Cooksley et al. 2007). Das Risiko für Mukositis und deren Schweregrad ist abhängig von tumorbezogenen, therapiebezogenen und personenbezogenen Risikofaktoren. Tumorbezogene Risikofaktoren sind z.B. die Art des Tumors oder die notwendige Therapie aufgrund des Tumors.

Therapiebezogene Risikofaktoren wie z.B. die Dauer der Therapie und die verwendeten Chemotherapeutika oder personenbezogene Risikofaktoren wie z.B. Nebenerkrankungen wie Diabetes, Nikotin- oder Alkoholkonsum verstärken das Risiko der Entstehung von Mukositis. Trotz vieler Studien zur Prävention von Mukositis existieren nur wenige Therapiemöglichkeiten, die einen deutlichen präventiven Effekt zeigen (Vera-Llonch, Oster et al. 2006, Elting, Cooksley et al. 2007, Guerrero Urbano, Clark et al. 2007, Epstein, Thariat et al. 2012, Kruser, Rice et al. 2013).

1.8.3 Dysphagie

Dysphagie (Schluckbeschwerden) ist eine Nebenwirkung der Strahlentherapie und tritt je nach Studie mit einer Inzidenz von ca. 15-30 % auf (Schwartz, Garden et al. 2012, Levendag, Teguh et al. 2007, Bhide, Newbold et al. 2012). Wenn Teile des Larynx und Pharynx eine erhöhte Dosis erhalten, führt dies zur Ödembildung und einer Fibrosierung was mit Schluck- und Sprachstörungen und einem erhöhten Risiko für eine Aspirationspneumonie einhergeht (Eisbruch, Schwartz et al. 2004). Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Xerostomie und Dysphagie existiert sowie eine Dosisreduktion durch IMRT erreicht werden kann (Feng, Kim et al. 2007, Rancati, Schwarz et al. 2010, Bhide, Newbold et al. 2012, van der Laan, Bijl et al. 2015).

Wie Levendag et al. nachweisen konnten, besteht eine signifikante Dosis-Wirkbeziehung. Ab einer Dosis von 55 Gy für den oberen Pharynxkonstriktor erhöht sich das Risiko einer Dysphagie um 19 % für jede weitere Dosiserhöhung um 10 Gy (Levendag, Teguh et al. 2007). Ähnliche Ergebnisse zeigten Feng et al. mit einem deutlich erhöhten Risiko für Dysphagie, wenn mehr als 50 % des Normalgewebes Dosen von 50 bis 60 Gy erhalten. Bei Einhaltung dieser Dosischwelle zeigte sich, dass im medianen Follow-up nach 36 Monaten bei identischer lokaler Kontrolle eine bessere Lebensqualität der Patienten erreicht wurde (Feng, Kim et al. 2007).

1.8.4 Osteoradionekrose (ORN)

Osteoradionekrose (ORN) ist definiert durch eine mindestens drei Monate ausbleibende Heilung eines nekrotischen Knochens bei einem bestrahlten Patienten (Glanzmann und Gratz 1995). Das Auftreten der ORN bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren wird am häufigsten an der Mandibula beobachtet. Es tritt je nach Studie mit einer Häufigkeit von

ca. 1-30 % auf und gehört zu den späten Nebenwirkungen der Strahlentherapie (Peterson, Doerr et al. 2010, Studer et al. 2006). Risikofaktoren für ORN sind Voroperationen an der Mandibula, das Tumorstadium und die Lokalisation, Art der Strahlentherapie, Zahnextraktionen, Alkohol- und Nikotinabusus (Mendenhall 2004, Epstein, Thariat et al. 2012). Patienten mit einer Dosis von mehr als 65 Gy oder hohem V50 (Volumen das 50 Gray erhält) zeigten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für ORN (Glanzmann und Gratz 1995, Chen, Wang et al. 2014). Klinische Symptome der Osteoradionekrose an der Mandibula sind Okklusionsstörungen, schmerzhafte Infektionen oder Fistelbildungen (Epstein, Thariat et al. 2012, Chen, Wang et al. 2014). Je nach Stadium der ORN existieren verschiedene Therapiemöglichkeiten, welche von konservativer Schmerz- und Antibiotikatherapie über hyperbare Sauerstofftherapie bis hin zum chirurgischen Débridement reichen (Mendenhall 2004, Chang, Sandow et al. 2007, Peterson, Doerr et al. 2010, Epstein, Thariat et al. 2012).

1.8.5 Myelitis

Myelitis beschreibt eine allgemeine Entzündung des Rückenmarks (RM). Da Teile des zervikalen RMs oft im Strahlungsbereich liegen, kann eine Myelitis durch Dosiserhöhung in diesem Bereich entstehen, welche sich histologisch als Demyelinisierung und Nekrose darstellt. Die Symptome einer Myelitis können vielfältig sein und sich in Form eines sensorischen Defizites, Mono-, Para-, Hemi- oder Tetraparese, Hyperreflexie oder als Brown-Sequard Syndrom darstellen (Schultheiss, Kun et al. 1995). Die Dosisgrenzen für das RM basieren vor allem auf tierexperimentellen Studien und einigen klinischen Studien. So zeigten Kirkpatrick et al., dass bei konventioneller Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 54 Gy weniger als 1 % und bei Dosen von 61 Gy bereits über 10 % der Patienten eine Myelopathie entwickelten (Kirkpatrick, van der Kogel et al. 2010). Das Auftreten der Myelitis ist nicht nur von der Gesamtdosis, sondern auch von der einzelnen Fraktionsdosis abhängig. Durch die Einführung neuer Bestrahlungstechniken wie IMRT konnte die Inzidenz des Lhermitte Zeichens von 3,6 % auf ca. 1 % gesenkt werden, da das RM durch den steilen Dosisabfall weniger Dosis erhält (Fein, Marcus et al. 1993, Lim, Gagnon et al. 2010).

2 Ziele

Während eines Bestrahlungszyklus kommt es aufgrund des Gewichtsverlusts und den anatomischen Veränderungen der OARs und des PTVs zu einer Abweichung zwischen tatsächlicher und ursprünglich geplanter Dosis (Duma, Schuster et al. 2013, Nishi, Nishimura et al. 2013, Schwartz, Garden et al. 2013, Castelli, Simon et al. 2015). Die aktuelle Studienlage über die Wirksamkeit von ART ist nicht eindeutig. Einige Autoren beschrieben eine signifikante Dosisreduktion durch ART im Vergleich zum initialen Bestrahlungsplan (Hansen, Bucci et al. 2006, Schwartz, Garden et al. 2013, Castelli, Simon et al. 2015). Andere Studien zeigten wiederum, dass kein signifikanter Dosisunterschied zwischen der geplanten und tatsächlichen Dosis existierte und dass ART zu keiner signifikanten Verbesserung der Dosisapplikation führte (Ho, Marchant et al. 2012, Yip, Thomas et al. 2014). Folglich ist bisher nicht bekannt ob und zu welchem Zeitpunkt erneut geplant werden sollte bzw. welche Patienten von einer Neuplanung profitieren würden. Existiert ein signifikanter Dosisunterschied zwischen der geplanten Dosis und der tatsächlich erhaltenen Dosis? Muss Dosis täglich aufsummiert werden um diesen Dosisunterschied festzustellen oder reichen seltenere Dosisaufsummierungen aus?

Folgende Fragen sollen durch diese Arbeit beantwortet werden.

A) Volumenveränderungen:

1. Kommt es während des Bestrahlungszyklus zu Veränderungen der Volumina?
2. Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Volumenveränderungen?

B) Dosisunterschiede:

1. Existiert ein Dosisunterschied zwischen geplanter und tatsächlicher Dosis?
 - i. Ist dieser Unterschied klinisch/statistisch signifikant?
2. Muss die Dosis tägliche aufsummiert werden oder reichen zeitsparendere Verfahren aus um Dosisunterschiede darzustellen?
3. Führen die anatomischen Veränderungen der OARs und des PTVs zu einem Unterschied zwischen der geplanten und der tatsächlichen Dosis?

C) Nebenwirkungen:

1. Wie häufig ist das Auftreten früher Nebenwirkungen?

3 Material und Methodik

3.1 Patienten

In der retrospektiven Studie wurden zwölf postoperative Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich im Klinikum rechts der Isar behandelt. Alle Patienten wurden mittels Tomotherapie (HT; Accuracy Inc., Madison, WI, USA) im Zeitraum zwischen 2012 und 2013 bestrahlt. Sieben Patienten wurden mit simultan integriertem Boost (SIB) therapiert, die restlichen fünf erhielten einen sequentiellen Boost. Der sequentielle Boost beschreibt eine weitere Dosisapplikation im Anschluss an die konventionelle Strahlentherapie. Mit dem simultan integrierten Boost (SIB) kann bereits während der Bestrahlung ein Boostvolumen (z.B. ein Volumen innerhalb des PTVs) simultan mit einer höheren Dosis bestrahlt werden als das restliche PTV.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche mit definitiver Strahlentherapie behandelt wurden sowie Patienten, die während ihrer Strahlentherapie, aufgrund von Veränderungen des Weichteilgewebes oder Lockerung der Fixationsmaske, erneut geplant werden mussten.

Das mittlere Patientenalter bei Therapiebeginn war 61,5 Jahre mit einem Minimum und Maximum von 53 bzw. 76 Jahren. Im Durchschnitt erhielten die Patienten insgesamt 32 Fraktionen mit jeweils 5 Bestrahlungen pro Woche.

Der Mittelwert zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie lag bei 49,5 Tagen (SD \pm 13 Tage).

Bei jeweils 50 % der Patienten konnte ein HPC bzw. OPC diagnostiziert werden. Die TNM Klassifikationen reichten von T1 bis zu lokal fortgeschrittenen Tumoren der Klasse T4a.

83 % der Patienten hatten positive Lymphknoten. Keiner der Patienten hatte klinisch feststellbare Fernmetastasen zu Therapiebeginn.

Bei 25 % der Patienten war postoperativ noch Resttumor vorhanden (R1), bei den restlichen 75 % wurde der Tumor im Gesunden entfernt (R0). Des Weiteren erhielten 50 % der Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin. Ein Patient erhielt aufgrund der Ototoxizität von Cisplatin eine Chemotherapie mit Mitomycin. Als Chemotherapie Dosis erhielten die Patienten 20 bis 25 mg Cisplatin an Tag eins bis drei, Tag fünf und Tag neunundzwanzig bis dreiunddreißig.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Patienten Nr:	Alter ¹	Geschlecht m/w	Tumor	Lok	TNM Klassifikation	Chemo-therapie	Radiotherapie	SIB/ Sequentieller Boost (SB)	Gesamtzahl an Fraktionen
1	76	m	HPC	R	pT2, pN2, M0, R0	Nein	1) PTV + cerv. LAW (50Gy) 2) Boost (64Gy)	SB	32
2	54	m	HPC	R	pT2, pN2b, M0, R0	Mitomycin	1) PTV+ cerv. LAW (54,4Gy) 2) SIB+ PTV+ LK (64Gy) 3) SIB (70,4Gy)	SIB	32
3	64	m	OPC	L	pT1, pN2b, M0, R0	Cisplatin	1) PTV+ LAW (50Gy) 2) Boost (64Gy)	SB	32
4	59	m	OPC	L	pT3, pN2, M0, R1	Cisplatin	1) PTV+ cerv. LAW (50Gy) 2) Boost (66Gy)	SB	33
5	53	m	OPC	L	pT2, pN2b, M0, R0	Cisplatin	1) PTV + cerv. LAW (54,4Gy) 2) SIB + PTV + LK (64Gy) 3) LK (70,4Gy)	SIB	32
6	58	w	HPC	R	pT2, pN0, M0, R1	Nein	1) PTV (50Gy) 2) Boost (68Gy)	SB	34
7	62	m	HPC	R	pT1, pN2b, M0, R0	Cisplatin	1) PTV (50Gy) 2) SIB + PTV+ LK (64Gy)	SIB	32
8	67	m	OPC	L	pT4a, pN2b, M0, R1	Nein	1) SIB cerv LAW (54,4 Gy) 2) SIB + PTV+ LK (64Gy) 3) SIB + LK (70,5Gy)	SIB	32
9	59	w	OPC	R	pT2, pN2b, M0, R0	Nein	1) PTV + LAW (50Gy) 2) Boost (64Gy)	SB	32
10	63	m	OPC	R	pT1, pN2a, M0, R0	Nein	1) SIB: PTV + cerv. LAW (54Gy) 2) PTV + LK (66Gy)	SIB	33
11	61	m	HPC	R	pT2, pN2c, M0, R0	Cisplatin	1) PTV+Boost (63 Gy) 2) SIB + LK (70Gy)	SIB	35
12	75	m	HPC	L	pT2, pN0, M0, R0	Nein	1) PTV + LAW (54Gy) 2) SIB: PTV+ LK (64,2Gy)	SIB	30

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Abkürzungen: Alter¹=Alter bei Bestrahlungsbeginn; m=männlich, w=weiblich; HPC=Hypopharynxkarzinom, OPC=Oropharynxkarzinom; Lok=Lokalisation, L=links, R=rechts; PTV=Planungsvolumen, cerv.= cervikal, LAW=Lymphabflusswege, LK=Lymphknoten; SB=Sequentieller Boost, SIB=Simultan integrierter Boost

3.2 Planung

Die Patienten erhielten postoperativ eine individuelle zwei-lagige Immobilisationsmaske (BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland). Diese Maske wurde bei allen folgenden Bestrahlungsfractionen genutzt, um Lagerungsungenauigkeiten zwischen den einzelnen Fractionen zu minimieren. Vor der Bestrahlung wurde ein kVCT Scan (Siemens Somatom, Siemens Inc., Erlangen, Deutschland) mit einer axialen Schichtdicke von 3mm zur Bestrahlungsplanung generiert und zu dem Planungssystem iPlan (BrainLAB, Feldkirchen, Germany) transferiert auf dem die OARs, Gross Tumor Volume (GTV), Clinical Tumor Volume (CTV) und das PTV konturiert wurden.

Anschließend wurden Dosisvorgaben für die OARs und das PTV definiert. Die Dosisbegrenzungen wurden festgelegt auf <25 Gy für die mittlere Dosis der Parotiden und <35 Gy bzw. <45 Gy für die Maximaldosis des RM und des Rückenmarks zzgl. 5mm Sicherheitsabstand (RM+5mm). Weniger als 30 % des Volumens der Mandibula sollte 70 Gy oder mehr erhalten. Höchste Priorität bei der Planung hatte die Dosisabdeckung des PTVs gefolgt von der Einhaltung der Dosisgrenzen der OARs. Die Dosisbegrenzungen der OARs konnte bei einzelnen Patienten überschritten werden, falls die Dosisabdeckung des PTVs und die Dosisbegrenzungen der OARs nicht vereinbar waren. Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben wurde ein Bestrahlungsplan am Tomotherapie Planungssystem (TomoTherapy PlanningStation, version 4.x, TomoTherapy, Madison, WI, USA) erstellt. Nach erfolgreicher Kontrolle wurde der Plan zur Bestrahlung freigegeben. Die Patienten wurden über den gesamten Zeitraum der Bestrahlung mit dem initialen Bestrahlungsplan oder dem jeweiligen Boostplan therapiert.

3.3 Bestrahlung

Alle Patienten wurden mit helikaler Tomotherapy (HT; TomoTherapy Inc., Madison, WI, USA) mit einer Energie von 6 Megaelektronenvolt (MeV) bestrahlt. Sie erhielten 5 Fraktionen pro Woche mit einer mittleren täglichen Dosis von 2,26 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 66,79 Gy (64 bis 70,5 Gy). Die Gesamtdosis richtete sich nach Art und Lokalisation des Tumors und nach der Anzahl der Fraktionen. Vor jeder Bestrahlung wurde ein MegaVolt Computertomographie (MVCT) Scan zur IGRT generiert und um Set-up Ungenauigkeiten zwischen den Fraktionen zu erfassen und durch Tischbewegungen auszugleichen. Die täglichen MVCT-Scans wurden mit dem Planungs-CT fusioniert. Die automatisierte Fusion von TomoTherapie verwendete Knochen- oder Weichteilalgorithmen. Diese starre Registrierung der Bilddatensätze wurde nochmals täglich vor der Bestrahlung kontrolliert und ggf. korrigiert.

3.4 Dosisberechnung

Nach dem Bestrahlungsende wurde retrospektiv mit der TomoTherapy Planned Adaptive Software (TomoTherapy Inc, Madison, WI, USA) "Merged images" der jeweiligen Fraktionen der Patienten generiert. Dabei wurde das MVCT des jeweiligen Tages mit dem kVCT (Planungs-CT) fusioniert. Auf diese "Merged images" wurde die Bestrahlungsdosis des jeweiligen Tages neu berechnet, um die tatsächliche Dosis dieses Tages zu erhalten. Zudem wurde das Struktur-Set des Planungs-CT auf das jeweilige MVCT kopiert. In einem Struktur-Set sind alle eingezeichneten Strukturen (PTV, OARs) enthalten.

Die Berechnung der jeweiligen täglichen Dosis wurde mit der kleinsten Auflösung durchgeführt, mit einer Voxelgröße von:

$$2 \times 2 \times d \text{ mm}^3$$

Dabei ist d die Schichtdicke der CT-Scans, welche in der Regel 3mm betrug.

Bei einigen Patienten wurden Fraktionen während einer Bestrahlung unterbrochen (interrupted) aufgrund von technischen Gründen oder Patientenbewegungen. In diesen Fällen wurde die unterbrochene Fraktion direkt im Anschluss fortgesetzt.

3.5 Modelle

Die täglichen neu berechneten Dosisverteilungen der einzelnen Fraktionen wurde anschließend mittels TomoTherapy Planned Adaptive aufsummiert und sogenannte Summationsdosen (SD) generiert.

Wir berechneten und summierten Vier verschiedene SDs auf:

1. DayDo= Aufsummierung aller Einzelfraktionsdosen
2. MVCTx2= Aufsummierung der Dosis von jeder zweiten Fraktion
3. MVCTx5= Aufsummierung der Dosis von jeder fünften Fraktion
4. MVCTx10= Aufsummierung der Dosis von jeder zehnten Fraktion

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Summationsdosen der verschiedenen Modelle herzustellen, wurden sie mit der folgenden Formel auf die Anzahl der Gesamtfractionen umgerechnet:

$$\frac{SD}{n} \times F$$

(SD=Summationsdosis, n=Anzahl der Fraktionen der SD und F=Anzahl der Gesamtfractionen.) Für die Szenarios 2, 3 und 4 wurden die berechneten Dosen der einzelnen Fraktionen multipliziert mit 2, 5 bzw. 10. Zur Evaluation wurden alle SDs anschließend über DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) exportiert und in das Planungssystem Eclipse importiert und auf das erste bzw. letzte MVCT projiziert.

Dosisvergleiche zwischen der Planungs-dosis (kVCT) und Dosisberechnungen auf MVCTs sind anfällig für Ungenauigkeiten von bis zu 5% (Langen, Meeks et al. 2005, Yadav, Tolakanahalli et al. 2010). Um diese Ungenauigkeiten zu vermeiden wurden die generierten SDs nicht mit der Planungs-dosis auf dem kVCT verglichen, sondern mit der Dosis des ersten MVCTs multipliziert mit der Anzahl der Fraktionen (MVCT1, Surrogat für die Planungs-dosis). Die gezeigten Unterschiede sind deshalb auf die anatomischen Veränderungen während der Strahlentherapie und den unterschiedlichen Szenarien zurückzuführen und nicht auf den Gebrauch von Zwei unterschiedlichen "image values to density tables" (IVDT). IVDTs werden genutzt um aus den erhaltenen Mustern Dosisverteilungen zu berechnen und unterschiedliche Tabellen werden für MVCT und kVCT benötigt. In der vorliegenden Studie beschreibt die tägliche Dosisberechnung

Material und Methodik

(DayDo) welche auf das letzte MVCT projiziert wurde die wirkliche Dosis (Goldstandard) welche die Patienten während der Therapie erhielten.

Drei Patienten wurden aufgrund von Wartungen an der Tomotherapie für jeweils zwei Fraktionen an einem anderen Linearbeschleuniger vergleichbar bestrahlt. Die betroffenen Fraktionen wurden bei der Aufsummierung und Auswertung entsprechend berücksichtigt.

Das Planungs-CT Struktur-Set, welches auf das erste und letzte MVC fusioniert wurde, wurde nochmals manuell von einem Arzt angepasst. Um die Interobserver Variabilität möglichst gering zu halten, wurden alle Struktur-Sets von derselben erfahrenen Ärztin konturiert. In Abbildung 4 ist eine manuelle Konturierung des Planungs-CT Struktur-Sets auf das letzte MVCT dargestellt.

Bild A stellt die Fusionierung des Struktur-Sets des Planungs-CT auf das letzte MVCT dar. Dabei ist eine unzureichende Anpassung der Strukturen (z.B. bei der linken Parotis) sichtbar. Bild B zeigt die manuell konturierten Veränderungen des Struktur-Sets im Vergleich zum Planungs-CT. Bild C zeigt die endgültige Konturierung der OARs und des PTVs auf das letzte MVCT.

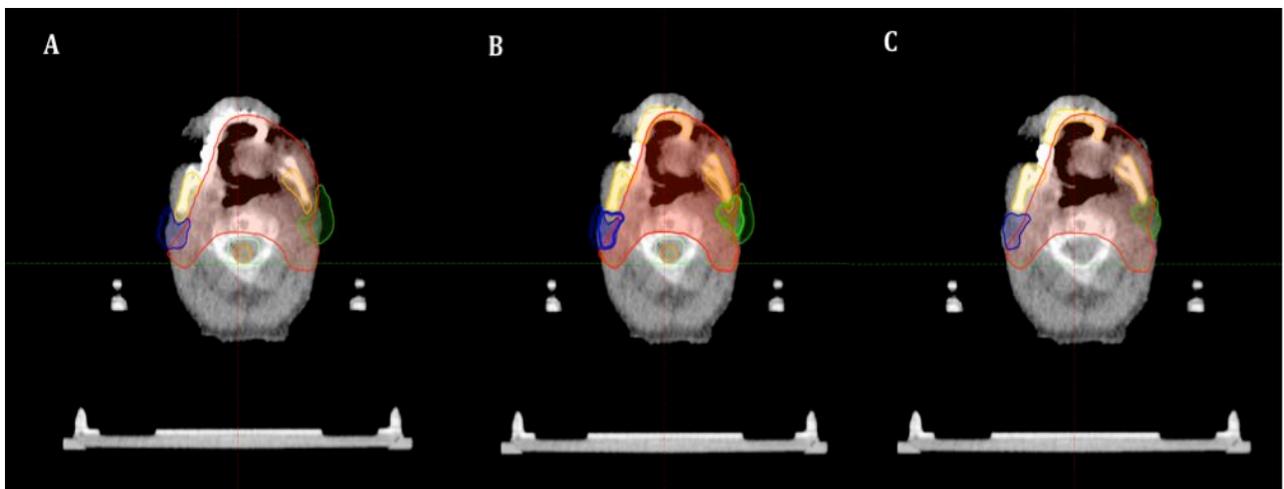


Abb. 4: Anpassung des ursprünglichen Struktur-Sets auf das letzte MVCT. Gelb= Mandibula, Rot= PTV, Blau= Rechte Parotis, Grün= Linke Parotis, Orange= RM, Türkis= RM+5mm.

3.6 Volumen und Nebenwirkungen

Die Patienten wurden sowohl während ihres Bestrahlungszyklus, als auch während der Kontrolluntersuchungen nach der Strahlentherapie mehrmals von Ärzten untersucht und etwaige Nebenwirkungen eruiert. Die Frühtoxizität wurde anhand der "Common Toxicity Criteria for Adverse Effects" (CTCAE 4.0) Klassifikation erfasst. In unserer Studie wurden die höchsten Nebenwirkungsgrade, die während der Therapie oder bei Nachsorgeterminen innerhalb der ersten 90 Tage auftraten, erfasst. Die genauen Einteilungsgrade der CTCAE sind in Tabelle 4 zusammengefasst. In dieser Studie wurde das Auftreten von Xerostomie, Mukositis, Myelitis, Osteonekrose und Dysphagie untersucht.

Um den Verlauf der Volumenveränderungen zu erfassen wurde jedes Fünfte MVCT in das Planungssystem Eclipse importiert. Die Struktur Sets der jeweiligen MVCT Scans wurden manuell von derselben erfahrenen Ärztin angepasst. Es wurde besonders darauf geachtet, dass das RM und RM+5mm in denselben axialen Schichten konturiert wurde und folglich erfasste Volumenveränderungen nicht auf unterschiedlich lange MVCT Scans zurückzuführen sind.

CTC A.E	Mukositis	Xerostomie	Myelitis	Osteonekrose	Dysphagie
0	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
1	Asymptomatisch/ milde Symptome keine Intervention notwendig	Symptomatisch ohne signifikante Veränderung der Ernährungsweise, unstimulierte Salvia >0,2ml/min	Asymptomatisch/milde Symptome (z.B. Babinski Zeichen oder Lhermitte Zeichen)	Asymptomatisch, Intervention nicht notwendig	Symptomatisch, Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst
2	Symptomatisch, Intervention indiziert	Moderate Symptome, Veränderung der Ernährungsweise, unstimulierte Salvia 0,1-0,2 ml/min	Geringe Schwäche oder Sensibilitätsverlust	Symptomatisch, Intervention indiziert (z.B. topische Stoffe)	Symptomatisch, Veränderte Nahrungsaufnahme
3	Ausgeprägte Symptomatik	Unfähigkeit der adäquaten Nahrungsaufnahme, Ernährungssonde/ Parenterale Ernährung indiziert, unstimulierte Salvia < 0,1 ml/min	Ausgeprägte Schwäche oder Sensibilitätsverlust	Ausgeprägte Symptomatik, elektive operative Intervention indiziert	Ausgeprägte Symptomatik mit stark veränderter Ernährungsweise; Sonde, Parenterale Ernährung oder Hospitalisation indiziert
4	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert	-	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert
5	Tod	-	Tod	Tod	Tod

Tabelle 4: CTC A.E 4.0; Einteilung der akuten Nebenwirkungen, die während der Strahlentherapie und innerhalb der folgenden 90 Tage auftreten (U.S Department of Health and Human Services 2010)

3.7 OARs und PTV

In dieser Studie wurden folgende OARs untersucht: die ipsilaterale und kontralaterale Parotis (PG ipsilat, PG kontralat), beide Parotiden (PG total), die Mandibula (Mand), das RM und das RM+5mm. Als Korrelat für das RM wurde der Duralsack konturiert, da dieser auf dem MVCT sichtbar ist.

Folgende Werte wurden aus dem DVH extrahiert:

1. PTV: Dmean, Dmax, Dmin, Dose1cc
2. Mandibula: Dmean, Dmax, Dose1cc
3. Parotiden: Dmean, Dose1cc
4. RM und RM+5mm: Dmax, Dose1cc, Dose0,1cc

Abbildung 5 zeigt exemplarisch ein DVH eines Patienten mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich mit der relativen Dosis in % und der absoluten Dosis in Gray.

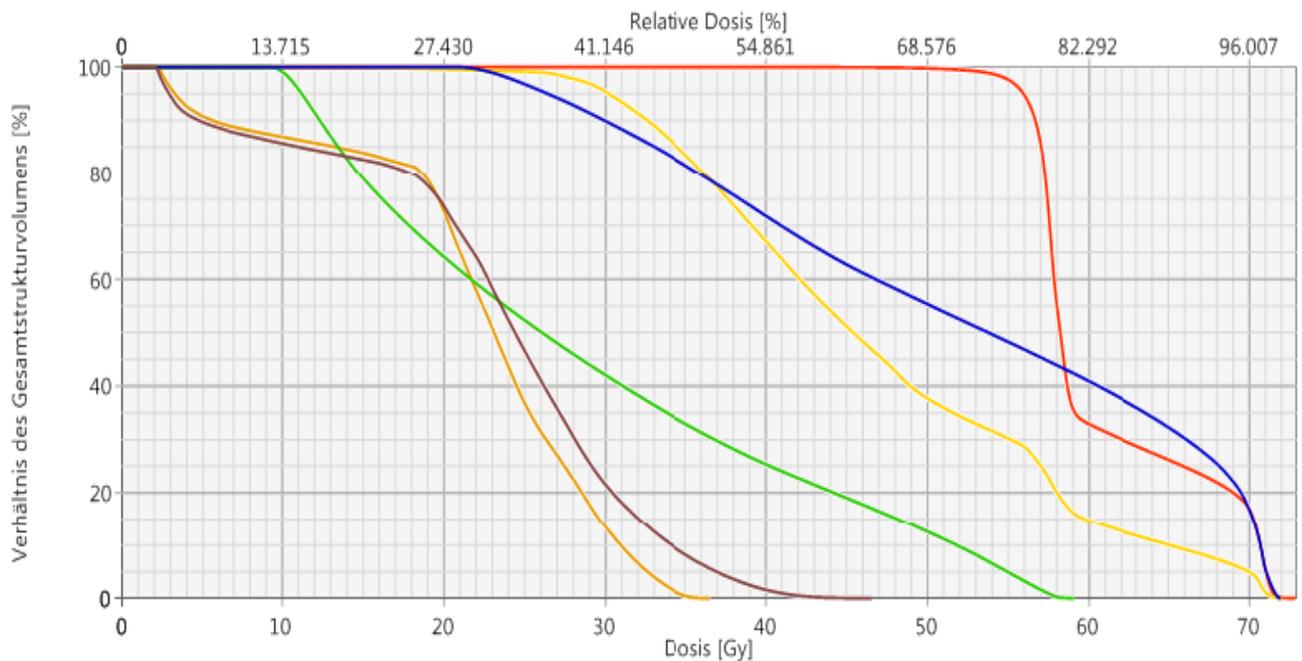


Abb. 5: Dosis-Volumen-Histogramm mit OARs und PTV eines Patienten mit Kopf- und Halstumor. Rot=PTV; Gelb=Mandibula, Grün=Linke Parotis; Blau=Rechte Parotis; Orange=RM; Braun=RM+5 mm

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Windows EXCEL 2013 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt.

Zur Darstellung der deskriptiven Statistik verwendeten wir den Median mit Minimum und Maximum für die Dosisunterschiede der jeweiligen SDs und der Planungsdosis.

Zur Feststellung der statistischen Signifikanz wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ festgelegt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Diese Verfahren wurden für die einzelnen Dosisberechnungen sowie für die Volumenveränderungen angewandt.

Zudem wurden die relativen Dosisunterschiede und Nebenwirkungen in Prozent (%) bestimmt und analysiert. In der Studie werden Dosisunterschiede von Größer 5 % als klinisch relevant erachtet. Dies ist jedoch nur ein Annäherungswert, da schon geringere prozentuale Dosisunterschiede klinisch relevant sein können, z.B. wenn dadurch bestimmte Dosisgrenzen überschritten werden.

Um einen statistischen Zusammenhang der einzelnen Dosis- oder Volumenunterschiede festzustellen, wurde der Spearman's Rangkorrelationskoeffizient generiert. Wie bereits beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde das Signifikanzniveau der statistischen Korrelation auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Volumenveränderungen

Im Verlauf der Strahlentherapie kommt es zu Volumenveränderungen des PTVs und der OARs. Im folgenden Abschnitt werden diese Volumenveränderungen, welche anhand jedes fünften MVCTs erhoben wurden, dargestellt.

4.1.1 Veränderungen des PTVs

Das Volumen des PTVs stellt sich im Verlauf rückläufig dar. Der absolute Volumenverlust aller Patienten während der gesamten Bestrahlungsdauer betrug im Median 21,3 cm³ mit einem Minimum von 0,4 cm³ und einem Maximum von 276,3 cm³. Abbildung 6 stellt die Volumenveränderungen in cm³ während des Bestrahlungszyklus dar. Es zeigt sich ein annähernd linearer Volumenverlust.

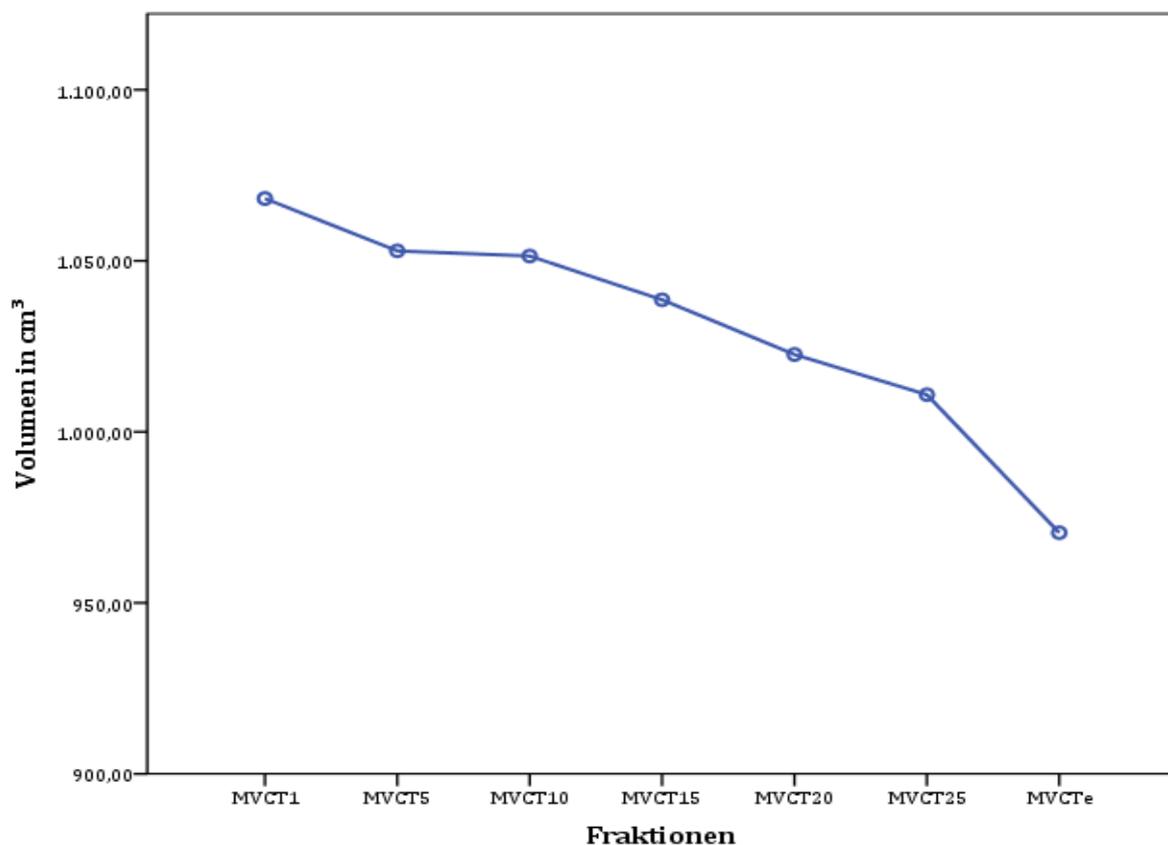


Abb. 6: Mediane Volumenveränderung des PTVs (in cm³) im Verlauf der Bestrahlung.

4.1.2 Volumenveränderungen der Parotiden

Während der Strahlentherapie kam es zu einer Volumenabnahme beider Parotiden. Abbildung 7 stellt den gesamten Volumenverlust beider Parotiden über den Behandlungsverlauf dar. Im Median zeigte sich eine Volumenveränderung beider Parotiden zusammen von $-5,9 \text{ cm}^3$ mit einer Range von $-14,6 \text{ cm}^3$ bis $3,1 \text{ cm}^3$. Das mediane Volumen der Parotiden verringerte sich um 21,76 % im Vergleich zum Strahlungsbeginn.

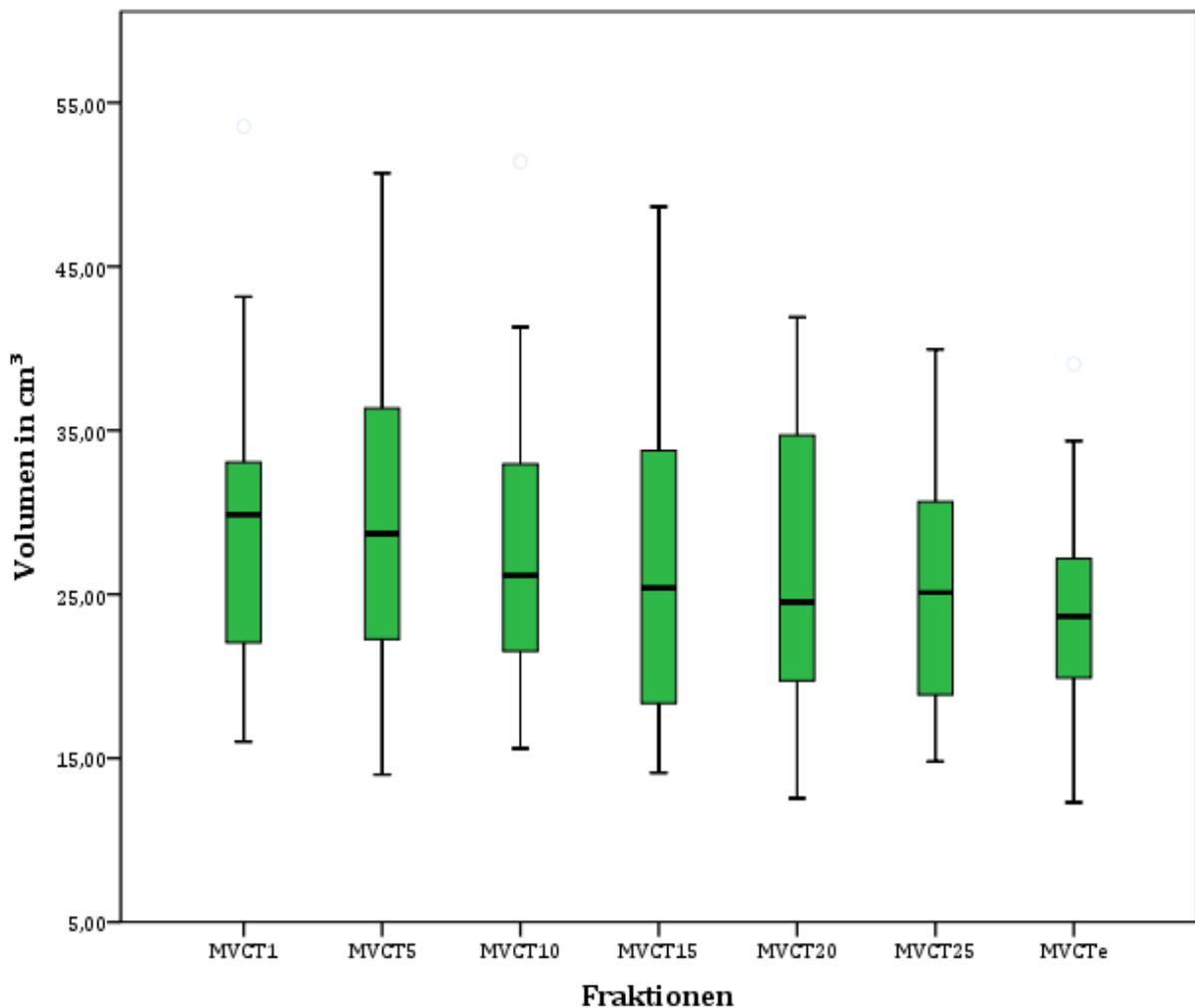


Abb. 7: Volumenveränderungen der Parotiden (in cm^3) im Verlauf der Bestrahlung. Dargestellt werden der Median, Min, Max, 25 % und 75 % Quartile.

Abbildung 8 stellt den medianen Volumenverlauf der ipsilateralen und kontralateralen Parotis getrennt dar. Es zeigte sich, dass im Gegensatz zum annähernd linearen Volumenverlauf des PTVs die Volumenveränderungen der Parotiden Schwankungen unterliegen. Im Verlauf traten Volumenzunahmen (siehe ipsilaterale Parotis) oder, wie sichtbar am Verlauf der kontralateralen Parotis, Plateauphasen auf. Gesamt zeigte sich jedoch im Median für die ipsilaterale Parotis eine Volumenveränderung von $-6,2 \text{ cm}^3$ mit einem Minimum und Maximum von $0,9 \text{ cm}^3$ und $-14,4 \text{ cm}^3$. Für die kontralaterale Parotis zeigte sich eine mediane Volumenveränderung von $-5,9 \text{ cm}^3$ mit einem Minimum und Maximum von $3,1 \text{ cm}^3$ bzw. $-14,6 \text{ cm}^3$.

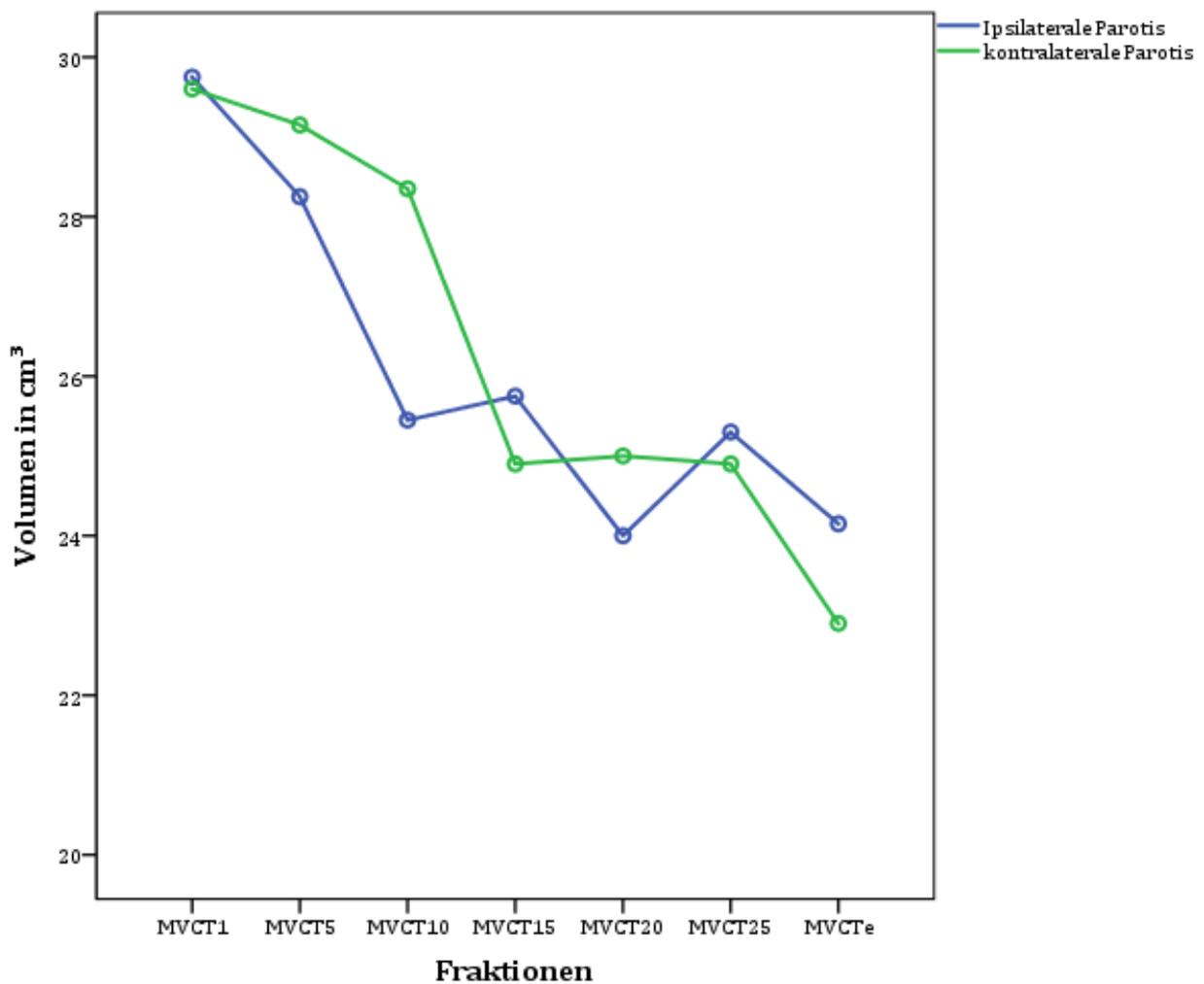


Abb. 8: Mediane Volumenveränderungen der ipsilateralen (blau) und kontralateralen (grün) Parotis.

Tabelle 5 zeigt die medianen relativen Volumenveränderungen des PTVs und der OARs mit dem Maximum und Minimum in Prozent über den gesamten Bestrahlungszeitraum und deren statistische Signifikanz.

Strukturen	Δ Volumen in % (Max&Min)	Wilcoxon Test
RM	-1,51 % (-33,33 %; 17,81 %)	p=0,130
RM+5mm	-5,37 % (-25,65 %; 6,57 %)	p=0,071
Ipsilat. PG	-22,05 % (-34,75 %; 5,20 %)	P=0,003
Kontralat. PG	-19,51 % (-31,46 %; 15,82 %)	P=0,006
Mandibula	-3,85 % (-15,45 %; 19,11 %)	p=0,433
PTV	-2,61 % (-16,70 %; 0,22 %)	p=0,003

Tabelle 5: Relative mediane Volumenveränderungen der OARs und des PTVs während der Strahlentherapie. Die Signifikanz ist mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wiedergegeben.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich wird, kam es für das RM und RM+5mm zu keiner statistisch signifikanten Volumenveränderung. Für das RM konnte eine mediane Volumenveränderung von -1,51 % beobachtet werden. Für das RM+5mm zeigte sich ein medianer Volumenverlust von -5,37 %.

Für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis kam es zu einer medianen Volumenveränderung von -22,05 % (-34,75 % bis 5,20 %) bzw. von -19,51 % (-31,46 % bis 15,82 %), die statistisch signifikant ist. Auf die einzelnen Fraktionen berechnet zeigte sich dabei für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis eine Volumenabnahme von ca. 0,68 % bzw. 0,61 % pro Tag.

Für das PTV zeigte sich eine signifikante mediane Volumenveränderung von -2,61 % mit einem täglichen Volumenverlust von 0,08%. Für die Mandibula zeigte sich mit einer Volumenveränderung von -3,85 % ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.1.3 Zusammenhang der Volumenveränderungen

Wie in Tabelle 5 ersichtlich, besteht individuell für die jeweilige Parotis eine signifikante Volumenveränderung. Im folgenden Abschnitt soll erläutert werden inwiefern ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Volumenveränderungen der Parotiden bzw. des PTVs existiert.

Abbildung 9 zeigt die Korrelation der Volumenveränderungen für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis. Die Ausgleichsgerade zeigt mit einer Steigung von 0,73 einen positiven Verlauf auf. Die Punkte stellen dabei die Werte der einzelnen Patienten dar.

Zwischen den Volumenveränderungen der ipsilateralen und kontralateralen Parotis zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

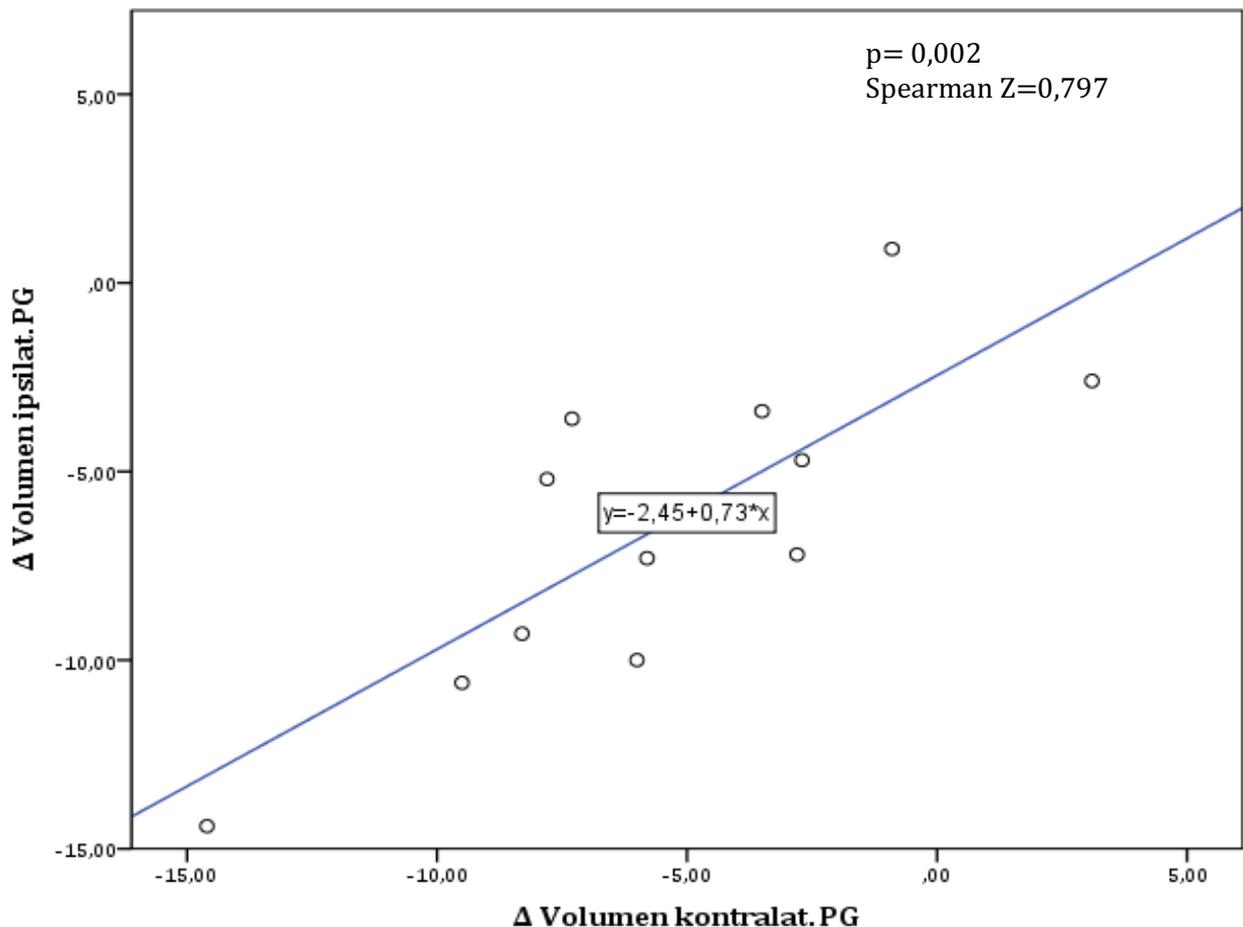


Abb. 9: Korrelation des Volumenverlusts der ipsilateralen und kontralateralen Parotis. Mit Δ Vol=Volumenverlust der ipsilaterale und kontralaterale Parotis während der Bestrahlung.

Abbildung 10 zeigt den Zusammenhang zwischen den Volumenveränderungen der Parotiden und des PTVs. Mit einem p-Wert von 0,175 und einem Korrelationskoeffizienten $Z=0,420$ konnte ein positiver nicht signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Obwohl für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis sowie für das PTV einzeln jeweils ein signifikanter Volumenverlust über den Bestrahlungszeitraum gezeigt werden konnte, existiert keine signifikante Korrelation dieser Volumenverluste (siehe Tabelle 5).

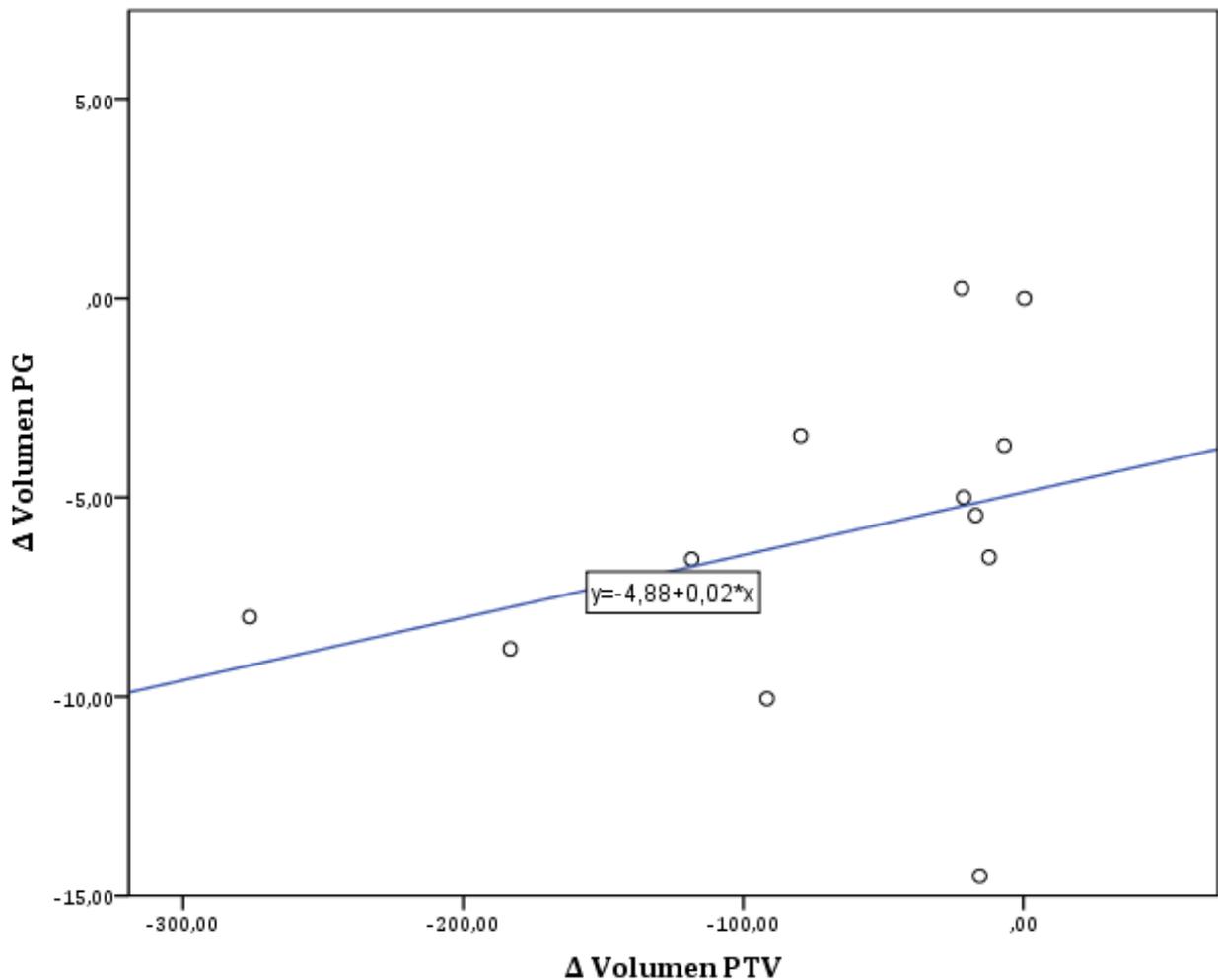


Abb. 10: Korrelation des Volumenverlusts der beiden Parotiden und des PTVs. Mit ΔVol =Volumenverlust in cm^3 für die Parotiden und des PTVs während der Bestrahlung.

4.2 Dosisunterschiede

Aufgrund von anatomischen Veränderungen, wie Volumenveränderungen und Organmigration im Verlauf der Strahlentherapie, können Dosisunterschiede entstehen. Im folgenden Abschnitt wurde untersucht inwiefern Dosisunterschiede zwischen tatsächlicher und geplanter Dosis existieren.

4.2.1 Dosisunterschiede zwischen Planungsdosis und tatsächlicher Dosis

Tabelle 6 stellt die Dosisdifferenz zwischen dem MVCT1 und den unterschiedlichen Dosismodellen in Gray dar. * gibt die mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ermittelte statistische Signifikanz an. Mit Δ wird die Dosisdifferenz zwischen der Planungsdosis und den unterschiedlichen Modellen angegeben. Sie berechnet sich wie folgt:

$$\Delta\text{Modelle} = \text{Modelle} - \text{MVCT1}$$

Für Dmax und Dose 0,1cc des RMs existierten nur geringe Dosisunterschiede (kleiner 1 Gy) zwischen Planung und der tatsächlichen Dosis sowie für seltenere Dosisaufsummierungen. Für das RM+5mm zeigten sich keine signifikanten Dosisunterschiede zu der Planungsdosis.

Die Parotiden betreffend konnte für Dmean ein signifikanter ($p=0,04$) medianer Dosisunterschied von 1,94 Gy für ΔDayDo festgestellt werden. Die anderen Dosismodelle zeigten ebenfalls die Tendenz des Dosisunterschiedes auf, jedoch zeigten diese keine statistische Signifikanz.

Für die Mandibula zeigte sich ebenso nur ein geringer Dosisunterschied für Dmean von weniger als 1 Gy für die unterschiedlichen SDs.

Für das PTV existierte ein geringer medianer Dosisunterschied von 0,05 Gy für Dmean und ein Dosisunterschied für Dmin von 2,42 Gy zwischen DayDo und der Planung. Für alle SDs des PTVs zeigte sich ein Dosisunterschied für Dmean von weniger als 0,3 Gy. Somit erhielt das PTV die gewünschte Dosis und eine relevante Unterdosierung des PTVs trat in unserer Studie nicht auf.

Strukturen		Δ DayDo	Δ MVCTx2	Δ MVCTx5	Δ MVCTx10
		Median (Min;Max)	Median (Min;Max)	Median (Min;Max)	Median (Min;Max)
RM	Dmax	0,03 (-4,03;6,75)	0,00 (-6,32; 6,60)	0,08 (-7,75; 6,07)	0,11 (-6,32;6,56)
	Dose 0,1cc	-0,45 (-4,92;2,70)	0,53 (-6,21; 2,26)	0,76 (-7,59; 2,28)	0,26 (-6,17; 2,81)
RM+5mm	Dmax	-1,20 (-6,88; 8,28)	-1,25 (-7,26;7,53)	-1,14 (-7,83; 6,70)	-1,25 (-7,46; 7,33)
	Dose1cc	-0,06 (-5,46;7,99)	0,41 (-6,50; 7,97)	-0,09 (-7,46; 7,27)	-0,16 (-6,41; 5,54)
PG gesamt	Dmean	1,94 (-3,28;7,34) *	1,93 (-2,96; 6,98)	1,62 (-2,51; 6,54)	1,92 (-3,97; 6,99)
	Dose1cc	-0,76 (-5,21; 3,09)	-0,78 (-4,83; 2,50)	-0,75 (-4,21; 1,66)	-0,76 (-6,01; 2,47)
Mandibula	Dmean	-0,15 (-4,86; 3,59)	-0,31 (-4,67; 2,50)	-0,45 (-4,45; 1,16)	-0,28 (-5,34; 2,38)
PTV	Dmax	-0,60 (-3,01; 1,27)	-0,70 (-2,97; 1,62)	-0,64 (-3,08; 1,40)	-0,68 (-3,14; 1,72)
	Dmin	2,42 (-12,59; 13,15)	1,97 (-12,51; 12,38)	1,25 (-12,39; 11,07)	2,0 (-12,74; 12,22)
	Dmean	0,05 (-0,26; 1,04)	-0,09 (-0,97; 1,04)	-0,28 (-2,08; 1,05)	-0,18 (-0,99; 0,90)
	Dose1cc	-0,02 (-1,09; 0,95)	-0,07 (-1,04; 0,96)	0,10 (-1,02; 0,95)	0,20 (-0,88; 0,91)

Tabelle 6: Mediane Dosisunterschiede der einzelnen OARs und des PTVs in Gray zwischen der Planungsdosis und den einzelnen SDs dargestellt auf das letzte MVCT. In Klammern sind Min und Max in Gy dargestellt. * stellt die statistische Signifikanz dar

Bei einigen Patienten in unserer Studie konnten wir für die Parotiden deutliche Dosisunterschiede zwischen der Planungsdosis und tatsächlicher Dosis feststellen. Abbildung 11a zeigt individuell für jeden Patienten die Dmean der Parotiden für die Planungsdosis (MVCT1), DayDo und MVCTx2 in Gy.

Bei vier Patienten existierte ein Dosisunterschied von mehr als 4 Gy. Das bedeutet, dass es bei 33% der Patienten zu Dosisunterschieden zwischen Planung und tatsächlicher Dosis von mehr als 4 Gy kam. Eine Ausnahme bildete Patient Nr. 11, da dieser als Einziger einen deutlichen Dosisabfall verzeichnete (>3 Gy). In diesem Fall migrierte die rechte Parotis vor allem nach kraniallateral im Verlauf der Strahlentherapie und damit verringerte sich das Volumen der Parotis welches im Bereich des PTVs lag. Auffällig war außerdem die sehr geringe Dosis der Parotiden für Patient Nr. 6. Bei allen anderen Patienten erhielten die Parotiden eine Dosis von mehr als 20 Gy, Patient Nr. 6 erhielt jedoch im Dmean weniger als 2 Gy. Bei diesem Patienten (Nr. 6), der an einem HPC erkrankte, existierte ein größerer Abstand zwischen dem PTV und den Parotiden. Aufgrund dieses Abstandes und der geringen Dosisapplikation traten bei diesem Patienten nur marginale Volumenveränderungen der Parotiden im Verlauf der Strahlentherapie auf ($\pm 0,9 \text{ cm}^3$).

Der Dosisunterschied zwischen DayDo und MVCTx2 für die Parotiden bezogen auf jeden einzelnen Patienten war gering und statistisch nicht signifikant.

Abbildung 11b stellt für jeden Patienten individuell die Dmean des PTVs in Gy dar. Angegeben sind die Dosen für das Planungs-CT (MVCT1), DayDo und MVCTx2.

Im Gegensatz zu den Parotiden zeigten sich für nahezu alle Patienten nur sehr geringe Dosisunterschiede zwischen der geplanten und tatsächlichen Dosis (im Mittel 0,05 Gy).

Das PTV wurde durch die Planungsdosis somit zu jeder Zeit suffizient abgedeckt.

Zwischen DayDo und MVCTx2 zeigte sich für das PTV ebenfalls nur ein sehr geringer Unterschied.

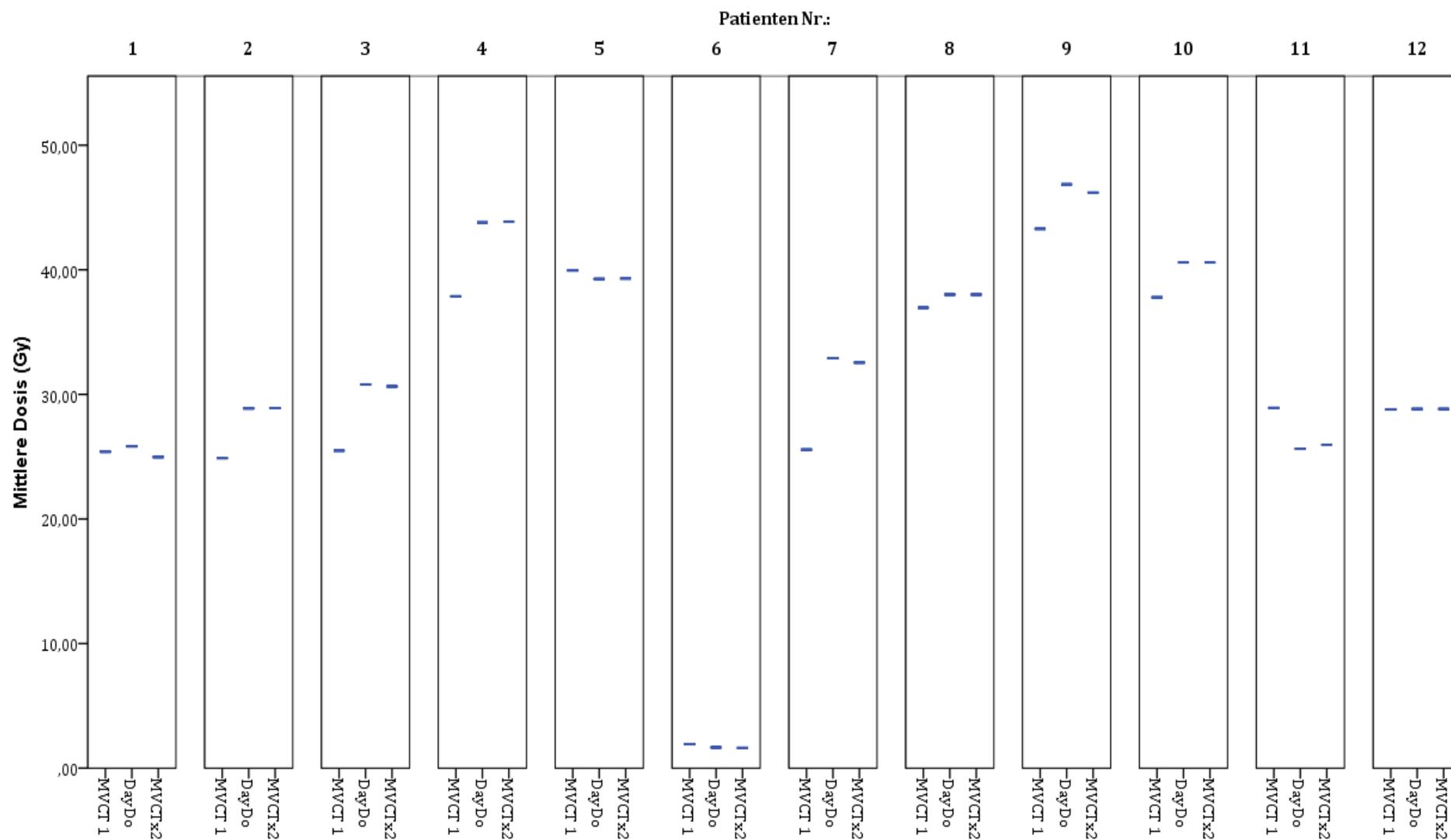


Abb. 11a: Dargestellt ist die Dmean der Parotiden für jeden der Patienten in Gy für das Planungs-CT, DayDo und MVCTx2.

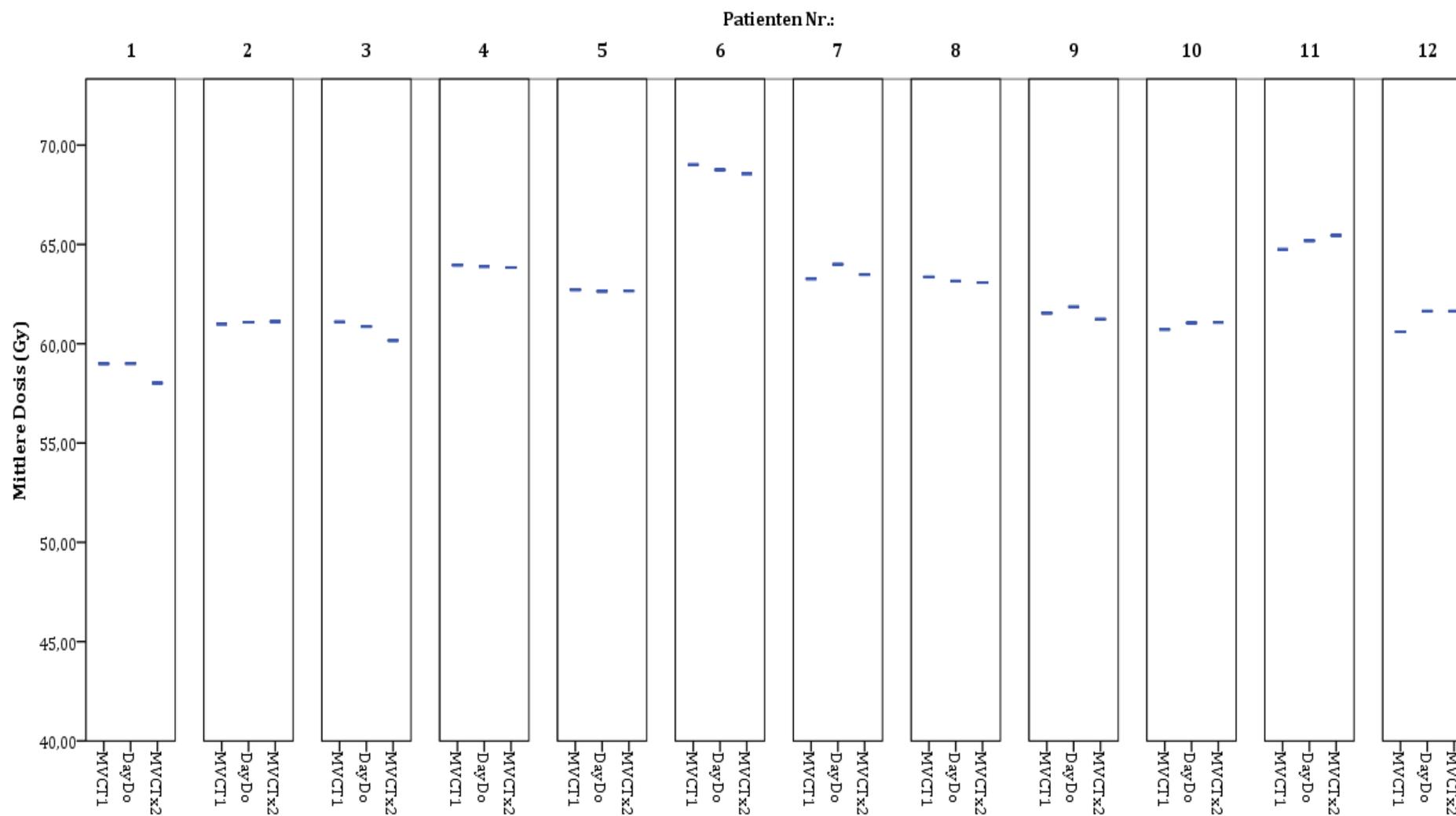


Abb. 11b: Dargestellt ist die Dmean des PTVs jedes Patienten in Gy für das Planungs-CT, DayDo und MVCTx2

4.2.2 Korrelation der Dosisunterschiede zu Volumenveränderungen

Wie bereits in 4.1 bzw. 4.2.1 gezeigt existieren signifikante Volumenveränderungen im Verlauf der Strahlentherapie bzw. signifikante Dosisunterschiede zwischen der tatsächlichen Dosis im Vergleich zur Planungsdosis für die Parotiden.

Die Abbildung 12 a und b zeigen die Korrelationen der Volumenveränderungen und der Dosisunterschiede zwischen tatsächlicher Dosis (DayDo) und der Planungsdosis in % für die kontralaterale (12a) und ipsilaterale (12b) Parotis. Für die kontralaterale Parotis zeigte sich eine nicht signifikante negative Korrelation ($p=0,43$) zwischen der Volumenveränderung und der Dosisdifferenz. Für die ipsilaterale Parotis zeigte sich nur eine geringe nicht signifikante negative Korrelation ($p=0,93$).

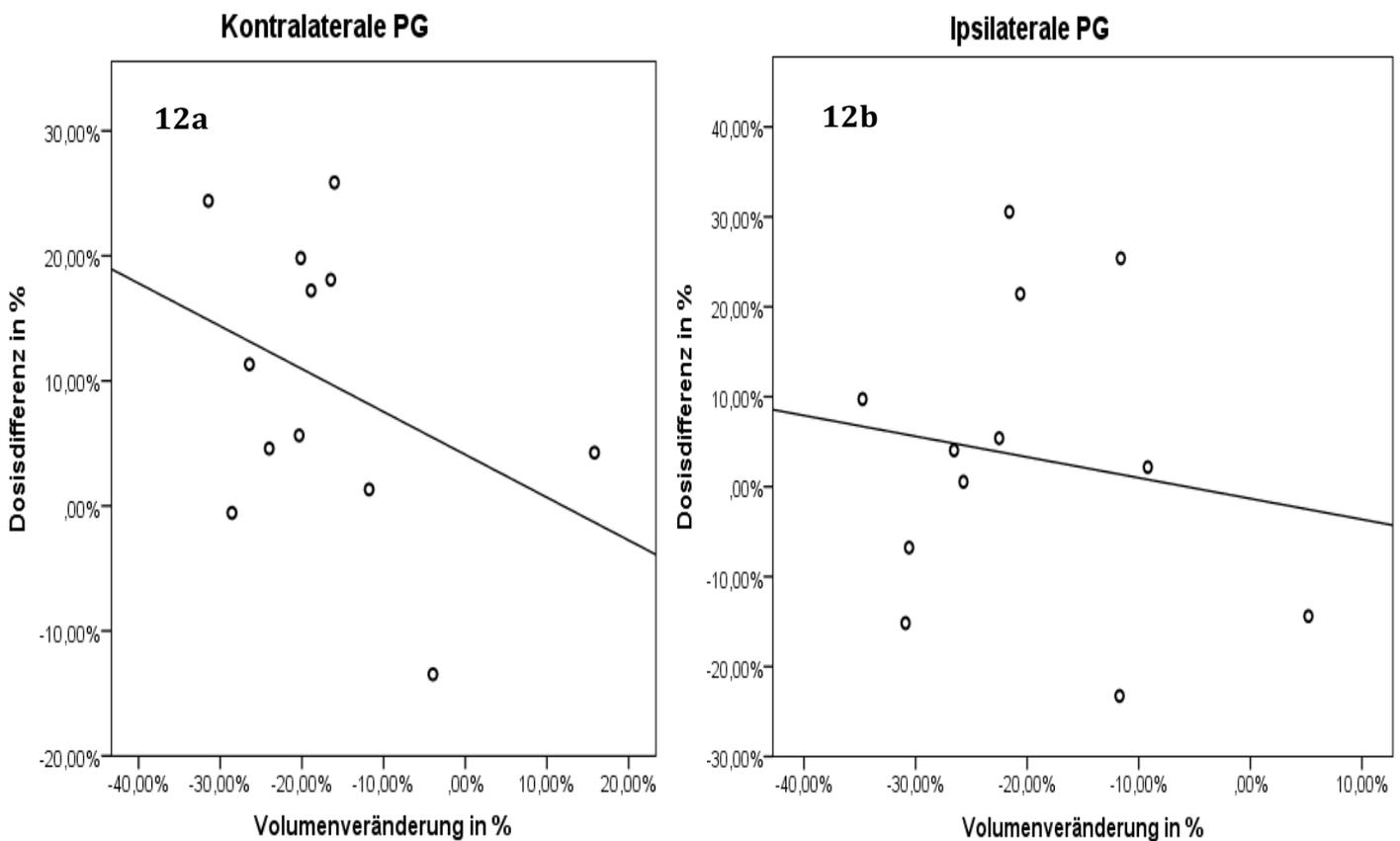


Abb. 12a und b: Korrelation der Volumenveränderungen und der Dosisunterschiede zwischen tatsächlicher Dosis (DayDo) und der Planungsdosis in % für die kontralaterale und ipsilaterale Parotis.

4.2.3 Relative Dosisunterschiede zwischen Planung und tatsächlicher Dosis

Abbildung 13 zeigt die relative Dosisdifferenz für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis. Die relative Dosisdifferenz in Prozent wird für jeden Patienten individuell berechnet:

$$\text{Relative}\Delta\text{DayDo} = \frac{[\text{DayDo} - \text{Planungsdosis (MVCT1)}]}{\text{Planungsdosis (MVCT1)}} \times 100$$

Für die ipsilaterale Parotis zeigte sich eine mediane Dosiszunahme von 3,11 % mit einem Minimum von -23,26 % und einem Maximum von 30,56 %.

Für die kontralaterale Parotis zeigte sich im Mittel ein Dosisunterschied im Vergleich zur Planung von 8,48 % mit einem Minimum und Maximum von -13,47 % bzw. 25,87 %.

Bei Patient Nr. 7 zeigte sich für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis jeweils die größte relative Dosisdifferenz. In diesem Fall migrierten die Parotiden im Verlauf der Strahlentherapie in Richtung des PTVs. Folglich erhielt ein größeres Volumen der Parotiden

mehr Dosis.

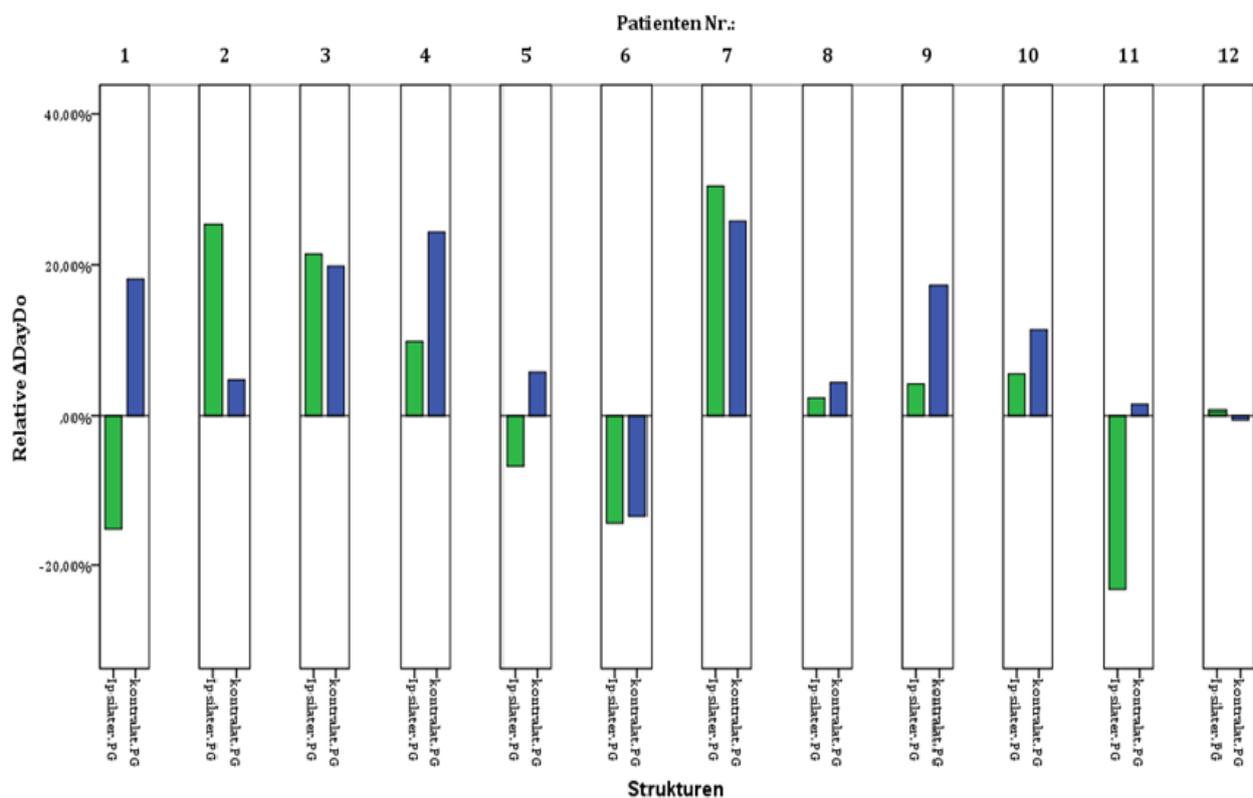


Abb. 13: Relative Dosisunterschiede der Parotiden individuell für jeden Patienten. Mit der relativen ΔDayDo als Dosisdifferenz zwischen Planung und DayDo. Grün= ipsilaterale PG; Blau= kontralaterale PG.

Abbildung 14 stellt die relative mediane Dosisdifferenz der Modelle im Bezug zur Planungsdosis für die OARs und des PTVs dar.

Für das RM und RM+5mm wird die Differenz der Dmax angegeben, für die Parotiden, Mandibula und das PTV die Differenz von Dmean.

Der mittlere Dosisunterschied des RM war Unabhängig von der Häufigkeit der Dosisaufsummierungen (DayDo, MVCTx2, MVCTx5 oder MVCTx10) kleiner 1,0% im Vergleich zur Planungsdosis.

Der Dosisunterschied für das RM+5mm im Median betrug für die verschiedenen Modelle weniger als 3 %. Die größte Dosisdifferenz für das RM+5mm zeigte sich bei MVCTx5 mit 2,51 %.

Für die ipsilaterale Parotis zeigte sich im Median die größte Dosisdifferenz mit 3,11 % (-23,26 % bis 30,56 %) bei DayDo im Vergleich zur Planungsdosis. Die mediane Dosisdifferenz der zeitsparenderen Modelle der ipsilateralen Parotis wie MVCTx2, MVCTx5 und MVCTx10 betrug 2,86 % (-22,49 % bis 30,43 %), 2,63 % (-21,34 % bis 30,23 %) bzw. 2,75 % (-25,0 % bis 30,49 %) und zeigten bereits die Tendenz der Überdosierung.

Für die kontralaterale Parotis ließ sich im Median eine relative Dosisdifferenz von 8,48 % (-13,47 % bis 25,87 %), 8,47 % (-15,65 % bis 24,91 %), 7,33 % (-14,43 % bis 23,64 %) respektive 8,48 % (-11,92 % bis 23,29 %) für DayDo, MVCTx2, MVCTx5 und MVCTx10 darstellen.

Für die Mandibula zeigte sich ein relativer Dosisunterschied von kleiner als 1 % für alle Modelle.

Für das PTV existierte nahezu kein Dosisunterschied. Unabhängig der Häufigkeit der Dosisaufsummierung zeigte sich eine relative Differenz von kleiner 1%. Folglich konnte eine Unterdosierung des PTVs ausgeschlossen werden.

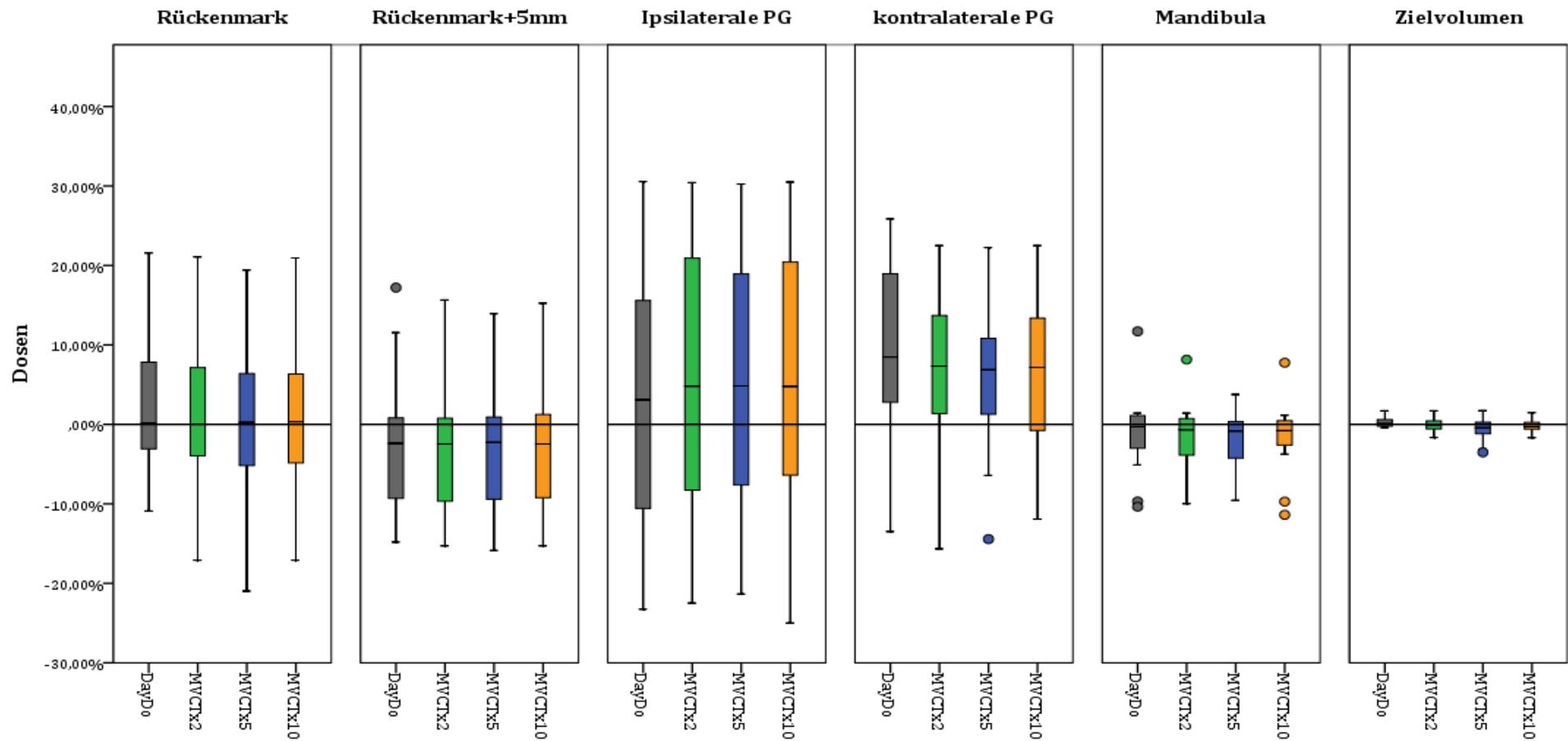


Abb. 14: Relative Dosisdifferenz der einzelnen OARs und des PTVs zwischen den Modellen und dem MVCT1. Angegeben sind für das RM und RM +5mm die Differenz der Dmax. Für die Parotiden, Mandibula und das PTV ist die Differenz von Dmean angegeben. Grau=DayDo; Grün=MVCTx2; Blau=MVCTx5; Orange=MVCTx10.

4.2.4 Tägliche Dosisberechnung und zeitsparendere Varianten

Das Modell DayDo simuliert die tägliche Dosisaufsummierung (Gold Standard) der OARs und des PTVs und gilt als tatsächlich erhaltene Dosis. Im folgenden Abschnitt wird aufgezeigt, inwiefern die tägliche Aufsummierung notwendig ist oder ob weniger zeitaufwendige Verfahren ebenfalls die Dosisunterschiede suffizient darstellen können.

Tabelle 7 stellt die Dosisdifferenz der unterschiedlichen OARs und des PTVs zwischen DayDo und den zeitsparenderen Modellen in Gray dar. Die Signifikanz der Dosisunterschiede zwischen den Modellen und DayDo wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erfasst. Es zeigte sich für das RM zwar statistisch signifikante Dosisunterschiede für Dmax (MVCTx2) und Dose1cc (MVCTx5 und MVCTx10) aber mit einem absoluten Dosisunterschied von kleiner als 0,5 Gy sind diese nicht klinisch relevant. Für das RM+5mm und die Mandibula zeigten sich ebenfalls signifikante Dosisunterschiede aber auch hier sind diese minimalen Unterschiede nicht klinisch relevant. Für die Dmean der Parotiden und des PTVs zeigten sich ebenfalls nur marginale statistisch nicht signifikante Dosisunterschiede. Für alle Dmean lässt sich feststellen, dass häufigere Dosisaufsummierungen (MVCTx2) einen geringeren Dosisunterschied zu DayDo aufweisen als seltener Aufsummierungen (MVCTx10). Für alle einzelnen Dosen der OARs und des PTVs der unterschiedlichen Modelle zeigte sich eine Dosisdifferenz von kleiner als 0,7 Gy feststellen im Vergleich zu DayDo.

Struktur		Absolute Dosisdifferenz zu DayDo (Min; Max)		
		MVCTx2	MVCTx5	MVCTx10
Rückenmark	Dmax	-0.1* (-2.3; 0.2)	-0.49 (-3.7; 0.6)	-0.31 (-2.3; 0.5)
	Dose1cc	-0.09 (-1.2; 0.2)	-0.33* (-2.6; 0.7)	-0.40* (-3.7; 0.3)
Rückenmark+5mm	Dmax	-0.06 (-0.8; 0.2)	-0.07 (-1.6; 0.4)	-0.13 (1.4; 1.0)
	Dose1cc	-0.04 (-1.0; 2.8)	-0.52* (-2.0; 0.6)	-0.47* (-2.8; 0.5)
Ipsilaterale PG	Dmean	0.00 (-0.7; 0.2)	-0.01 (-1.5; 0.6)	-0.05 (-0.7; 0.3)
	Dose1cc	0.00 (-1.2; 0.2)	-0.05 (-2.6; 0.8)	-0.13 (-1.3; 0.2)
Kontralaterale PG	Dmean	-0.01 (-1.1; 0.4)	-0.01 (-2.4; 1.0)	-0.17 (-1.2; 0.03)
	Dose1cc	-0.06 (-1.9; 0.5)	-0.11 (-4.1; 1.2)	-0.66* (-2.1; 0.6)
Mandibula	Dmean	-0.03 (-1.1; 0.2)	-0.07 (-2.4; 0.4)	-0.20* (-1.2; 0.1)
PTV	Dmean	-0.07 (-1.0; 0.3)	-0.16 (-2.1; 0.4)	-0.28 (-1.0; 0.1)
	Dmax	0.00 (-0.1; 0.8)	0.03 (-0.4; 0.2)	0.01 (-0.4; 0.9)
	Dmin	-0.04 (-1.5; 0.1)	-0.20* (-3.4; 0.3)	-0.18* (-2.3; 1.0)
	Dose1cc	0.01 (-0.1; 0.2)	-0.03 (-0.3; 0.3)	-0.03 (-0.3; 1.3)

Tabelle 7: Dosisdifferenz in Gy der verschiedenen OARs und des PTVs zwischen DayDo und den weniger Zeitaufwendigen Modellen. * stellt statisch signifikante Unterschiede dar.

Abbildung 15 zeigt die relativen medianen Dosisunterschiede zwischen den Modellen und DayDo in %. Dabei wurde die Dosisdifferenz wie folgt berechnet:

$$\Delta\text{DayDo (\%)} = \frac{(\text{Dosis Modelle} - \text{Dosis DayDo})}{\text{Dosis DayDo}} \times 100$$

Mit Dmax für das RM und RM+5mm, Dmean für die ipsi- und kontralaterale Parotis, Mandibula und PTV. Die Punkte und Sterne stellen einige besonders abweichende Werte der einzelnen OARs und des PTVs dar.

Wie aus Abbildung 15 ersichtlich, war die relative Dosisdifferenz zwischen den Modellen und DayDo für alle OARs kleiner 2 %. Der größte mediane Dosisunterschied zeigte sich für die Dmax des RM mit -1,32 % bei MVCTx5.

Unabhängig von der Häufigkeit der Dosisaufsummierungen (MVCTx2, MVCTx5 und MVCTx10) im Vergleich zu DayDo zeigte sich für das RM+5mm und die Mandibula ein medianer Dosisunterschied von kleiner 0,5%.

Für die Dmean des PTVs existierte ein medianer Dosisunterschied mit Min und Max von -0,11 % (-1,66 % bis 0,40 %), -0,25 % (-3,54 % bis 0,63 %) bzw. -0,45 % (-1,69 % bis 0,13 %) für MVCTx2, x5 und x10.

Für die ipsilaterale Parotis stellten sich relative Dosisunterschiede für MVCTx2, MVCTx5 und MVCTx10 von $\pm 0,20$ % dar. Für die kontralaterale Parotis zeigten sich mediane Unterschiede mit Min und Max von -0,04 % (-3,48 % bis 0,13 %), -0,61 % (-7,76 % bis 0,23 %) und -0,80 % (-3,94 % bis 1,80 %) für MVCTx2, x5 bzw. x10. Folglich existierten nur marginale Dosisunterschiede zwischen täglicher Aufsummierung und weniger zeitaufwendigen Dosisaufsummierungen.

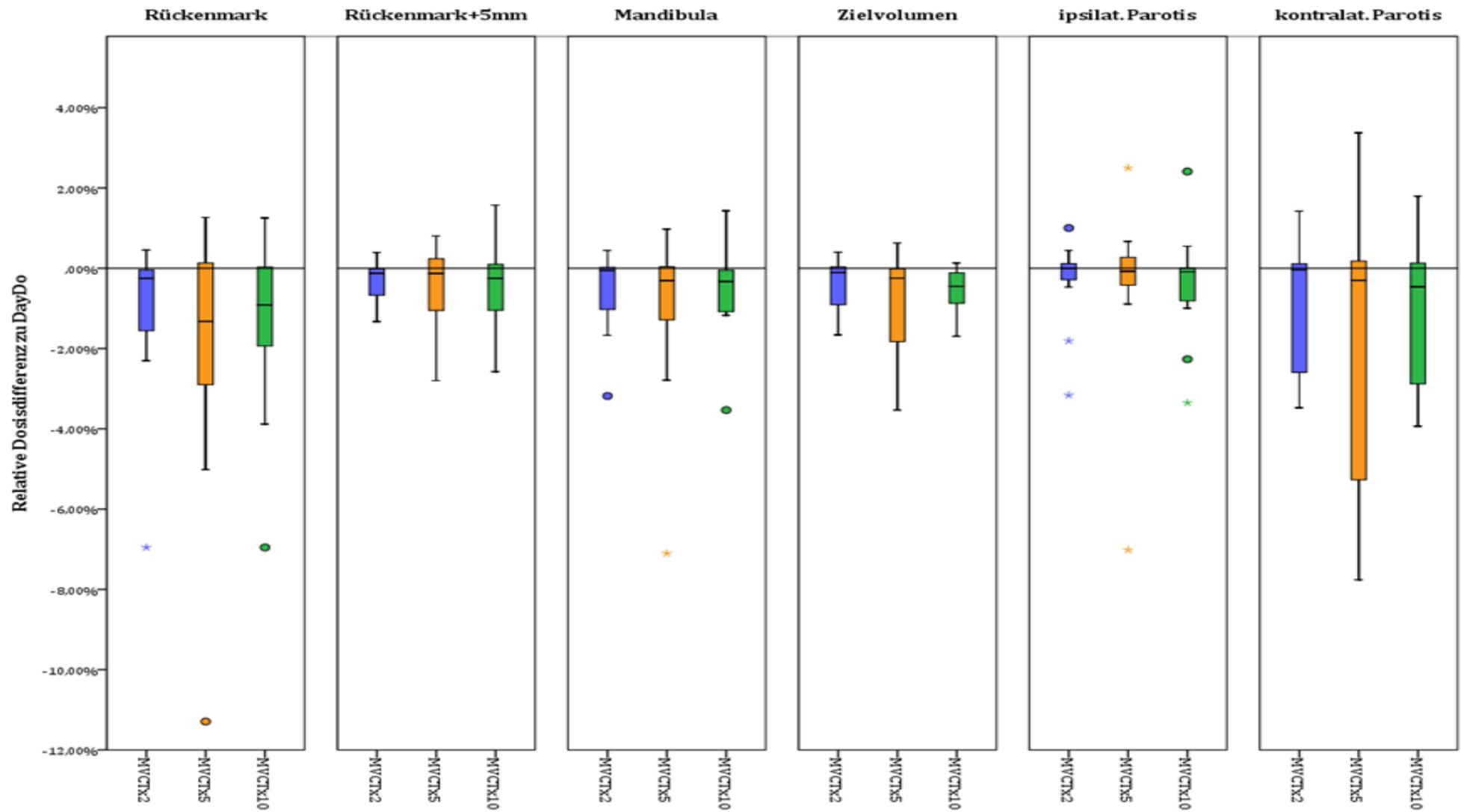


Abb. 15: Relative mediane Dosisdifferenz zwischen DayDo und den zeitsparenderen Modellen. Angegeben sind für das RM und RM+5mm der Dmax, für die Parotiden, Mandibula und das PTV Dmean. Blau=MVCTx2; Orange=MVCTx5; Grün=MVCTx10.

4.2.5 Dosiseffekt der Volumenveränderung

Im folgenden Abschnitt werden die Dosiseffekte der Volumenveränderungen, die während der Strahlentherapie auftraten, dargestellt. Tabelle 8 stellt die mittlere Dosis mit der Standardabweichung für die tägliche Dosisaufsummierung auf das erste MVCT (DayDo zu Beginn) und auf das letzte MVCT (DayDo am Ende) dar. Die statistische Signifikanz wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestimmt. Dabei wurde bei DayDo zu Beginn die tägliche Dosisaufsummierung auf das konturierte erste MVCT projiziert und bei DayDo Ende die tägliche Dosisaufsummierung auf das konturierte letzte MVCT projiziert. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, kam es zu Dosisunterschieden im Verlauf der Therapie aufgrund der Organmigration, Volumen- und Weichteilgewebeveränderungen der OARs und des PTVs. Für das RM, RM+5mm und die Parotiden existierten Dosisunterschiede zwischen der DayDo zu Beginn und Ende, mit einer statistischen Signifikanz für das RM ($p=0,03$) und die Parotiden ($p=0,04$). Für die Mandibula und das PTV zeigte sich nahezu kein Dosisunterschied.

Strukturen	DayDo zu Beginn (SD)	DayDo am Ende (SD)	Wilcoxon test
RM	34,58 Gy ($\pm 4,0$)	36,77 Gy ($\pm 3,25$)	$p=0,03$
RM+5mm	49,49 Gy ($\pm 6,87$)	51,17 Gy ($\pm 7,18$)	$P=0,43$
Parotiden	29,63 Gy ($\pm 10,91$)	31,92 Gy ($\pm 11,85$)	$P=0,04$
Mandibula	43,64 Gy ($\pm 13,50$)	43,30 Gy ($\pm 13,43$)	$P=0,69$
PTV	62,60 Gy ($\pm 2,50$)	62,76 Gy ($\pm 2,42$)	$P=0,06$

Tabelle 8: Mittlere Dosis der DayDo projiziert auf das erste und letzte MVCT mit der Standardabweichung (SD) in Gray. Für das RM und RM+5mm wurde die Dmax angegeben, für die Parotiden, Mandibula und PTV die Dmean. Statistische Signifikanz bei kleiner 5% ($p<0,05$)

Abbildung 16 stellt die relative Dosisdifferenz der DayDo zwischen den Zeitpunkten dar, welche wie folgt berechnet wurde:

$$\Delta \text{DayDo Differenz} = \frac{(\text{DayDo Ende} - \text{DayDo Beginn})}{(\text{DayDo Ende})} \times 100$$

Für das RM und RM+5mm wurde die Dmax erfasst, für Parotiden, Mandibula und PTV Dmean.

Es zeigte sich im Mittel ein Dosisunterschied für das RM mit 3,26 %, das RM+5mm mit 0,95 % und die Parotiden mit 5,61 % im Vergleich zur DayDo Beginn. Der Dosisunterschied für die Mandibula und des PTVs war mit kleiner 0,5 % marginal.

Da beide MVCT Aufnahmen manuell konturiert wurden und somit eine genaue Konturierung der Strukturen angenommen werden kann, ist dieser Dosisunterschied eine Projektion der Volumen- und Weichteilveränderungen sowie der Organmigration während der Strahlentherapie.

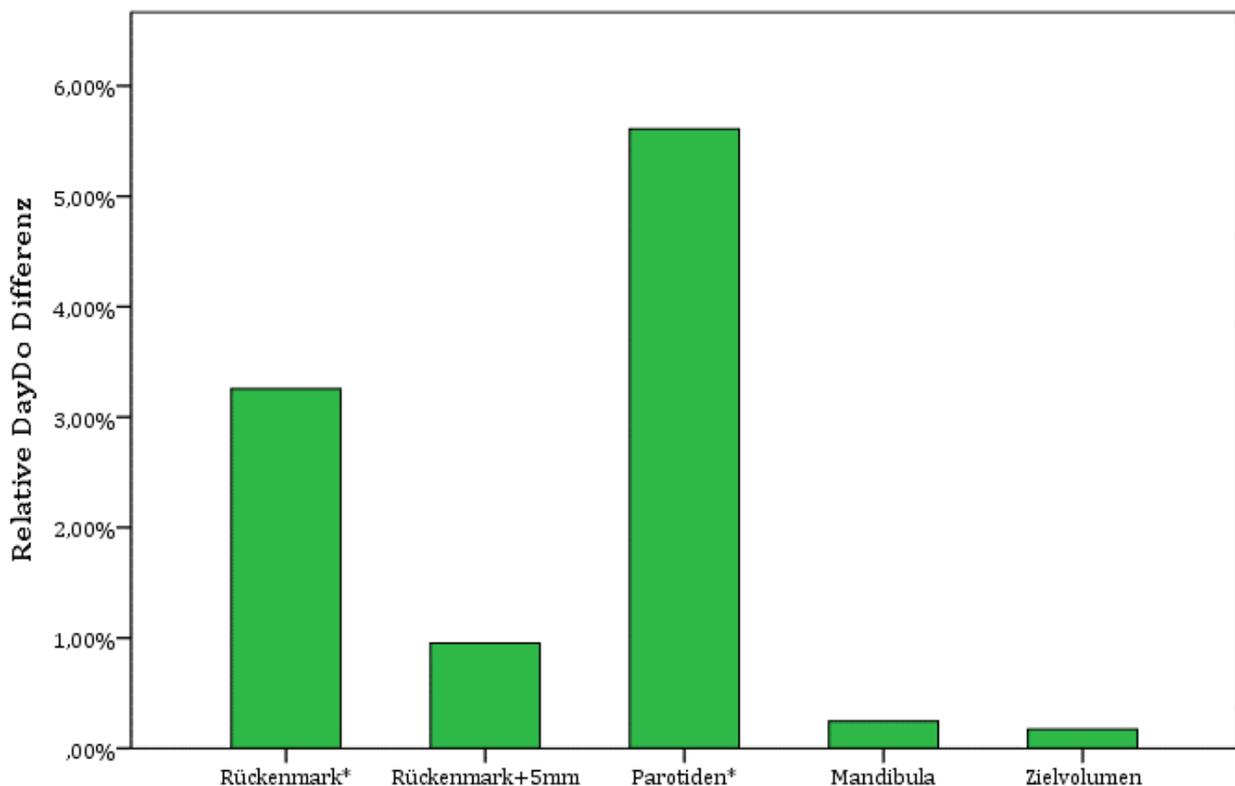


Abb. 16: Mediane Dosisdifferenz in % der DayDo projiziert auf das erste und letzte MVCT. Mit Dmax für RM und RM+5mm und Dmean für die Parotiden, Mandibula und PTV. * = stellt statistisch signifikante Dosisunterschiede dar.

4.2.6 Dosisdifferenz zwischen Planung und Modellen projiziert auf MVCT1

Wie bereits in 4.1.1 gezeigt, kommt es zum Teil zu signifikanten Dosisunterschieden zwischen dem Planungs-CT und der wirklich erhaltenen Dosis. Im folgenden Abschnitt wird gezeigt, inwiefern Dosisunterschiede zwischen dem Planungs-CT (MVCT1) und den unterschiedlichen Modellen, welche ebenfalls auf das konturierte erste MVCT projiziert wurden, existieren. Da die jeweiligen Dosen auf ein und dasselbe MVCT projiziert wurden, spiegeln die Differenzen die reinen Dosisunterschiede zwischen Planungs-CT und den Dosisaufsummierungen der Modelle wieder.

Tabelle 9 stellt die Dosisdifferenz zwischen den einzelnen Modellen und MVCT1 für die OARs und PTV dar. Die Dosisdifferenz wurde wie folgt berechnet:

$$\Delta^1 \text{Modelle} = \text{Modelle} - \text{MVCT1}$$

Es zeigte sich für das RM ein medianer Dosisunterschied der Dmax mit einem Min und Max von -0,8 Gy (-7,97 bis -0,09), -1,21 Gy (-9,17 bis -0,16), -1,18 Gy (-10,76 bis 0,20) und -1,14 Gy (-9,77 bis -0,22) für DayDo, MVCTx2, x5 bzw. x10. Dieser Dosisunterschied stellte sich für die Dmax und die Dose0,1cc des RM für alle Modelle als signifikant dar.

Für das RM+5mm zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Dosisunterschied zwischen den Modellen und dem Planungs-CT für die Dmax und Dose1cc mit einem Dosisunterschied von kleiner als -1,8 Gy.

Für die beiden Parotiden existierte ein medianer statistisch signifikanter Dosisunterschied der Dmean mit einem Minimum und Maximum von -0,16 Gy (-0,70 bis 1,15), -0,22 Gy (-1,14 bis 1,39), -0,30 Gy (-2,17 bis 1,72) und -0,24 Gy (-1,16 bis 0,62) für DayDo, MVCTx2, x5 bzw. x10. Für die Mandibula konnten wir für alle Modelle Dosisdifferenzen von kleiner als -0,6 Gy feststellen, eine statistische Signifikanz konnte nur bei MVCTx2, x5 bzw. x10 festgestellt werden. Für das PTV existierten für Dmean nur marginale Dosisunterschiede kleiner als 0,5 Gy für alle Modelle, welche sich als nicht signifikant darstellten. Jedoch kam es bei Dmin zu signifikanten Unterschieden zwischen der Planung und DayDo. Im Median konnten wir eine signifikante Dosisdifferenz der Dmin für DayDo mit Min und Max von 0,71 (-0,73 bis 10,36) feststellen.

Strukturen		Δ^1 DayDo	Δ^1 MVCTx2	Δ^1 MVCTx5	Δ^1 MVCTx10
		Median (Min;Max)	Median (Min;Max)	Median (Min;Max)	Median (Min;Max)
RM	Dmax	-0,80 (-7,97; -0,09) *	-1,21 (-9,17; -0,16) *	-1,18 (-10,76; 0,20) *	-1,14 (-9,77; -0,22) *
	Dose0,1cc	-0,57 (-7,65; 0,87) *	-1,24 (-8,84; 0,22) *	-1,18 (-10,36; 0,30) *	-0,96 (-9,34; 0,20) *
RM+5mm	Dmax	-1,64 (-13,73; -1,77) *	-1,62 (-14,18; 1,78) *	-1,70 (-16,53; 1,75) *	-1,66 (-14,39; 1,70) *
	Dose1cc	-1,47 (-8,41; 0,20) *	-1,62 (-9,28; 0,18) *	-1,78 (-10,66; 0,20) *	-1,44 (-10,52; 0,10) *
PG gesamt	Dmean	-0,16 (-0,70; 1,15) *	-0,22 (1,14; 1,39) *	-0,30 (-2,17; 1,72) *	-0,24 (-1,16; 0,62) *
	Dose1cc	-0,07 (-2,39; 0,37)	-0,42 (-3,35; 0,47)	-0,37 (-4,84; 0,64)	-0,36 (-3,55; 0,41)
Mandibula	Dmean	-0,17 (-0,76; 1,19)	-0,41 (-1,04; 1,38) *	-0,59 (-2,32; 1,60) *	-0,49 (-1,14; 0,79) *
PTV	Dmax	-0,56 (-3,15; 1,27)	-0,68 (-3,16; 1,56)	-0,63 (-3,31; 1,40)	-0,59 (-3,30; 1,72)
	Dmin	0,71 (-0,73; 10,36) *	0,04 (-1,35; 9,88)	0,09 (-3,03; 7,64)	-0,10 (-1,59; -7,42)
	Dmean	-0,21 (-0,71; 1,17)	-0,41 (-1,43; 1,18)	-0,47 (-2,46; 1,20)	-0,25 (-1,69; 1,10)
	Dose1cc	-0,11 (-1,46; 0,96)	-0,11 (-1,41; 0,98)	-0,09 (-1,40; 0,95)	0,00 (-1,52; 0,90)

Tabelle 9: Mediane Dosis in Gy der einzelnen OARs und PTV gezeigt auf das erste MVCT. Dargestellt ist die Dosisdifferenz in Gray zwischen den einzelnen Modellen und MVCT1 projiziert auf das erste MVCT. * gibt die statistische Signifikanz an

Abbildung 17 zeigt die relative Dosisdifferenz zwischen dem Planungs-CT (MVCT1) und den unterschiedlichen Modellen projiziert auf das erste MVCT in Prozent. Angegeben ist die Dosisdifferenz für die einzelnen OARs und das PTV. Dabei wurde für das RM und RM+5mm die Differenz der Dmax ermittelt, für die Parotiden, Mandibula und PTV die Differenz der Dmean.

Die Dosisdifferenz wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Relative Dosisdifferenz} = \frac{(\text{Dosis Modelle} - \text{Planungsdosis(MVCT1)})}{\text{Planungsdosis (MVCT1)}} \times 100$$

Wie aus Abbildung 17 ersichtlich zeigte sich für die DayDo des RM eine Dosisdifferenz kleiner als 3,5 %. Für MVCTx2 und MVCTx5 ließ sich eine mediane Dosisdifferenz mit einer Range von -3,66 % (-17,53 % bis -0,37 %) bzw. -3,61 % (-21,21 % bis 0,45 %) feststellen. Für Dosisaufsummierungen jedes 10. MVCT (MVCTx10) zeigte sich eine Differenz von kleiner 3 %. Für das RM+5mm lag die mediane Dosisdifferenz für alle Modelle zwischen -3,0 % bis -3,20 %, wobei die größte Differenz bei DayDo mit -3,19 % auftrat. Für die Mandibula zeigte sich ein sehr geringer Dosisunterschied (ca. 1%) zwischen den einzelnen Modellen und MVCT1. Für die Dmean des PTVs zeigte sich ebenfalls nur ein marginaler Dosisunterschied von kleiner 0,5% für alle Modelle.

Für die ipsilaterale Parotis zeigte sich eine mediane Dosisdifferenz zwischen DayDo und Planung von -0,87 % (-3,54 % bis 5,41 %). Für die kontralaterale Parotis zeigte sich eine mediane Dosisdifferenz von -0,60 % (-3,11 % bis 5,32 %), -1,89 % (-5,70 % bis 5,37 %), -1,80 % (-8,79 % bis 5,41 %) und -1,75 % (-4,54 % bis 5,19 %) für DayDo, MVCTx2, MVCTx5 bzw. MVCTx10.

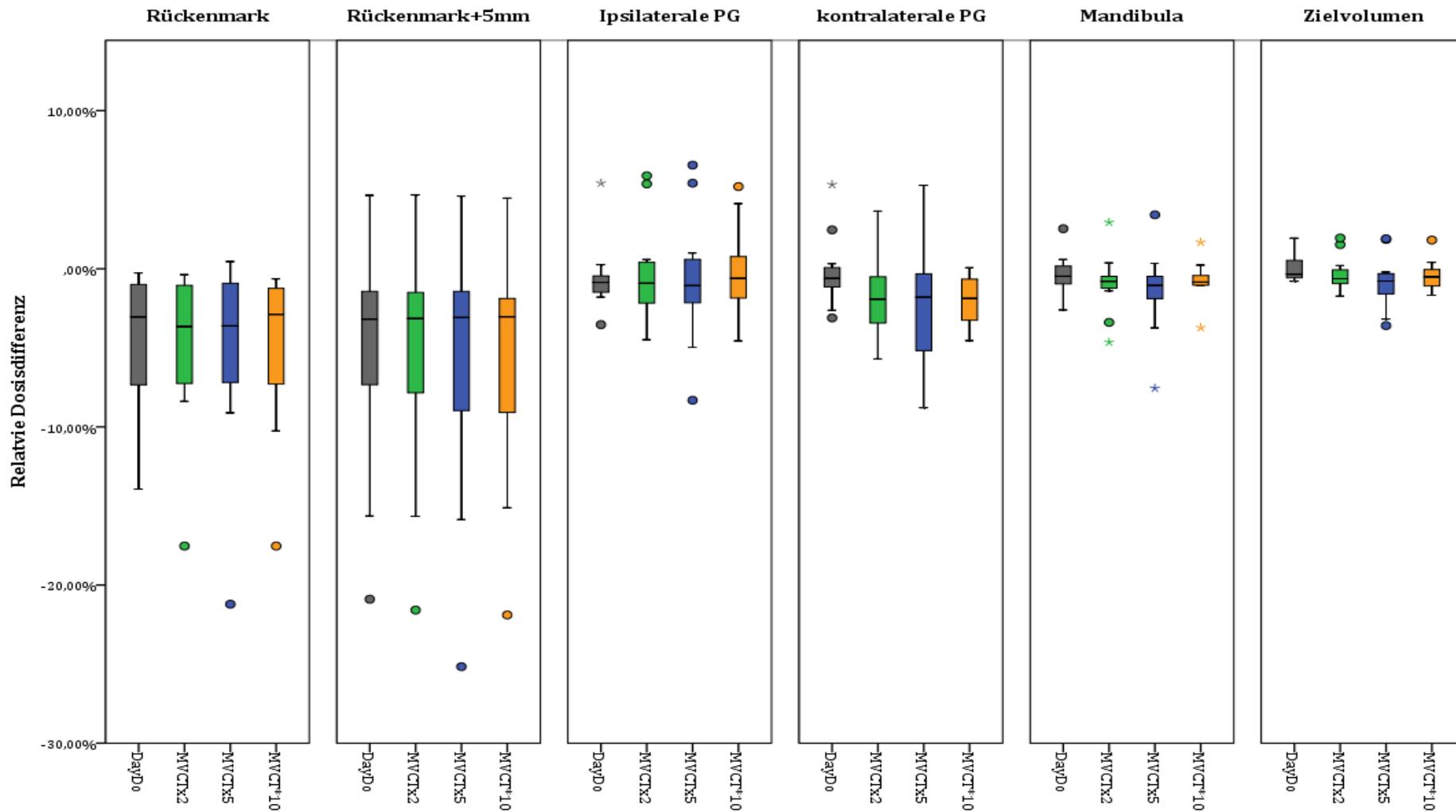


Abb. 17: Relative Dosisdifferenz in % zwischen der Planung und den Dosisaufsummierungen projiziert auf das erste MVCT. Mit Dmax für das RM und RM+5mm; Dmean für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis, Mandibula und PTV

4.3 Nebenwirkungen

Im Verlauf der Strahlentherapie bzw. in den ersten 90 Tagen danach konnten am Häufigsten eine Mukositis (75 %) und Dysphagie (75 %) diagnostiziert werden. In 50 % der Fälle wurde eine Xerostomie beobachtet. Unter Berücksichtigung der Schwere der Nebenwirkung wurde am häufigsten eine Mukositis Grad II (50 %), gefolgt von einer Xerostomie Grad I (41,7 %) und einer Dysphagie Grad I/II (jeweils 33 %) festgestellt. Zwei Patienten klagten über höhergradige Nebenwirkungen. Eine Osteonekrose der Mandibula sowie eine Myelitis trat während der Therapie bzw. den Kontrolluntersuchungen nicht auf. In Tabelle 10 sind das Auftreten und der Schweregrad der jeweiligen Nebenwirkungen zusammengefasst.

	Mukositis		Xerostomie		Dysphagie		Myelitis		Osteonekrose	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grad der Nebenwirkungen										
0	3	25,0 %	6	50,0 %	3	25,0 %	12	100,0 %	12	100,0 %
1	2	16,7 %	5	41,7 %	4	33,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %
2	6	50,0 %	1	8,3 %	4	33,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %
3	0	0,0 %	0	0,0 %	1	8,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %
4	1	8,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
5	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Tabelle 10: Akute Nebenwirkungen der Bestrahlung nach CTCAE 4.0 Klassifikation

5 Diskussion

5.1 Volumenveränderungen

Im Verlauf der Strahlentherapie konnten wir in unserer Studie signifikante Volumenveränderungen für das PTV (-2,61%), die ipsilaterale (-22,05%) und kontralaterale (-19,05%) Parotis beobachten. Für die Mandibula, RM und RM+5mm konnte eine nicht signifikante Volumenreduktion festgestellt werden (Siehe Kapitel 3.1). Ähnliche Volumenveränderungen wurden bereits mehrfach beschrieben (Barker, Garden et al. 2004, Robar, Day et al. 2007, Teshima, Murakami et al. 2010, Beltran, Ramos et al. 2012, Schwartz, Garden et al. 2012, Castelli, Simon et al. 2015).

So zeigten Lee et al. in ihrer Studie einen medianen Volumenverlust der Parotiden von 21,3 %. Dabei wurden zehn Patienten mit Kopf- und Halstumoren mittels Tomotherapie bestrahlt. Sie verwendeten einen sogenannten "Deformable image registration" (DIR) Algorithmus, eine Software welche Konturveränderungen täglich erfassen und anpassen kann. Es zeigte sich bei den täglich erhobenen Volumenveränderungen ein medianer Volumenverlust für die Parotiden von 0,7 %. Außerdem beobachteten sie, dass es während der Bestrahlung zu einer Verschiebung der Parotiden nach medial um -5,26 mm kommt. Dies birgt das Risiko, dass die Parotiden in den Hochdosisbereich des PTVs migrieren (Lee, Langen et al. 2008).

Beltran et al. beobachteten in ihrer Studie bei 16 Patienten Volumenveränderungen der Parotiden und des PTVs zwischen Planungs-CT und Fraktion 15 bzw. Fraktion 25. Dabei zeigte sich eine signifikante mittlere Volumenreduktion der Parotiden um 22 % bei CT15 und 30 % bei CT25, was einer täglichen Volumenreduktion von 1,4 % entspricht. Für das PTV 2 (GTV inklusive der Hochrisiko-Regionen) konnte auch eine signifikante Volumenveränderung von 13 % beobachtet werden. Entsprechend den Ergebnissen dieser Arbeit konnten Beltran et al. für weitere OARs keine signifikanten Volumenveränderungen nachweisen. Die stärkere Volumenreduktion bei Beltran et al. lässt sich durch die höhere IMRT-Dosis (70Gy) und die höhere Anzahl an chemotherapeutisch behandelten Patienten erklären (81 %) (Beltran, Ramos et al. 2012).

Barker et al. beobachteten vergleichbare Volumenveränderungen der Parotiden mit einem gesamten Volumenverlust von 28,1 % bzw. 0,6 % pro Tag. 14 Patienten mit Kopf- und Halstumoren wurden in ihrer Studie mittels 3D-CRT bestrahlt. Nach

Bestrahlungsbeginn wurde dreimal wöchentlich ein CT generiert, um die Volumenveränderungen festzustellen (Barker, Garden et al. 2004).

Castelli et al. analysierten die Volumenveränderungen zwischen dem Planungs-CT und den wöchentlich generierten CT-Scans von 15 Patienten mit Kopf- und Halstumoren. Dabei wurden die Patienten, im Gegensatz zu unserer Studie, mit konventioneller IMRT für 35 Fraktionen bestrahlt. Es konnte ein Volumenverlust der Parotiden von 28,3 % (Range: 0,0 bis 63,4 %) festgestellt werden. Im Mittel zeigte sich ein täglicher Volumenverlust von 1,1 cm³ (Castelli, Simon et al. 2015). Eine Volumenverminderung der Parotiden von 4,9 % pro Woche konnten Robar et al. in ihrer Studie beobachten. Sie bestrahlten 15 Patienten mit Kopf- und Halstumoren mittels IMRT für 28 bis 35 Fraktionen. Wöchentlich wurden CT-Scans generiert, um den Volumenverlauf bzw. die Dosisveränderungen zu registrieren (Robar, Day et al. 2007).

Teshima et al. konnten ebenfalls einen Volumenverlust der Parotiden von 29 % (Range: 15% bis 46 %) feststellen. Sie verglichen in ihrer Studie das Volumen zwei Wochen vor Beginn und nach Beendigung der Strahlentherapie. Ferner konnten Teshima et al. eine Abnahme des Speichelausflusses feststellen (Teshima, Murakami et al. 2010).

Vasquez et al. zeigten in ihrer Studie einen signifikanten Volumenverlust des PTVs von 25 % (± 15 %), für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis von 17 % (± 7 %) bzw. 5 % (± 4 %) auf. In ihrer Studie wurden zehn Patienten mit Kopf- und Halstumoren mit dynamischer IMRT für 23 Fraktionen (46 Gy), gefolgt von einer Brachytherapie Boost von 20-22 Gy behandelt. Es wurde die Volumenveränderung des Struktur-Sets zwischen dem Planungs-CT und dem CT-Scan nach der 23. Fraktion verglichen. Als Ursache für den Dosisunterschied innerhalb ihrer Studie konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Volumenverlust und der mittleren Planungs-dosis der Parotiden aufzeigen (Vasquez Osorio, Hoogeman et al. 2008).

In unserer Studie zeigte sich vor allem für die kontralaterale Parotis eine deutlich größere Volumenreduktion (-19,51 %) im Verlauf der Strahlentherapie. Mögliche Ursache für diesen Unterschied könnte z.B. die Anzahl der Fraktionen sein (23 Fraktion bei Vasquez vs. 32 Fraktionen). Des Weiteren beschrieb Vasquez et al. eine mittlere Planungs-dosis für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis von 25,15 Gy bzw. 6,97 Gy. Im Gegensatz dazu erhielt die ipsilaterale und kontralaterale Parotis in unserer Studie im Median eine D_{mean} von 32,98 Gy bzw. 25,23 Gy. Dies würde auch den signifikanten Zusammenhang von Vasquez et al. bekräftigen, dass die mediane Dosis mit dem Volumenverlust korreliert.

Ähnliche Resultate konnten auch Wang et al. aufzeigen. In ihrer Studie wurden 82 postoperative Patienten mit Kopf- und Halstumoren mittels CRT oder IMRT bestrahlt. Es zeigte sich im Therapieverlauf ein Volumenverlust beider Parotiden zusammengefasst von 20,01 %, 26,93 % und 27,21 % nach der 15. Fraktion, nach Therapieende und zwei Monate nach Beendigung der Therapie. Der Volumenverlust der Parotiden korrelierte signifikant mit einer höheren mittleren Dosis der Parotiden (> 30 Gy) (Wang, Yan et al. 2009).

Schwartz et al. untersuchten in ihrer Studie 24 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des OPC und behandelten diese mit definitiver IMRT. Die Patienten erhielten mindestens ein CT, ggf. zwei CT-Scans während der Bestrahlung, um aufgrund der anatomischen Veränderungen einen erneuten Bestrahlungsplan zu erstellen. Für Patienten, die nur eine Neuplanung erhielten, wurde diese im Median nach der 16. Fraktion durchgeführt. Bei Patienten, die zwei Neuplanungen erhielten, wurden diese im Median nach Fraktion 11 und 22 durchgeführt. Zwischen Planung und Bestrahlungsende beobachteten Schwartz et al. einen Volumenverlust beider Parotiden zusammen von 24,3 %.

Duma et al. untersuchten in ihrer Studie elf Patienten, die innerhalb ihres Bestrahlungszyklus aufgrund von einseitigen Weichteilgewebeveränderungen, die mehr als 0,5 cm betrug, erneut geplant wurden. Im Median erhielten die Patienten nach der 16. Fraktion ein erneutes CT und einen neuen Bestrahlungsplan. Duma et al. zeigten, dass ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den Volumenveränderungen der ipsilateralen und kontralateralen Parotis existiert, jedoch keine signifikante Korrelation in Bezug auf die Volumenveränderungen zwischen PTV und Parotiden. Ähnliche Ergebnisse wurden in dieser Arbeit mit einer positiven Korrelation der beiden Parotiden mit einem Signifikanzniveau von $p=0,002$ beobachtet (siehe Kapitel 4.1.3)(Duma, Kampf et al. 2012).

5.2 Dosisunterschiede

5.2.1 Dosisunterschiede zwischen Planung und tatsächlicher Dosis

Dosisunterschiede des PTVs

Für das PTV konnte gezeigt werden, dass Unterschiede zwischen der Planungsdosis und der tatsächlich erhaltenen Dosis existieren. Es kam zu minimalen Dosisunterschieden zwischen Planung und tatsächlicher Dosis. Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, sind diese Unterschiede in der Fallpopulation nicht statistisch relevant. Eine klinische Relevanz kann aufgrund des minimalen Dosisunterschieds (Dmean: 0,05 Gy) für DayDo ausgeschlossen werden. Folglich trat in unserer Studie keine relevante Unterdosierung des PTVs auf. Diese Tendenz zeigten bereits die weniger zeitaufwendigen Dosisaufsummierungen. Vergleichbare Resultate zeigten auch Yip et al. in ihrer Studie wurden 15 Patienten mit Kopf- und Halstumoren mit IMRT und SIB therapiert. Fünf der Patienten wurden im Verlauf der Therapie erneut geplant. Die Patienten erhielten wöchentliche CBCT-Scans auf welchen die OARs und das PTV angepasst wurden und der initiale Behandlungsplan projiziert wurde. Der durchschnittliche wöchentliche kumulative Unterschied für PTV 1 (D95: -0,8 % bis 0,3 %) und PTV 2 (D95: -1,9 % bis 0,8 %) war klein und klinisch nicht signifikant. Ferner konnten sie zeigen, dass der Unterschied der erhaltenen Dosis zur Planung nicht mehr als 5 % betrug und somit für die meisten Patienten klinisch nicht signifikant war (Yip, Thomas et al. 2014) . In unserer Studie konnten wir ebenfalls einen PTV Dosisunterschied von kleiner 5 % erfassen (< 1%). Fung et al. untersuchten in ihrer Studie zehn Patienten mit NPC, die mittels Tomotherapie im Mittel für 37 Fraktionen bestrahlt wurden. Die Patienten erhielten nach Fraktion 25 und 35 neue Bestrahlungspläne mit angepassten Konturen. Sie generierten einen Hybrid Plan der die erhaltene Dosis ohne Neuplanung simulierte und untersuchten ob Dosisunterschiede zwischen Neuplanung und dem initialen Behandlungsplan (ohne Neuplanung) auftraten. Es zeigte sich, dass das PTV ausreichend abgedeckt wurde und keine signifikante Unterdosierung auftrat. Tendenziell kam es zu einer höheren Dosis für das PTV, wenn keine Neuplanung stattfand. Dies führten die Autoren auf den Volumenverlust des PTVs während der Behandlung zurück, der bei ART berücksichtigt wurde. (Fung, Wu et al. 2012).

Duma et al. konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass das PTV über den Therapieverlauf stets suffizient abgedeckt wurde. Sie therapierten 94 Patienten mit Kopf- und

Halstumoren mit definitiver Radio- bzw. Radiochemotherapie mittels Tomotherapie. ART wurde bei Patienten mit einer Weichteilgewebeveränderung von mehr als 0,5 cm routinemäßig durchgeführt. Elf Patienten erhielten im Median nach der 16. Fraktion eine Neuplanung während des Therapieverlaufs. In allen drei Situationen (Ausgangsplan, aktuelle Situation während ART und angepasster Bestrahlungsplan) konnte eine ausreichende Dosisabdeckung des PTVs nachgewiesen werden. Durch ART konnte im Vergleich zum initialen Bestrahlungsplan eine Zunahme der Dmean (+3 %) des PTVs beobachtet werden (Duma, Kampfer et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen die Resultate von Duma et al., da eine relative Dosisdifferenz des PTVs zwischen dem Bestrahlungsplan und der tatsächlich erhaltenen Dosis von ca. 1 % nachgewiesen werden konnte (Siehe Abbildung 14). In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls keine signifikante Unterdosierung des PTVs. Aufgrund der Volumenabnahme des PTVs, besteht jedoch die Gefahr einer unnötigen Überdosierung des umliegenden Normalgewebes. Dieser Effekt ist vermutlich noch ausgeprägter bei Patienten die eine definitive Radiotherapie erhalten im Gegensatz zu postoperativen RT. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, zeigten Hansen et al., dass ohne ART eine signifikante Unterdosierung des PTVs auftrat. Sie untersuchten 13 Kopf- und Halstumor Patienten retrospektiv, die mit IMRT therapiert wurden. Aufgrund von anatomischen Veränderungen erhielten die Patienten während dem Verlauf der Therapie einen erneuten CT-Scan und Bestrahlungsplan (Durchschnittlich nach der 19. Fraktion). Ein Hybrid-IMRT-Plan, der den initialen Plan ohne ART simulierte, wurde mittels inverser Planung erstellt. Sie stellten eine signifikante Unterdosierung des PTVs sowie eine signifikante Überdosierung der OARs fest, wenn keine Neuplanung stattfand. Unter anderem zeigten sie eine Minderung der D99 PTV Dosis (Dosis die 99% des PTVs abdeckt) von 22,9 Gy auf 18,3 Gy. Durch Neuplanung konnte eine bessere Dosisabdeckung des PTVs und Schonung der OARs erreicht werden (Hansen, Bucci et al. 2006). In unserer Studie wurden, im Gegensatz zu Hansen et al., alle Patienten, welche aufgrund von deutlichen anatomischen Veränderungen, bspw. Lockerung der Maske oder Gewichtsverlust eine Neuplanung benötigten ausgeschlossen. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hansen et al, eine suffiziente Dosisabdeckung des PTVs in unserer Studie zu jeder Zeit gegeben war. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie befassten sich zudem die meisten Studien mit definitiv behandelten Patienten welche im Mittel Strahlendosen bis zu 70 Gy erhielten.

Dosisunterschiede der Parotiden

Aufgrund des steilen Dosisabfalls der IMRT und der postoperativen Weichteilgewebeveränderungen kommt es während der Bestrahlung zu Dosisunterschieden zwischen Planungsdosis und tatsächlicher Dosis.

Es konnte aufgezeigt werden, dass es für die Parotiden zu einem signifikanten Unterschied zwischen Planung und tatsächlich erhaltener Dosis kommt (siehe Tabelle 6). Es kommt im Median zu einer Dosiserhöhung um ca. 1,94 Gy für beide Parotiden. Bei 33 % der Patienten konnte ein Dosisunterschied für die Parotiden von mehr als 4 Gy festgestellt werden (Siehe Abb. 11a). In dieser Arbeit konnte ein relativer Dosisunterschied zwischen Planung und tatsächlicher Dosis von 3,11 % bzw. 8,48 % für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis aufgezeigt werden. Ähnliche Resultate zeigten auch die weniger zeitaufwendigen Modelle (Siehe Abb. 14).

Wie bereits in 5.2.1 dargestellt untersuchten Duma et al. elf Patienten, welche während der Bestrahlung eine Neuplanung erhielten. Sie erfassten eine signifikante Dosiserhöhung für alle OARs zwischen der Planungsdosis und der aktuellen Dosis, jedoch konnten sie keine statistisch signifikante Verbesserung für die Parotiden durch eine ART nachweisen (Duma, Kampfer et al. 2012).

Castelli et al. konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse beobachten. Sie therapierten 15 Patienten mit IMRT für 70 Gy und die Patienten erhielten wöchentliche CT-Scans. Die Dosis wurde dann auf diese wöchentlichen CT-Scans berechnet und ein neuer IMRT-Plan (Neuplanung) wurde generiert. Castelli et al. verglichen die Dosisunterschiede zwischen Planungsdosis, tatsächlicher Dosis (ohne Neuplanung) und Dosis bei wöchentlicher ART. Sie konnten einen nicht signifikanten Dosisunterschied für die Dmean der Parotiden um 1,1 Gy (Range: -7,9 bis 10,0 Gy) feststellen zwischen tatsächlicher Dosis und der Planungsdosis. In 67 % der Fälle konnte ein Dosisanstieg der Dmean von bis zu 3,7 Gy registriert werden, was mit einem 8,2 % erhöhten Risiko für Xerostomie einhergeht. Es zeigte sich, dass durch wöchentliche ART eine signifikante Reduktion der Dmean der Parotiden erreicht werden konnte (Castelli, Simon et al. 2015).

Ähnliche Resultate konnten Schwartz et al. in ihrer Studie zeigen in der 22 OPC Patienten mittels IMRT für 30 bis 33 Fraktionen bestrahlt wurden. Durch ein- bzw. zweimaliger ART konnten eine Dosisminderung der Dmean der Parotiden von 2,8% bzw. 3,9% beobachtet werden (Schwartz, Garden et al. 2012).

Wie bereits in 5.2.1 beschrieben verglichen Fung et al. in ihrer Studie Dosen des initialen Bestrahlungsplans (keine Neuplanung) mit den Dosen bei zweimaliger Neuplanung. Die Dosen der linken und rechten Parotis konnten durch zweimalige Neuplanung um 3,03 % bzw. 2,24 % gesenkt werden. Der absolute Dosisunterschied in ihrer Studie war jedoch relativ klein (ca. 1 Gy) (Fung, Wu et al. 2012).

In ihrer Studie untersuchten Beltran et al. 16 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren, die mit IMRT und SIB Technik für 33 Fraktionen behandelt wurden.

87,5 % der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Nach Fraktion 15 und Fraktion 25 wurden jeweils CT-Scans generiert und die Dosis des initialen Behandlungsplan darauf berechnet. Für die ipsilaterale Parotis zeigte sich für Dmean und V_{26Gy} (Volumen, das 26 Gy erhält) für CT25 ein signifikanter Anstieg der Dosis um 4,7 % bzw. 6,3 %. Für die kontralaterale Parotis zeigte sich für Dmean und Dmax (D_2) ein signifikanter Dosisanstieg für CT15 von 3,6 % und 5,9 % sowie für CT25 von 6,1 % bzw. 7,7 % (Beltran, Ramos et al. 2012). Die Resultate dieser Arbeit stimmen mit den Ergebnissen von Beltran et al. überein. So konnte ein Anstieg der Dmean für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis um 3,31 % bzw. 9,87 % festgestellt werden.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Hunter et al. Sie untersuchten in ihrer Studie 18 Patienten mit fortgeschrittenem OPC, die mit IMRT für 35 Fraktion (70 Gy) therapiert wurden. Die Patienten erhielten tägliche CBCT-Scans zur IGRT und die Dosis wurde auf die mit DIR angepassten Strukturen projiziert. Zudem wurde der Speichelfluss vor und nach der Therapie erfasst. Sie registrierten einen Dosisanstieg für die Parotiden um 0,92 Gy (Range: -4,9 Gy bis 8,4 Gy) zwischen Planungsdosis und berechneter tatsächlicher Dosis. In vier Parotiden konnte eine Überdosierung um mehr als 4 Gy festgestellt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Überdosierung und einem verminderten Salviafluss im Vergleich zur Planung. Die Autoren postulierten, dass bei einer kleinen Patientengruppe, in der starke Überdosierungen auftraten (z.B. > 4 Gy), ART sinnvoll wäre. Der einzige signifikante Prädiktor zur Feststellung des Dosisunterschieds war der Unterschied zwischen Planung und tatsächlicher Dosis bei der ersten Fraktion (Hunter, Fernandes et al. 2013). In unserer Studie erhielten alle Patienten, welche eine starke Überdosierung der Parotiden zeigten (33 %), eine adjuvante Chemotherapie. Die Chemotherapie führt durch ihren direkten zytotoxischen Effekt zu stärkeren postoperativen Weichteilveränderung was die Organmigration in das PTV begünstigen könnte.

Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um genauere Prädiktoren und Risikofaktoren für eine starke Überdosierung der Parotiden zu ermitteln und somit den sinnvollen Einsatz einer adaptiven Radiotherapie zu analysieren.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Resultaten berichteten Ho et al. in ihrer Studie über keinen signifikanten Dosisunterschied für die kontralaterale Parotis. Sie untersuchten zehn Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren die mittels Radiochemotherapie behandelt wurden. Wöchentliche CBCT-Scans wurden generiert und OARs und PTV konturiert. Auf diesen Scans wurde dann die Planungsdosis projiziert. Für die kontralaterale Parotis zeigte sich im Mittel ein nicht signifikanter Dosisunterschied von 0,2 Gy (0,7 %). Weitere OARs wie Mandibula und RM zeigten ebenfalls keinen signifikanten Dosisunterschiede zwischen Planung und wöchentlicher Dosisberechnung (Ho, Marchant et al. 2012). Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Ho et al. und der vorliegenden Studie könnte die Tatsache sein, dass in dieser Arbeit nur postoperative Patienten partizipierten. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, die speziell den Unterschied der Überdosierung und Organmigration zwischen postoperativen und definitiv therapierten Patienten evaluieren. Yip et al. konnten in ihrer Studie einen Dosisanstieg zwischen der Planung und der tatsächlich erhaltenen Dosis feststellen. Für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis zeigte sich ein nicht signifikanter Dosisanstieg der Dmean um 1,3 % bzw. 1,7 % (Yip, Thomas et al. 2014).

Dosisunterschied für RM und Mandibula

Es konnte aufgezeigt werden, dass es zwar zu Dosisunterschieden zwischen Planung und DayDo für das RM, RM+5mm und der Mandibula kommt, aber diese Unterschiede nicht statistisch signifikant sind. Der Dosisunterschied für das RM und RM+5mm beträgt für alle Modelle weniger als 1,5 % bzw. 3 %. Für die Mandibula zeigte sich ebenso ein Dosisunterschied von ca. 3 % (Siehe Abb. 14).

Duma et al. untersuchten in einer Studie retrospektiv 20 Patienten, die mit Tomotherapie behandelt wurden. Alle Patienten erhielten tägliche MVCT-Scans zur IGRT. Jedes zweite MVCT wurde erneut konturiert und die tatsächliche Dosis berechnet. Der mediane Unterschied zwischen Planung und tatsächlicher Dosis für Dmax des RMs war 0,16 %. Sieben der Patienten zeigten einen Dosisabfall mit -4 ± 4 %, acht Patienten zeigten einen durchschnittlichen Dosisanstieg mit $6,5 \pm 9,8$ %. Aufgrund der geringen intrapersonellen Variabilität der Dosisunterschiede postulierten Duma et. al, dass das

Risiko einer Überdosierung durch Dosisberechnungen innerhalb der ersten Woche abgeschätzt werden könne. Außerdem konnten sie aufzeigen, dass trotz täglicher IGRT eine Überdosierung des RMs im Vergleich zur Planung in 51 % der Fälle um 3,3 % auftrat (Duma, Kampfer et al. 2012, Duma, Schuster et al. 2013).

Hermans et al. untersuchten in ihrer Studie, inwiefern Unterschiede zwischen der Planungs-dosis und der tatsächlichen Dosis für Patienten mit NPC (Kohorte 2) bzw. Patienten mit anderen Kopf- und Halstumoren (Kohorte 1) existieren. Alle Patienten wurden mittels VMAT und SIB für 34 bis 35 Fraktionen bestrahlt und wöchentliche CBCT-Scans wurden generiert. In beiden Kohorten zeigte sich kein statistisch oder klinisch relevanter Dosisanstieg für das RM ($D_{2\%}$) im Vergleich zur Planung. NPC Patienten zeigten jedoch einen signifikanten Dosisunterschied für die Dmean der Parotiden (Hermans, Persoon et al. 2015).

Wie bereits in 5.2.1 beschrieben verglichen Hansen et al. die Dosis des ursprünglichen Bestrahlungsplans mit der tatsächlich erhaltenen Dosis. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit konnten sie einen signifikanten Dosisunterschied für D_{max} und $Dose_{1cc}$ des RMs feststellen. Außerdem zeigte sich für D_{max} der Mandibula ebenfalls ein signifikanter Unterschied (Hansen, Bucci et al. 2006).

Eine mögliche Ursache für die signifikanten Dosisunterschiede bei Hansen et al. im Gegensatz zur vorliegenden Studie, könnte die höhere Gesamtdosis der OARs sein. Trotz Neuplanung erhält das RM und die Mandibula 44,3 Gy bzw. 68,8 Gy. Im Vergleich dazu erhielten diese Strukturen in unserer Studie 35,8 Gy bzw. 46,05 Gy. Die starke Weichteilveränderung, welche die Indikation zur Neuplanung in der Studie von Hansen et al. stellte, könnte ebenfalls eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Resultate darstellen.

5.2.2 Tägliche Dosisberechnung vs zeitsparendere Verfahren

Der Effekt von ART ist immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. So zeigten einige Studie eine Dosisreduktion der OARs durch ART (Beltran, Ramos et al. 2012, Duma, Kampfer et al. 2012, Schwartz, Garden et al. 2013), andere wiederum zeigten keinen signifikanten Vorteil durch ART (Ho, Marchant et al. 2012, Hunter, Fernandes et al. 2013, Yip, Thomas et al. 2014).

Es existieren nur wenige Studien welche die Dosisunterschiede sowie die Effekte von ART im Besonderen für postoperative Strahlentherapiepatienten untersuchen. Capelle et al. behandelte 20 Patienten mit Tomotherapie, wovon sieben adjuvant und dreizehn definitiv behandelt wurden. Alle Patienten erhielten ART nach der 20. Fraktion. Es zeigte sich, dass für den routinemäßigen Einsatz von ART nur ein sehr minimaler Vorteil besteht und im Besonderen für postoperative Patienten zeigte sich keine Dosisverbesserung (Capelle, Mackenzie et al. 2012). Mahmoud et al. erhoben in ihrer prospektiven Studie, in der jeweils elf Patienten mit definitiver und adjuvanter Strahlentherapie behandelt wurden, Zwei CT-Scans während des Therapieverlaufs (Woche 3 und 6). Nur zwei postoperative Patienten erhielten ART aufgrund von Überdosierungen der OARs im Gegensatz zu 8 Patienten bei definitiver RT (Mahmoud, Reis et al. 2017). Wie diese Studien zeigen ist der routinemäßige Einsatz von ART, insbesondere bei postoperativen Patienten, nicht sinnvoll.

Unserer Erkenntnis nach existieren noch keine Studien, welche die Notwendigkeit täglicher Dosisaufsummierung evaluieren bzw. analysieren ob zeitsparendere Modelle ausreichen, um eine inadäquate Dosisabdeckung des PTVs oder Überdosierung der OARs aufzuzeigen und somit Patienten zu identifizieren die von einer ART profitieren.

Wie bereits ins 5.2.1 beschrieben existieren Dosisunterschiede zwischen der Planungsdosis und DayDo (Goldstandard). Für die Dmean der Parotiden zeigte sich ein signifikanter Dosisunterschied. Zeitsparendere Dosisaufsummierungen zeigen ebenfalls bereits die Tendenz des Dosisunterschiedes auf, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant ist. Tabelle 7 zeigt, dass Dosisunterschiede zwischen DayDo und den einzelnen Modellen existieren. Einige dieser Unterschiede sind statistische Signifikant (siehe RM, RM+5mm) aber mit einem absoluten Dosisunterschied von weniger als 0,7 Gy klinisch nicht relevant. Der Unterschied für die Dmean des PTVs ist geringer als 0,25 Gy (<0,5 %). Für die ipsilaterale und kontralaterale Parotis zeigte sich ebenfalls ein marginaler Dosisunterschied von ca. 0,5 % zwischen den unterschiedlichen Modellen

und DayDo (Siehe Abb. 15). Für die Dmean der OARs und des PTVs zeigte sich, dass häufigere Dosisaufsummierungen (MVCTx2) geringere Unterschiede zu DayDo aufweisen als seltenere Dosisaufsummierungen (MVCTx10). Wir sind der Meinung, dass aufgrund des geringen absoluten Dosisunterschiedes zu DayDo (Goldstandard), bereits Dosisaufsummierungen jedes Fünfte MVCT in der Lage sind die Tendenz der Überdosierung der OARs bzw. Unterdosierung des PTVs aufzuzeigen und somit helfen Patienten zu Identifizieren die eine möglicherweise von einer ART profitieren. In Abbildung 12 a und b konnten wir aufzeigen, dass eine nicht signifikante negative Korrelation für die Parotiden existiert zwischen der Volumenveränderung im Verlauf der Bestrahlung und der Dosisdifferenz. Die Volumenveränderungen im Therapieverlauf sollten deshalb ebenfalls bei jeder 5. Fraktion (MVCTx5) erfasst werden. Seltener Dosisaufsummierungen sind vor allem für Kliniken, in denen keine DIR routinemäßig implementiert ist, eine zeitsparende Möglichkeit um Patienten zu Identifizieren bei denen Dosisunterschiede zur Planung auftreten. Die tägliche Dosisaufsummierung bleibt jedoch immer noch der Gold Standard und sollte besonders bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die Planungsdosis nur geringfügig unterhalb der Dosisbegrenzungen liegt. Weitere prospektive klinische Studien müssen durchgeführt werden, um festzustellen ob Patienten die durch Dosisaufsummierungen identifiziert wurden von ART profitieren.

5.2.3 Dosiseffekt der Volumenveränderung

Wie bereits in 4.1 dargestellt kommt es während der Strahlentherapie zu Volumenveränderungen des PTVs und der OARs. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der DayDo zu Beginn und am Ende der Behandlung für das RM ($p=0,03$) und die Parotiden ($p=0,04$) festgestellt werden (Siehe Tabelle 8). Die Volumen- und Weichteilveränderungen führten zu einer medianen Zunahme der Dmax des RMs um 3,26 %. Für die Dmean des PTVs und der Parotiden zeigte sich eine Dosisunterschied von 0,5 % bzw. 5,61 %.

Ähnlich zu unseren Resultaten konnten Lu et al. in ihrer Studie aufzeigen, dass ein signifikanter Dosisunterschied für das PTV existierte, wenn keine Neuplanung während der Bestrahlung stattfindet. Sie untersuchten zwölf Patienten mit NPC, welche mittels SIB-IMRT für 30 Fraktionen bestrahlt wurden. Nach 25 Fraktionen wurde ein erneuter CT-Scan durchgeführt und die Patienten erhielten einen neuen Plan für die restlichen fünf Fraktionen. Anschließend verglichen sie den ursprünglichen Bestrahlungsplan berechnet auf das Planungs-CT und den CT-Scan der 25. Fraktion, um die Dosiseffekte der Volumenveränderungen zu eruieren. Zudem zeigten sie den Effekt der Neuplanung nach Fraktion 25 auf. Es zeigte sich ein signifikanter Dosisabfall für die Dmean des PGTV (Planungsvolumen des GTV) und PTV2, für das PTV1 konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für die OARs wie RM und Parotiden konnte zwar eine Dosiszunahme registriert werden, im Gegensatz zu dieser Arbeit waren diese Dosisunterschiede jedoch nicht statistisch signifikant. Ähnliche Resultate konnten auch Nishi et al. in ihrer Studie zeigen. Sie behandelten 20 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mittels IMRT für 70 Gy. Alle Patienten erhielten zusätzlich Chemotherapie. Es wurden zwei CT-Scans generiert: Vor Therapiebeginn zur Planung und nach drei bis vier Wochen zur Planung der Boostdosis. Nishi et al. untersuchten anschließend den Dosiseffekt der Volumenveränderung, indem sie die Planungs-dosis mit dem initialen IMRT-Plan (Plan 1) mit der initialen Planungs-dosis auf dem zweiten CT-Scan (Plan3) verglichen. Zudem untersuchten sie den Effekt der ART. Für die Dmean der Parotiden und D_2 des RMs zeigte sich ein signifikanter Dosisanstieg zwischen Plan1 und Plan 3 mit $5\pm 5,1$ Gy bzw. $1,9\pm 2,0$ Gy. Für das GTV-p (GTV des Primärtumors) konnte ebenfalls ein geringer, aber signifikanter Dosisunterschied festgestellt werden (Nishi, Nishimura et al. 2013).

5.2.4 Dosisunterschiede zwischen Planung und Modellen aufs erste MVCT

Im folgenden Abschnitt wird die Planungsdosis mit DayDo sowie den zeitsparenderen Modellen, welche auf das erste MVCT projiziert wurden, verglichen. Es zeigte sich dabei für D_{max} des RMs zwischen DayDo und der Planungsdosis ein signifikanter Dosisunterschied von 1,13 Gy (3,05 %). Die D_{mean} der Parotiden wies ebenfalls einen signifikanten Dosisunterschied von weniger als 0,5 Gy (0,57 %) auf. Der Dosisunterschied der D_{mean} des PTVs zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied (Siehe Tabelle 10). Die Dosisunterschiede der Parotiden und des PTVs sind sehr gering, weshalb die klinische Relevanz dieses Unterschieds hinterfragt werden muss. Wie aus Abbildung 17 ersichtlich, zeigten die zeitsparenden Verfahren ebenfalls die Tendenz des Dosisunterschiedes im Vergleich zur Planungsdosis. Da die jeweiligen Dosen auf ein und dasselbe MVCT projiziert wurden (MVCT1), spiegeln die Differenzen die reinen Dosisunterschiede zwischen Planungs-CT und den Dosisaufsummierungen der Modelle wieder.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit konnten Wu et al. in ihrer Studie zeigen, dass keine statistisch signifikante Unterdosierung des PTVs oder Überdosierung des RMs und der Mandibula auftraten. Sie therapierten elf Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren mit IMRT und SIB. Jeder Patient erhielt ein Planungs-CT und wöchentliche CT-Scans während der Bestrahlung. Mittels DIR wurde der ursprüngliche Behandlungsplan auf die wöchentlich generierten CT-Scans angepasst und die Dosis berechnet. Diese wöchentlichen Dosisberechnungen wurden dann summiert zur kumulativen Dosis und auf das Planungs-CT (CT0) projiziert. Zudem verglichen sie die Dosisdifferenz der OARs und des PTVs bei unterschiedlichen Rändern (0mm, 3mm und 5mm) und verschiedene Neuplanungsstrategien. Für die Parotiden konnten sie einen signifikanten Dosisanstieg von ca. 10 % registrieren. Durch einmalige, zweimalige und sechsmalige Neuplanung konnte die Dosis der Parotis um 3 %, 5 % bzw. 6 % reduziert werden. Bei Verwendung des neuen Plans in derselben Woche konnte eine Dosisreduktion von bis zu 8 % erreicht werden (Wu, Chi et al. 2009).

Das retrospektive Studiendesign, die Heterogenität unserer Patientengruppe (PTV Dosisbereich zwischen 64,0 bis 70,4 Gy) sowie die kleine Teilnehmerzahl stellen Limitationen unserer Arbeit dar. Aufgrund der zuvor genannten Dosisungenauigkeit (siehe 3.5) bei der Umwandlung von kVCT zu MVCT entschieden wir uns, um eine bessere Vergleichbarkeit zu den SuDo Modellen zu gewährleisten, als Planungs-CT die Dosis des ersten MVCTs multipliziert mit der Anzahl der Gesamtfractionen zu verwenden. Als tatsächlich erhaltene Dosis (DayDo) wurde die tägliche Dosisberechnung, welche auf dem letzten MVCT aufsummiert wurde, verwendet. Dies entspricht jedoch nur einer Annäherung an die tatsächlichen Dosis, da dies nur mittels täglicher Dosisaufsummierung und täglicher Konturierung bzw. DIR erfasst werden kann. Diese Methode (DIR) stand für diese Arbeit allerdings nicht zu Verfügung und bedürfte zudem aufwendiger Prüfung vor ihrer Implementierung. Unserer Ansicht nach sind die von uns angewandten Methoden geeignet um die Dosen zu erfassen und ähnliche Methoden wurden auch bereits von mehreren Autoren angewandt (Beltran, Ramos et al. 2012, Schwartz, Garden et al. 2012, Hermans, Persoon et al. 2015).

5.3 Nebenwirkungen

Während der Strahlentherapie konnten bestimmte Nebenwirkungen beobachtet werden. Wie in 4.3 bereits dargestellt, klagten jeweils 75 % der Patienten über Mukositis und Dysphagie und 50 % der Patienten über eine Xerostomie.

Wie einige Studien zeigten, ist dieses Auftreten der Nebenwirkungen vergleichbar mit dem Auftreten bei anderen Strahlentherapiemodalitäten (Elting, Cooksley et al. 2007, Kruser, Rice et al. 2013).

In der Studie von Elting et al. klagten 90 % der Patienten nach der Strahlentherapie über eine Mukositis. In ihrer retrospektiven Kohortenstudie wurden 204 Patienten mit Kopf- und Halstumoren untersucht. In 66 % der Fälle konnte eine höhergradige Mukositis (Grad >III) erfasst werden. Zudem zeigten sie, dass eine kombinierte Radiochemotherapie sowie die Lokalisation des Primarius signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Mukositis sind (Elting, Cooksley et al. 2007).

Vera-Llonch et al. zeigten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse mit dem Auftreten einer Mukositis bei 83 % der Patienten, wobei 28 % an einer schweren Mukositis litten. Sie konnten die Risikofaktoren von Elting et al. bestätigen und zudem nachweisen, dass hohe Strahlendosen ein eigenständiger Risikofaktor sind (Vera-Llonch, Oster et al. 2006). In unserer Studie trat eine Mukositis Grad IV (8,3 %) nur bei einem Patienten auf, dessen Primärtumor in der linken Mundhöhle lokalisiert war und das PTV den Bereich der kleinen speichelbildenden Munddrüsen umfasste. Zudem erhielt der Patient eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin.

Schwartz et al. verglichen in ihrer Studie Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren (AJCC >III) welche, während ihrer radiochemotherapeutischen Behandlung, mindestens einmalig mittels DIR neu geplant wurden. Sie untersuchten das Auftreten von Früh- und Spättoxizitäten sowie den Dosisunterschied durch Neuplanung während der Therapie. In ihrer Studie litten 100 % der Patienten unter einer akuten Mukositis Grad III und 41 %, 54 % und 5 % an einer akuten Xerostomie Grad I, II bzw. III. Die Ergebnisse zeigten jedoch keinen signifikanten Vorteil der ART bezüglich der Nebenwirkungen gegenüber der Standard IMRT (Schwartz, Garden et al. 2012).

Die geringe Rate an höhergradigen Mukositiden in dieser Arbeit könnte der Ursache geschuldet sein, dass im Vergleich zu 91 % bei Schwartz et al lediglich 50 % der Patienten eine Chemotherapie erhielten. Zudem wurden postoperative Patienten im

Gegensatz zu den definitiv strahlentherapeutisch behandelten Patienten von Schwartz et al. verglichen.

Essentiell für das Auftreten von Nebenwirkungen, wie bspw. der Xerostomie, ist die Dosisapplikation an den OARs. Little et al. untersuchten Patienten mit Grad III bis IV OPC und NPC, welche eine Radiochemotherapie erhielten. Dabei wurden die Parotiden, Submandibulardrüsen und die Mundhöhle, wenn möglich, ausgespart. Die Nebenwirkung wurde mittels CTCAE 2.0 und einem Xerostomie Fragebogen im Verlauf der Behandlung und bis zu einem Jahr danach regelmäßig erhoben. Dabei zeigte sich, dass die Dosis an den jeweiligen Drüsen ein signifikanter Vorhersagewert für das Auftreten einer Xerostomie ist. Darüber hinaus konnten sie aufzeigen, dass selbst bei angepasster Dosis an den Parotiden und Submandibulardrüsen, die Dosis des Mundraums (kleine Speicheldrüsen) ein signifikanter Prädiktor ist. Zur Vermeidung der Nebenwirkungen ist somit eine Schonung dieser kleinen Mundspeicheldrüsen sinnvoll (Little, Schipper et al. 2012). Dies ist eine der Limitationen unserer Studie, da lediglich die Dosisdifferenz zwischen tatsächlicher Dosis und Planungsdosis der Parotiden und nicht der anderen speichelbildenden Drüsen erfasst wurden.

Laan et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass akute Toxizitäten wie Xerostomie und akute Dysphagie starke prognostische Parameter für das Auftreten von später Dysphagie sind. Sie untersuchten 260 Patienten welche entweder mit Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) therapiert wurden. Dabei wurden die akuten Symptome wöchentlich eruiert und standardisierte wöchentliche Scores entwickelt. Diese Scores wurden anschließend in Vorhersagemodelle eingepflegt, wodurch schon frühzeitig Dysphagie Risikopatienten erkannt werden konnten (van der Laan, Bijl et al. 2015).

Urbano et al. berichteten in ihrer Studie, in der 30 Patienten entweder eine Standarddosis mit 63 Gy (D1) oder eine akzelerierte Dosis mit 67 Gy erhielten (D2), über das Auftreten der Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Modellen. Alle Patienten erhielten zwei Zyklen Chemotherapie und wurden mittels IMRT und SIB therapiert. Die Patienten der D1 Gruppe klagten über vermehrte höhergradige Mukositis (Grad III) 67 % zu 40 % im Vergleich zu D2. Eine Grad III Dysphagie war jedoch häufiger in Gruppe D2 (87 %) zu beobachten als in D1 (63 %). Eine Grad II Dysphagie trat in D1 (20 %) bzw. D2 (13 %) seltener auf. Es wurde keine Nebenwirkung Grad IV beobachtet. Urbano et al. zeigten, dass eine Akzeleration der Dosis möglich ist, ohne, dass verstärkte Nebenwirkungen ein limitierender Faktor sind (Guerrero Urbano, Clark et al. 2007).

In dieser Arbeit trat nur bei einem Patienten, dessen PTV Teile der Schlund- und Rachenmuskulatur umfasste, eine höhergradige Dysphagie auf (8,3 %). Es konnte jedoch ein vermehrtes Auftreten von Dysphagie Grad I und II mit jeweils 33,3 % registriert werden. Die geringere Anzahl der Patienten mit höhergradiger Dysphagie kann zum Teil durch den selteneren Einsatz von Chemotherapeutika (50 % vs. 100 %) erklärt werden. In dieser Studie traten weder Myelitiden noch Osteonekrosen der Mandibula auf. Diese Nebenwirkungen treten jedoch zumeist nicht als Frühtoxizität auf, wie mehrere Studien belegten. Diese Spättoxizitäten treten meistens nach 3 Monaten oder zu einem späteren Zeitpunkt nach Beendigung der Strahlentherapie auf und liegen somit außerhalb des Beobachtungszeitraums (Fein, Marcus et al. 1993, Studer, Studer et al. 2006, Chang, Sandow et al. 2007, Lim, Gagnon et al. 2010, Tsai, Hofstede et al. 2013).

6 Schlussfolgerung

Es konnte aufgezeigt werden, dass es während der Strahlentherapie bei postoperativen Patienten zu Volumen- und Dosisveränderungen kommt. Es existieren zum Teil signifikante Dosisunterschiede zwischen der täglichen Dosisberechnung und der Planungsdosis. Für die Parotiden zeigte sich ein signifikanter Dosisunterschied, wobei für das PTV eine adäquate Dosisabdeckung während der gesamten Bestrahlung gezeigt werden konnte. Tägliche Dosisaufsummierung bleibt die beste Methode um Unterschiede zwischen der Planungsdosis und wirklich erhaltenen Dosis darzustellen. Vor allem bei Patienten, deren ursprünglicher Behandlungsplan nahe den Dosisgrenzen der OARs liegt, bleibt die täglichen Dosisaufsummierung das genaueste Verfahren um Dosisunterschiede zu erkennen. Weniger zeitaufwendige Verfahren konnten jedoch ebenfalls bereits die Tendenz des Dosisunterschiedes aufzeigen mit nur einem geringen Unterschied zur täglichen Dosisaufsummierung (<2%). Deshalb sind wir der Meinung, dass speziell in Kliniken in denen keine DIR implementiert ist und tägliche Konturierungen zu zeitaufwendig sind, die retrospektive Dosisaufsummierung jedes 5. MVCT eine suffiziente und zeitsparende Möglichkeit ist um Patienten zu identifizieren die möglicherweise von einer ART profitieren.

Weitere Studien müssen zeigen, ob die Dosisunterschiede zwischen der Planung und der wirklich erhaltenen Dosis einen Effekt bezüglich des Auftretens bzw. des Ausmaßes der Nebenwirkungen haben. Ferner muss noch gezeigt werden, inwiefern die Dosisunterschiede welche bei Patienten mittels retrospektiver Dosisaufsummierung erfasst wurden durch ART verbessert werden können.

7 Zusammenfassung

Einleitung

Strahlentherapie ist ein elementarer Teil der Therapie von Kopf- und Halstumoren. Durch verbesserte Verfahren wie Tomotherapie oder IMRT kann aufgrund des steilen Dosisabfalls zwischen dem Planungsvolumen (PTV) und dem Normalgewebe eine bessere Schonung des Normalgewebes erreicht werden. Das Risiko dieses steilen Dosisabfalls ist jedoch, dass es durch anatomische Veränderungen und Volumenreduktion während der Therapie zu einer insuffizienten Abdeckung des PTVs oder zu einer Überdosierung der Risikoorgane (OARs) kommen kann.

Im ersten Teil dieser Studie untersuchten wir inwiefern Unterschiede existieren zwischen der Planungs-dosis und der tatsächlich erhaltenen Dosis. Im zweiten Abschnitt untersuchten wir ob die tägliche Dosisaufsummierung notwendig ist um diese Dosisunterschiede zu erfassen oder inwiefern zeitsparendere Verfahren ebenfalls geeignet sind dies darzustellen. Zudem erfassten wir die Volumenveränderungen im Verlauf der Therapie sowie das Auftreten von Nebenwirkungen.

Material und Methoden

In der Studie wurden zwölf postoperative Patienten mittels Tomotherapie (HT; TomoTherapy Inc., Madison, WI, USA) im Mittel für 32 Fraktionen bestrahlt. Die Hälfte der Patienten erhielt eine adjuvante Chemotherapie, sieben Patienten erhielten einen SIB und fünf Patienten einen sequentiellen Boost. Im ersten Teil wurde die Planungs-dosis generiert, indem die Dosis der ersten Fraktion mit der Anzahl der Gesamtfractionen multipliziert wurde. Anschließend wurden verschiedene Summationsdosen (SuDo) retrospektiv berechnet und die Dosis aufsummiert (täglich, jeden 2., 5. und 10. Tag) und auf das konturierte letzte MVCT projiziert. Anschließend wurde untersucht inwiefern Dosisunterschiede zwischen der Planung und den einzelnen SuDo's existieren. Die Volumenveränderungen wurden während des Therapieverlaufs für jedes fünfte MVCT erfasst. Um den Dosis-effekt der Volumenveränderung festzustellen, wurde die tägliche Dosisberechnung (DayDo) auf die erste bzw. letzte Fraktion projiziert und die Dosisunterschiede erfasst. Analysiert wurden die Dosisunterschiede des PTVs, der Parotiden, Mandibula, Rückenmarks (RM) und Rückenmarks mit 5mm Sicherheitsabstand (RM+5mm).

Ergebnisse

Im Mittel konnte ein signifikanter Volumenverlust der ipsilateralen und kontralateralen Parotis von 22,05 % bzw. 19,51 % festgestellt werden. Für das PTV zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Volumenverlust von 2,61 % ($p=0,003$). Es wurde aufgezeigt, dass ein Dosisunterschied zwischen der Planungs-dosis und DayDo besteht. Für die mittlere Dosis (D_{mean}) der Parotiden zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Dosis um 1,94 Gy (Range: -3,28 bis 7,34 Gy). Für die weiteren OARs konnten keine signifikante Dosisunterschiede festgestellt werden. Für die D_{mean} des PTVs konnte ebenfalls kein signifikanter Dosisunterschied festgestellt (0,05 Gy) werden, eine adäquate Dosisabdeckung war somit zu jeder Zeit gewährleistet.

Zeitsparendere Verfahren, wie die Dosisberechnung jedes 2., 5. und 10. MVCT, zeigten bereits die Tendenz des Dosisunterschiedes auf. Es existierten zwar zum Teil signifikante Dosisunterschiede zwischen der DayDo und den zeitsparenderen Modellen diese waren jedoch minimal und klinisch nicht relevant ($< 1\text{Gy}$). Für das PTV und alle OARs zeigte sich im Verlauf der Therapie ein Dosis-effekt der Volumenveränderung. Ein statistisch signifikanter Unterschied trat nur für die D_{mean} der Parotiden mit 5,61 % (Range: -17,26 % bis 22,38 %) und der D_{max} des RM mit 3,26 % (Range: -9,17 % bis 24,44 %) auf.

Schlussfolgerung

Anatomische Veränderungen und Volumenreduktionen führen zu einem Dosisunterschied zwischen Planung und tatsächlicher Dosis. Eine adäquate Dosisabdeckung des PTVs war jedoch zu jeder Zeit gegeben. Tägliche Dosisaufsummierung bleibt die beste Methode um Unterschiede zwischen der Planungs-dosis und wirklich erhaltenen Dosis darzustellen. Weniger zeitaufwendige Verfahren konnten jedoch ebenfalls bereits die Tendenz des Dosisunterschiedes aufzeigen mit nur einem geringen Unterschied zur täglichen Dosisaufsummierung ($<2\%$). Deshalb sind wir der Meinung, dass speziell in Kliniken in denen keine DIR implementiert ist und tägliche Konturierungen zu zeitaufwendig sind, die retrospektive Dosisaufsummierung jedes 5. MVCT eine suffiziente und zeitsparende Möglichkeit ist um Patienten zu identifizieren die möglicherweise von einer ART profitieren.

8 Verzeichnisse

8.1 Abkürzungsverzeichnis

	3	
3D-CRT		<i>3D-konformale Strahlentherapie</i>
	A	
AJCC.....		<i>American joint committee of cancer</i>
	C	
CBCT		<i>Cone Beam CT</i>
cerv.....		<i>cervikal</i>
CTCAE		<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Effects</i>
CTV		<i>Clinical target Volume</i>
	D	
DayDo.....		<i>Tägliche Dosisberechnung</i>
DICOM.....		<i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i>
DIR.....		<i>Deformable Image Registration</i>
Dmax		<i>Maximale Dosis</i>
Dmean.....		<i>Mittlere Dosis</i>
Dmin		<i>Minimale Dosis</i>
Dose0,1cc.....		<i>Dosis pro 0,1 Kubikzentimeter</i>
Dose1cc.....		<i>Dosis pro 1 Kubikzentimeter</i>
DVH.....		<i>Dosis-Volumen-Histogramm</i>
Dysphagie		<i>Schluckbeschwerden</i>
	E	
EBV		<i>Epstein Barr Virus</i>
	G	
GTV.....		<i>Gross Tumor Volume</i>
	H	
HPC.....		<i>Hypopharynxkarzinom</i>
HPV.....		<i>Humanes Papilloma Virus</i>
	I	
IGRT		<i>Bildgestützte Strahlentherapie</i>
IMRT		<i>Intensitätsmodulierte Strahlentherapie</i>
	K	
kVCT		<i>kilovolt CT</i>

L

LAW.....Lymphabflusswege
 LK.....Lymphknoten

M

Mand.....Unterkiefer
 MEV.....Megaelektronenvolt
 MLC.....Multilamellenkollimator
 MVCT.....Megavolt CT
 MVCT1.....Dosis des Planungs-CT
 MVCTx10.....Dosisberechnung jeden 10. Tag
 MVCTx2.....Dosisberechnung jeden 2.Tag
 MVCTx5.....Dosisberechnung jeden 5. Tag

N

NACT.....Neoadjuvante Chemotherapie
 NCCN.....National Comprehensive Cancer Network
 NPC.....Nasopharynxkarzinom

O

OAR.....Risikoorgane (Organs at Risk)
 OPC.....Oropharynxkarzinom
 ORN.....Osteoradionekrose

P

PG.....Ohrspeicheldrüse
 PG total.....Beide Ohrspeicheldrüsen
 PI3K.....Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphatase 3-kinase
 PTV.....Zielvolumen (Planning target volume)

R

RCT.....Radiochemotherapie
 RM.....Rückenmark
 RM+5mm.....Rückenmark+5mm
 RT.....Radiotherapie

S

SB.....Sequentieller Boost
 SD.....Standardabweichung
 SIB.....Simultan integrierter Boost

V

VMAT.....Volumenmodulierte Strahlentherapie

8.2 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Unterteilung der Kopf- und Halstumore</i>	1
<i>Abb 2: Absolute Inzidenz und Mortalität für alle Krebsarten</i>	3
<i>Abb. 3: Tomotherapie Hi-ART</i>	13
<i>Abb. 4: Anpassung des ursprünglichen Struktur-Sets auf das letzte MVCT.</i>	26
<i>Abb. 5: Dosis-Volumen-Histogramm</i>	29
<i>Abb. 6: Volumenveränderung des PTV</i>	31
<i>Abb. 7: Volumenveränderungen der Parotiden</i>	32
<i>Abb. 8: Volumenverlauf der ipsilateralen und kontralateralen Parotis.</i>	33
<i>Abb. 9: Korrelation des Volumenverlusts der ipsilateralen und kontralateralen Parotis.</i>	35
<i>Abb. 10: Korrelation des Volumenverlusts der beiden Parotiden und des PTVs.</i>	36
<i>Abb. 11a und 11b: Dmean der Parotiden und des PTVs für jeden der Patienten</i>	40
<i>Abb. 12a und b: Korrelation der Volumenveränderung und Dosisdifferenz</i>	42
<i>Abb. 13: Relative Dosisunterschiede der Parotiden</i>	43
<i>Abb. 14: Relative Dosisdifferenz der einzelnen OARs und des PTVs</i>	45
<i>Abb. 15: Relative Dosisdifferenz zwischen DayDo und zeitsparenderen Modellen</i>	48
<i>Abb. 16: Mediane Dosisdifferenz in % der DayDo</i>	50
<i>Abb. 17: Relative Dosisdifferenz in % aufs erste MVCT</i>	54

8.3 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM Stadium der Kopf- und Halstumoren</i>	5
<i>Tabelle 2: Staging der Kopf- und Halstumoren</i>	6
<i>Tabelle 3: Patientencharakteristika</i>	22
<i>Tabelle 4: CTC A.E 4.0</i>	28
<i>Tabelle 5: Relative Volumenveränderungen der OARs und des PTVs</i>	34
<i>Tabelle 6: Dosisunterschiede der einzelnen OARs und des PTVs</i>	38
<i>Tabelle 7: Dosisdifferenz zwischen DayDo und den weniger Zeitaufwendigen Modellen</i>	46
<i>Tabelle 8: Dosiseffekt der Volumenveränderung</i>	49
<i>Tabelle 9: Dosisdifferenz projiziert auf das erste MVCT</i>	52
<i>Tabelle 10: Akute Nebenwirkungen der Bestrahlung</i>	55

8.4 Literaturverzeichnis

Ahn, P. H., C. C. Chen, A. I. Ahn, L. Hong, P. G. Scribes, J. Shen, C. C. Lee, E. Miller, S. Kalnicki und M. K. Garg (2011). "Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications." Int J Radiat Oncol Biol Phys **80**(3): 677-685.

Ballivy, O., W. Parker, T. Vuong, G. Shenouda und H. Patrocinio (2006). "Impact of geometric uncertainties on dose distribution during intensity modulated radiotherapy of head-and-neck cancer: the need for a planning target volume and a planning organ-at-risk volume." Curr Oncol **13**(3): 108-115.

Barker, J. L., Jr., A. S. Garden, K. K. Ang, J. C. O'Daniel, H. Wang, L. E. Court, W. H. Morrison, D. I. Rosenthal, K. S. Chao, S. L. Tucker, R. Mohan und L. Dong (2004). "Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system." Int J Radiat Oncol Biol Phys **59**(4): 960-970.

Baujat, B., H. Audry, J. Bourhis, A. T. Chan, H. Onat, D. T. Chua, D. L. Kwong, M. Al-Sarraf, K. H. Chi, M. Hareyama, S. F. Leung, K. Thephamongkhol, J. P. Pignon und M.-N. C. Group (2006). "Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**(1): 47-56.

Belli, M. L., E. Scalco, G. Sanguineti, C. Fiorino, S. Broggi, N. Dinapoli, F. Ricchetti, V. Valentini, G. Rizzo und G. M. Cattaneo (2014). "Early changes of parotid density and volume predict modifications at the end of therapy and intensity of acute xerostomia." Strahlenther Onkol **190**(11): 1001-1007.

Beltran, M., M. Ramos, J. J. Rovira, S. Perez-Hoyos, M. Sancho, E. Puertas, S. Benavente, M. Ginjaume und J. Giralt (2012). "Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer." J Appl Clin Med Phys **13**(6): 3723.

Bernier, J., C. Domenge, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J. L. Lefebvre, R. H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cognetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick und M. van Glabbeke (2004). "Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer." N Engl J Med **350**(19): 1945-1952.

Bhide, S. A., K. L. Newbold, K. J. Harrington und C. M. Nutting (2012). "Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers." Br J Radiol **85**(1013): 487-494.

Capelle, L., M. Mackenzie, C. Field, M. Parliament, S. Ghosh und R. Scrimger (2012). "Adaptive radiotherapy using helical tomotherapy for head and neck cancer in definitive and postoperative settings: initial results." Clin Oncol (R Coll Radiol) **24**(3): 208-215.

Castelli, J., A. Simon, G. Louvel, O. Henry, E. Chajon, M. Nassef, P. Haigron, G. Cazoulat, J. D. Ospina, F. Jegoux, K. Benezery und R. de Crevoisier (2015). "Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia." Radiat Oncol **10**(1): 6.

Chang, D. T., P. R. Sandow, C. G. Morris, R. Hollander, L. Scarborough, R. J. Amdur und W. M. Mendenhall (2007). "Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible?" Head Neck **29**(6): 528-536.

Chao, K. S., S. Bhide, H. Chen, J. Asper, S. Bush, G. Franklin, V. Kavadi, V. Liengswangwong, W. Gordon, A. Raben, J. Strasser, C. Koprowski, S. Frank, G. Chronowski, A. Ahamad, R. Malyapa, L. Zhang und L. Dong (2007). "Reduce in variation and improve efficiency of target volume delineation by a computer-assisted system using a deformable image registration approach." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(5): 1512-1521.

Chao, K. S., J. O. Deasy, J. Markman, J. Haynie, C. A. Perez, J. A. Purdy und D. A. Low (2001). "A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results." Int J Radiat Oncol Biol Phys **49**(4): 907-916.

Chen, A. M., M. E. Daly, J. Cui, M. Mathai, S. Benedict und J. A. Purdy (2014). "Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning." Head Neck **36**(11): 1541-1546.

Chen, J., C. Wang, Y. Wong, C. Wang, R. Jiang, J. Lin, C. Chen und S. Liu (2014). "Osteoradionecrosis of mandible bone in oral cancer patients - associated factors and treatment outcomes." Head Neck.

Compton, C., D. Byrd, J. Garcia-Aguilar, S. Kurtzmann, A. Olawaiye und M. K. Washington (2012). AJCC Cancer Staging Atlas. NY, New York, Springer

Cozzi, L., A. Fogliata, A. Bolsi, G. Nicolini und J. Bernier (2004). "Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters." International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics **58**(2): 617-624.

Dawson, L. A. und D. A. Jaffray (2007). "Advances in image-guided radiation therapy." J Clin Oncol **25**(8): 938-946.

Deasy, J. O., V. Moiseenko, L. Marks, K. S. Chao, J. Nam und A. Eisbruch (2010). "Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S58-63.

Den, R. B., A. Doemer, G. Kubicek, G. Bednarz, J. M. Galvin, W. M. Keane, Y. Xiao und M. Machtay (2010). "Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(5): 1353-1359.

- Duma, M. N., S. Kampfer, T. Schuster, N. Aswathanarayana, L. S. Fromm, M. Molls, N. Andratschke und H. Geinitz (2012). "Do we need daily image-guided radiotherapy by megavoltage computed tomography in head and neck helical tomotherapy? The actual delivered dose to the spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(1): 283-288.
- Duma, M. N., S. Kampfer, T. Schuster, C. Winkler und H. Geinitz (2012). "Adaptive radiotherapy for soft tissue changes during helical tomotherapy for head and neck cancer." Strahlenther Onkol **188**(3): 243-247.
- Duma, M. N., T. Schuster, N. Aswathanarayana, L. S. Fromm, M. Molls, H. Geinitz und S. Kampfer (2013). "Localization and quantification of the delivered dose to the spinal cord. Predicting actual delivered dose during daily MVCT image-guided tomotherapy." Strahlenther Onkol **189**(12): 1026-1031.
- Eiland, R. B., C. Maare, D. Sjostrom, E. Samsoe und C. F. Behrens (2014). "Dosimetric and geometric evaluation of the use of deformable image registration in adaptive intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer." J Radiat Res **55**(5): 1002-1008.
- Eisbruch, A., M. Schwartz, C. Rasch, K. Vineberg, E. Damen, C. J. Van As, R. Marsh, F. A. Pameijer und A. J. Balm (2004). "Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **60**(5): 1425-1439.
- Eisbruch, A., R. K. Ten Haken, H. M. Kim, L. H. Marsh und J. A. Ship (1999). "Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(3): 577-587.
- Elstrom, U. V., B. A. Wysocka, L. P. Muren, J. B. Petersen und C. Grau (2010). "Daily kV cone-beam CT and deformable image registration as a method for studying dosimetric consequences of anatomic changes in adaptive IMRT of head and neck cancer." Acta Oncol **49**(7): 1101-1108.
- Elting, L. S., C. D. Cooksley, M. S. Chambers und A. S. Garden (2007). "Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(4): 1110-1120.
- Epstein, J. B., J. Thariat, R. J. Bensadoun, A. Barasch, B. A. Murphy, L. Kolnick, L. Popplewell und E. Maghami (2012). "Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship." CA Cancer J Clin **62**(6): 400-422.
- Fein, D. A., R. B. Marcus, Jr., J. T. Parsons, W. M. Mendenhall und R. R. Million (1993). "Lhermitte's sign: incidence and treatment variables influencing risk after irradiation of the cervical spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **27**(5): 1029-1033.
- Feng, F. Y., H. M. Kim, T. H. Lyden, M. J. Haxer, M. Feng, F. P. Worden, D. B. Chepeha und A. Eisbruch (2007). "Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(5): 1289-1298.

Feng, M. und A. Eisbruch (2007). "Future issues in highly conformal radiotherapy for head and neck cancer." J Clin Oncol **25**(8): 1009-1013.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D und B. F. (2013). "Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012; GLOBOCAN 2012." Eur J Cancer.

Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman und F. Bray (2015). "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." International Journal of Cancer **136**(5): E359-E386.

Fiorino, C., I. Dell'Oca, A. Pierelli, S. Broggi, E. De Martin, N. Di Muzio, B. Longobardi, F. Fazio und R. Calandrino (2006). "Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy." Radiother Oncol **78**(3): 276-282.

Fiorino, C., G. Rizzo, E. Scalco, S. Broggi, M. L. Belli, I. Dell'Oca, N. Dinapoli, F. Ricchetti, A. M. Rodriguez, N. Di Muzio, R. Calandrino, G. Sanguineti, V. Valentini und G. M. Cattaneo (2012). "Density variation of parotid glands during IMRT for head-neck cancer: correlation with treatment and anatomical parameters." Radiother Oncol **104**(2): 224-229.

Frenzel, T. und A. Krull (2015). "The use of IMRT in Germany." Strahlenther Onkol.
Fung, W. W., V. W. Wu und P. M. Teo (2012). "Dosimetric evaluation of a three-phase adaptive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma using helical tomotherapy." Med Dosim **37**(1): 92-97.

Furness, S., A. M. Glenny, H. V. Worthington, S. Pavitt, R. Oliver, J. E. Clarkson, M. Macluskey, K. K. Chan und D. I. Conway (2010). "Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy." Cochrane Database Syst Rev(9): Cd006386.

Glanzmann, C. und K. W. Gratz (1995). "Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors." Radiother Oncol **36**(2): 94-100.

Godballe, C., K. Jorgensen, O. Hansen und L. Bastholt (2002). "Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery." Laryngoscope **112**(5): 834-838.

Gregoire, V., W. De Neve, A. Eisbruch, N. Lee, D. Van den Weyngaert und D. Van Gestel (2007). "Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma." Oncologist **12**(5): 555-564.

Guerrero Urbano, T., C. H. Clark, V. N. Hansen, E. J. Adams, R. A'Hern, E. A. Miles, H. McNair, M. Bidmead, A. P. Warrington, D. P. Dearnaley, K. J. Harrington und C. M. Nutting (2007). "A phase I study of dose-escalated chemoradiation with accelerated intensity modulated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer." Radiother Oncol **85**(1): 36-41.

Hall, E. J. und C.-S. Wu (2003). "Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT." International Journal of Radiation Oncology*Biophysics **56**(1): 83-88.

Hansen, E. K., M. K. Bucci, J. M. Quivey, V. Weinberg und P. Xia (2006). "Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**(2): 355-362.

Hashibe, M., P. Brennan, S. C. Chuang, S. Boccia, X. Castellsague, C. Chen, M. P. Curado, L. Dal Maso, A. W. Daudt, E. Fabianova, L. Fernandez, V. Wunsch-Filho, S. Franceschi, R. B. Hayes, R. Herrero, K. Kelsey, S. Koifman, C. La Vecchia, P. Lazarus, F. Levi, J. J. Lence, D. Mates, E. Matos, A. Menezes, M. D. McClean, J. Muscat, J. Eluf-Neto, A. F. Olshan, M. Purdue, P. Rudnai, S. M. Schwartz, E. Smith, E. M. Sturgis, N. Szeszenia-Dabrowska, R. Talamini, Q. Wei, D. M. Winn, O. Shangina, A. Pilarska, Z. F. Zhang, G. Ferro, J. Berthiller und P. Boffetta (2009). "Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**(2): 541-550.

Hermans, B. C., L. C. Persoon, M. Podesta, F. J. Hoebbers, F. Verhaegen und E. G. Troost (2015). "Weekly kilovoltage cone-beam computed tomography for detection of dose discrepancies during (chemo)radiotherapy for head and neck cancer." Acta Oncol **54**(9): 1483-1489.

Ho, K. F., T. Marchant, C. Moore, G. Webster, C. Rowbottom, H. Penington, L. Lee, B. Yap, A. Sykes und N. Slevin (2012). "Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (kV) cone beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent chemotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(3): e375-382.

Hui, S. K., E. Luszczek, T. DeFor, K. Dusenbery und S. Levitt (2012). "Three-dimensional patient setup errors at different treatment sites measured by the Tomotherapy megavoltage CT." Strahlenther Onkol **188**(4): 346-352.

Hunter, K. U., L. L. Fernandes, K. A. Vineberg, D. McShan, A. E. Antonuk, C. Cornwall, M. Feng, M. J. Schipper, J. M. Balter und A. Eisbruch (2013). "Parotid glands dose-effect relationships based on their actually delivered doses: implications for adaptive replanning in radiation therapy of head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **87**(4): 676-682.

Jang, J. Y., E. H. Kim, J. Cho, J. H. Jung, D. Oh, Y. C. Ahn, Y. I. Son und H. S. Jeong (2016). "Comparison of Oncological and Functional Outcomes between Initial Surgical versus Non-Surgical Treatments for Hypopharyngeal Cancer." Ann Surg Oncol **23**(6): 2054-2061.

Kader, H. A., A. R. Mydin, M. Wilson, C. Alexander, J. Shahi, I. Pathak, J. S. Wu und P. T. Truong (2011). "Treatment outcomes of locally advanced oropharyngeal cancer: a comparison between combined modality radio-chemotherapy and two variants of single modality altered fractionation radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **80**(4): 1030-1036.

Kam, M. K., S. F. Leung, B. Zee, R. M. Chau, J. J. Suen, F. Mo, M. Lai, R. Ho, K. Y. Cheung, B. K. Yu, S. K. Chiu, P. H. Choi, P. M. Teo, W. H. Kwan und A. T. Chan (2007). "Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients." J Clin Oncol **25**(31): 4873-4879.

Kan, M. W., L. H. Leung, W. Wong und N. Lam (2008). "Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(1): 272-279.

Karstens, J. H., S. Janssen, M. Werner, A. Meyer, A. Burns, K. Meier und M. Bremer (2010). Kopf-Hals-Karzinome. Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Berlin, Lehmanns media: S.94-107.

Kelly, C., V. Paleri, C. Downs und R. Shah (2007). "Deterioration in quality of life and depressive symptoms during radiation therapy for head and neck cancer." Otolaryngol Head Neck Surg **136**(1): 108-111.

Kirkpatrick, J. P., A. J. van der Kogel und T. E. Schultheiss (2010). "Radiation dose-volume effects in the spinal cord." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S42-49.

Konings, A. W., H. Faber, F. Cotteleer, A. Vissink und R. P. Coppes (2006). "Secondary radiation damage as the main cause for unexpected volume effects: a histopathologic study of the parotid gland." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**(1): 98-105.

Kruser, T. J., S. R. Rice, K. P. Cleary, H. M. Geye, W. A. Tome, P. M. Harari und K. R. Kozak (2013). "Acute hematologic and mucosal toxicities in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a comparison of 3D-CRT, IMRT, and helical tomotherapy." Technol Cancer Res Treat **12**(5): 383-389.

Langen, K. M., S. L. Meeks, D. O. Poole, T. H. Wagner, T. R. Willoughby, P. A. Kupelian, K. J. Ruchala, J. Haimerl und G. H. Olivera (2005). "The use of megavoltage CT (MVCT) images for dose recomputations." Phys Med Biol **50**(18): 4259-4276.

Lee, C., K. M. Langen, W. Lu, J. Haimerl, E. Schnarr, K. J. Ruchala, G. H. Olivera, S. L. Meeks, P. A. Kupelian, T. D. Shellenberger und R. R. Manon (2008). "Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration." Int J Radiat Oncol Biol Phys **71**(5): 1563-1571.

Lee, C., K. M. Langen, W. Lu, J. Haimerl, E. Schnarr, K. J. Ruchala, G. H. Olivera, S. L. Meeks, P. A. Kupelian, T. D. Shellenberger und R. R. Manon (2008). "Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration." Radiother Oncol **89**(1): 81-88.

Levendag, P. C., D. N. Teguh, P. Voet, H. van der Est, I. Noever, W. J. de Kruijf, I. K. Kolkman-Deurloo, J. B. Prevost, J. Poll, P. I. Schmitz und B. J. Heijmen (2007). "Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship." Radiother Oncol **85**(1): 64-73.

- Lim, D. C., P. J. Gagnon, S. Meranvil, D. Kaurin, L. Lipp und J. M. Holland (2010). "Lhermitte's Sign Developing after IMRT for Head and Neck Cancer." Int J Otolaryngol **2010**: 907960.
- Lin, S. C., Y. M. Jen, Y. C. Chang und C. C. Lin (2008). "Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy, and validation of the Taiwanese version of the xerostomia questionnaire." J Pain Symptom Manage **36**(2): 141-148.
- Little, M., M. Schipper, F. Y. Feng, K. Vineberg, C. Cornwall, C.-A. Murdoch-Kinch und A. Eisbruch (2012). "Reducing Xerostomia After Chemo-IMRT for Head-and-Neck Cancer: Beyond Sparing the Parotid Glands." International Journal of Radiation Oncology*Biophysics **83**(3): 1007-1014.
- Lu, J., Y. Ma, J. Chen, L. Wang, G. Zhang, M. Zhao und Y. Yin (2014). "Assessment of anatomical and dosimetric changes by a deformable registration method during the course of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma." J Radiat Res **55**(1): 97-104.
- Lui, V. W., M. L. Hedberg, H. Li, B. S. Vangara, K. Pendleton, Y. Zeng, Y. Lu, Q. Zhang, Y. Du, B. R. Gilbert, M. Freilino, S. Sauerwein, N. D. Peyser, D. Xiao, B. Diergaarde, L. Wang, S. Chiosea, R. Seethala, J. T. Johnson, S. Kim, U. Duvvuri, R. L. Ferris, M. Romkes, T. Nukui, P. Kwok-Shing Ng, L. A. Garraway, P. S. Hammerman, G. B. Mills und J. R. Grandis (2013). "Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers." Cancer Discov **3**(7): 761-769.
- Mahmoud, O., I. M. Reis, M. M. Samuels, N. Elsayyad, E. Bossart, J. Both, E. L. E, M. Moustafa, M. AbdAllah und C. Takita (2017). "Prospective Pilot Study Comparing the Need for Adaptive Radiotherapy in Unresected Bulky Disease and in Postoperative Patients With Head and Neck Cancer." Technol Cancer Res Treat: 1533034617717624.
- Mendenhall, W. M. (2004). "Mandibular osteoradionecrosis." J Clin Oncol **22**(24): 4867-4868.
- Mendenhall, W. M., R. J. Amdur, S. P. Stringer, D. B. Villaret und N. J. Cassisi (2000). "Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery?" J Clin Oncol **18**(11): 2219-2225.
- Michaud, D. S., S. M. Langevin, M. Eliot, H. H. Nelson, M. Pawlita, M. D. McClean und K. T. Kelsey (2014). "High-risk HPV types and head and neck cancer." Int J Cancer **135**(7): 1653-1661.
- Mohan, R., X. Zhang, H. Wang, Y. Kang, X. Wang, H. Liu, K. K. Ang, D. Kuban und L. Dong (2005). "Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes." Int J Radiat Oncol Biol Phys **61**(4): 1258-1266.

Murdoch-Kinch, C. A., H. M. Kim, K. A. Vineberg, J. A. Ship und A. Eisbruch (2008). "Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **72**(2): 373-382.

Nguyen, N. P., S. Kratz, C. Lemanski, J. Vock, V. Vinh-Hung, G. Olena, A. Chi, F. Almeida, M. Betz, R. Khan, J. Godinez, U. Karlsson und F. Ampil (2013). "Image-guided radiotherapy for locally advanced head and neck cancer." *Front Oncol* **3**: 172.

Nguyen, N. P., P. Vos, V. Vinh-Hung, M. Ceizyk, L. Smith-Raymond, M. Stevie, B. Slane, A. Chi, A. Desai, S. P. Krafft, S. Jang, R. Hamilton, U. Karlsson und D. Abraham (2012). "Feasibility of image-guided radiotherapy based on helical tomotherapy to reduce contralateral parotid dose in head and neck cancer." *BMC Cancer* **12**: 175.

Nishi, T., Y. Nishimura, T. Shibata, M. Tamura, N. Nishigaito und M. Okumura (2013). "Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer." *Radiother Oncol* **106**(1): 85-89.

Nutting, C. M., J. P. Morden, K. J. Harrington, T. G. Urbano, S. A. Bhide, C. Clark, E. A. Miles, A. B. Miah, K. Newbold, M. Tanay, F. Adab, S. J. Jefferies, C. Scrase, B. K. Yap, R. P. A'Hern, M. A. Sydenham, M. Emson und E. Hall (2011). "Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial." *The Lancet Oncology* **12**(2): 127-136.

O'Daniel, J. C., A. S. Garden, D. L. Schwartz, H. Wang, K. K. Ang, A. Ahamad, D. I. Rosenthal, W. H. Morrison, J. A. Asper, L. Zhang, S. M. Tung, R. Mohan und L. Dong (2007). "Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**(4): 1290-1296.

Patil, V. M., K. Prabhash, V. Noronha, A. Joshi, V. Muddu, S. Dhumal, S. Arya, S. Juvekar, P. Chaturvedi, D. Chaukar, P. Pai, S. Kane, A. Patil, J. P. Agarwal, S. Ghosh-Lashkar und A. Dcruz (2014). "Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers." *Oral Oncol* **50**(10): 1000-1004.

Pederson, A. W., J. K. Salama, M. E. Witt, K. M. Stenson, E. A. Blair, E. E. Vokes und D. J. Haraf (2011). "Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for organ preservation of locoregionally advanced oral cavity cancer." *Am J Clin Oncol* **34**(4): 356-361.

Peterson, D. E., W. Doerr, A. Hovan, A. Pinto, D. Saunders, L. S. Elting, F. K. Spijkervet und M. T. Brennan (2010). "Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies." *Support Care Cancer* **18**(8): 1089-1098.

Pezzuto, F., L. Buonaguro, F. Caponigro, F. Ionna, N. Starita, C. Annunziata, F. M. Buonaguro und M. L. Tornesello (2015). "Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies." *Oncology* **89**(3): 125-136.

Pfister, D. G., K. K. Ang, D. M. Brizel, B. A. Burtness, A. J. Cmelak, A. D. Colevas, F. Dunphy, D. W. Eisele, J. Gilbert, M. L. Gillison, R. I. Haddad, B. H. Haughey, W. L. Hicks, Jr., Y. J. Hitchcock, M. S. Kies, W. M. Lydiatt, E. Maghami, R. Martins, T. McCaffrey, B. B. Mittal, H. A. Pinto, J. A. Ridge, S. Samant, G. Sanguineti, D. E. Schuller, J. P. Shah, S. Spencer, A. Trotti, 3rd, R. S. Weber, G. T. Wolf und F. Worden (2011). "Head and neck cancers." J Natl Compr Canc Netw **9**(6): 596-650.

Rancati, T., M. Schwarz, A. M. Allen, F. Feng, A. Popovtzer, B. Mittal und A. Eisbruch (2010). "Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S64-69.

Robar, J. L., A. Day, J. Clancey, R. Kelly, M. Yewondwossen, H. Hollenhorst, M. Rajaraman und D. Wilke (2007). "Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(4): 1121-1130.

Sauer, R. (2009). Gerätekunde. Strahlentherapie und Onkologie. München, 5.Auflage, Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag, : S. 179-210.

Sauer, R. (2009). Kopf und Halstumore. Strahlentherapie und Onkologie. München, 5.Auflage, Elsevier, Urban&Fischer, : S. 317-329.

Schultheiss, T. E., L. E. Kun, K. K. Ang und L. C. Stephens (1995). "Radiation response of the central nervous system." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(5): 1093-1112.

Schwartz, D. L., A. S. Garden, S. J. Shah, G. Chronowski, S. Sejjal, D. I. Rosenthal, Y. Chen, Y. Zhang, L. Zhang, P. F. Wong, J. A. Garcia, K. Kian Ang und L. Dong (2013). "Adaptive radiotherapy for head and neck cancer--dosimetric results from a prospective clinical trial." Radiother Oncol **106**(1): 80-84.

Schwartz, D. L., A. S. Garden, J. Thomas, Y. Chen, Y. Zhang, J. Lewin, M. S. Chambers und L. Dong (2012). "Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **83**(3): 986-993.

Sheng, K., M. C. Chow, G. Hunter, J. M. Larner und P. W. Read (2008). "Is daily CT image guidance necessary for nasal cavity and nasopharyngeal radiotherapy: an investigation based on helical tomotherapy." J Appl Clin Med Phys **9**(1): 2686.

Sheng, K., J. A. Molloy und P. W. Read (2006). "Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: a comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **65**(3): 917-923.

Stock, M., W. Dorr, C. Stromberger, U. Mock, S. Koizar, R. Potter und D. Georg (2010). "Investigations on parotid gland recovery after IMRT in head and neck tumor patients." Strahlenther Onkol **186**(12): 665-671.

Studer, G., S. P. Studer, R. A. Zwahlen, P. Huguenin, K. W. Gratz, U. M. Lutolf und C. Glanzmann (2006). "Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT)." Strahlenther Onkol **182**(5): 283-288.

- Teshima, K., R. Murakami, E. Tomitaka, T. Nomura, R. Toya, A. Hiraki, H. Nakayama, T. Hirai, M. Shinohara, N. Oya und Y. Yamashita (2010). "Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production." *Jpn J Clin Oncol* **40**(1): 42-46.
- Thompson, L. D. R. (2014). Head and neck cancer. *World cancer report 2014*. B. W. Stewart and C. P. Wild. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer: 422-430.
- Tsai, C. J., T. M. Hofstede, E. M. Sturgis, A. S. Garden, M. E. Lindberg, Q. Wei, S. L. Tucker und L. Dong (2013). "Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **85**(2): 415-420.
- Tsuji, S. Y., A. Hwang, V. Weinberg, S. S. Yom, J. M. Quivey und P. Xia (2010). "Dosimetric evaluation of automatic segmentation for adaptive IMRT for head-and-neck cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **77**(3): 707-714.
- U.S Department of Health and Human Services (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U. S. D. o. H. a. H. Services.
- van der Laan, H. P., H. P. Bijl, R. J. Steenbakkers, A. van der Schaaf, O. Chouvalova, J. G. Vemer-van den Hoek, A. Gawryszuk, B. F. van der Laan, S. F. Oosting, J. L. Roodenburg, K. Wopken und J. A. Langendijk (2015). "Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia." *Radiother Oncol*.
- Vasquez Osorio, E. M., M. S. Hoogeman, A. Al-Mamgani, D. N. Teguh, P. C. Levendag und B. J. Heijmen (2008). "Local anatomic changes in parotid and submandibular glands during radiotherapy for oropharynx cancer and correlation with dose, studied in detail with nonrigid registration." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**(3): 875-882.
- Vera-Llonch, M., G. Oster, M. Hagiwara und S. Sonis (2006). "Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma." *Cancer* **106**(2): 329-336.
- Wang, M., H. Tian, G. Li, T. Ge, Y. Liu, J. Cui und F. Han (2016). "Significant benefits of adding neoadjuvant chemotherapy before concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Oncotarget*.
- Wang, Z. H., C. Yan, Z. Y. Zhang, C. P. Zhang, H. S. Hu, J. Kirwan und W. M. Mendenhall (2009). "Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study." *Laryngoscope* **119**(10): 1966-1974.
- Welsh, J. S., M. Lock, P. M. Harari, W. A. Tome, J. Fowler, T. R. Mackie, M. Ritter, J. Kapatoes, L. Forrest, R. Chappell, B. Paliwal und M. P. Mehta (2006). "Clinical implementation of adaptive helical tomotherapy: a unique approach to image-guided intensity modulated radiotherapy." *Technol Cancer Res Treat* **5**(5): 465-479.

Wu, Q., Y. Chi, P. Y. Chen, D. J. Krauss, D. Yan und A. Martinez (2009). "Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT." Int J Radiat Oncol Biol Phys **75**(3): 924-932.

Yadav, P., R. Tolakanahalli, Y. Rong und B. R. Paliwal (2010). "The effect and stability of MVCT images on adaptive TomoTherapy." J Appl Clin Med Phys **11**(4): 3229.

Yip, C., C. Thomas, A. Michaelidou, D. James, R. Lynn, M. Lei und T. Guerrero Urbano (2014). "Co-registration of cone beam CT and planning CT in head and neck IMRT dose estimation: a feasible adaptive radiotherapy strategy." Br J Radiol **87**(1034): 20130532.

Yu, Y., A. L. Michaud, R. Sreeraman, T. Liu, J. A. Purdy und A. M. Chen (2014). "Comparison of daily versus nondaily image-guided radiotherapy protocols for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer." Head Neck **36**(7): 992-997.