

Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit HNO-Tumoren und
Radiatio: Analyse im Rahmen der monozentrischen,
prospektiven und randomisierten ernährungsmedizinischen
HEADNUT-Studie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

vorgelegt von
Kerstin Ramke
aus
Delmenhorst

2024

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
28.02.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Christian Betz

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:
Prof. Dr. Cordula Petersen

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
1.1	KOPF-HALS-TUMORE, RISIKOFAKTOREN UND PROGNOSE	5
1.2	THERAPIE VON HNSCC	6
1.3	SCHILDDRÜSE UND HORMONE	8
1.4	NORMALGEWEBSSCHÄDIGUNG DURCH DIE STRAHLENTHERAPIE	9
1.5	RADIOGEN INDUZIERTER HYPOTHYREOSE	10
1.6	HNSCC, UNTERERNÄHRUNG UND EISENMANGEL	12
<u>2</u>	<u>ZIEL UND FRAGESTELLUNG</u>	<u>14</u>
<u>3</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>15</u>
3.1	STUDIENDESIGN UND ETHIK	15
3.2	HYPOTHYREOSE ALS ENDPUNKT DER VORLIEGENDEN ANALYSE	16
3.3	(CHEMO-) STRAHLENTHERAPIE	16
3.4	LABORANALYSEN	16
3.5	ERNÄHRUNGSSTATUS	16
3.6	BIO-IMPEDENZ-ANALYSE (BIA)	17
3.7	ERNÄHRUNGSINTERVENTION	17
3.8	BEHANDLUNGSPLANUNG UND DOSIMETRISCHE BEWERTUNG	17
3.9	KLINISCHE UND RADIOLOGISCHE NACHSORGE	18
3.10	KONTURIERUNG DER SCHILDDRÜSE	18
3.11	STATISTISCHE ANALYSEN	18
<u>4</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>20</u>
4.1	PATIENTENKOHORTE	20
4.2	ÜBERLEBEN	23
4.3	ANALYSE DER SCHILDDRÜSENFUNKTION	24
4.4	VOLUMETRISCHE AUSWERTUNG	25
4.5	DOSIMETRISCHE AUSWERTUNG	26
4.6	ERNÄHRUNGSZUSTAND	27
4.7	REGRESSIONSMODELLE ZUR VORHERSAGE DER HYPOTHYREOSE	28
4.7.1	NTCP-MODELLE AUS DER LITERATUR	28
4.7.2	UNIVARIATE REGRESSION	29
4.7.3	MULTIVARIATE REGRESSION	34
<u>5</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>36</u>
5.1	VORHERSAGEFAKTOREN FÜR EINE HYPOTHYREOSE	36
5.2	LIMITATIONEN UND STÄRKEN	39
5.3	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE NACH DEN FRAGESTELLUNGEN	39
<u>6</u>	<u>AUSBLICK</u>	<u>40</u>
<u>7</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>41</u>

8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>43</u>
9	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>47</u>
10	<u>LEBENS LAUF.....</u>	<u>48</u>
11	<u>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....</u>	<u>49</u>

1 Einleitung

1.1 Kopf-Hals-Tumore, Risikofaktoren und Prognose

Kopf-Hals-Tumore sind eine heterogene Gruppe bösartiger Tumore. Zwischen 1990 und 2017 machten sie in Deutschland 5,3 % der Todesfälle aller Krebserkrankungen aus¹. Zu den Kopf-Hals-Tumoren zählen Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxtumoren, ferner Nasen-, Nasennebenhöhlen und Nasopharynx-Tumore. Mit Ausnahme der seltenen Speicheldrüsentumore handelt es sich ganz überwiegend um Plattenepithel-Karzinome (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC). Diese leiten sich von den Schleimhäuten im Mund-Rachen-Raum ab, welche aus Plattenepithel bestehen.

Laut einer Studie des Zentrums für Krebsregister-Daten des Robert Koch-Instituts erkrankten in Deutschland 2014 etwa 12.660 Männer und 4.560 Frauen an einer bösartigen Neubildung des Kopf-Hals-Bereichs¹. Im Mittel lag das Erkrankungsalter von Männern bei 63 Jahren und von Frauen bei 65 Jahren¹. Die höhere Prävalenz bei Männern erklärt sich über den vermehrten Konsum toxischer Substanzen. Auslösende Faktoren sind unter anderem Noxen wie Alkohol und Nikotin (siehe Abbildung 1).

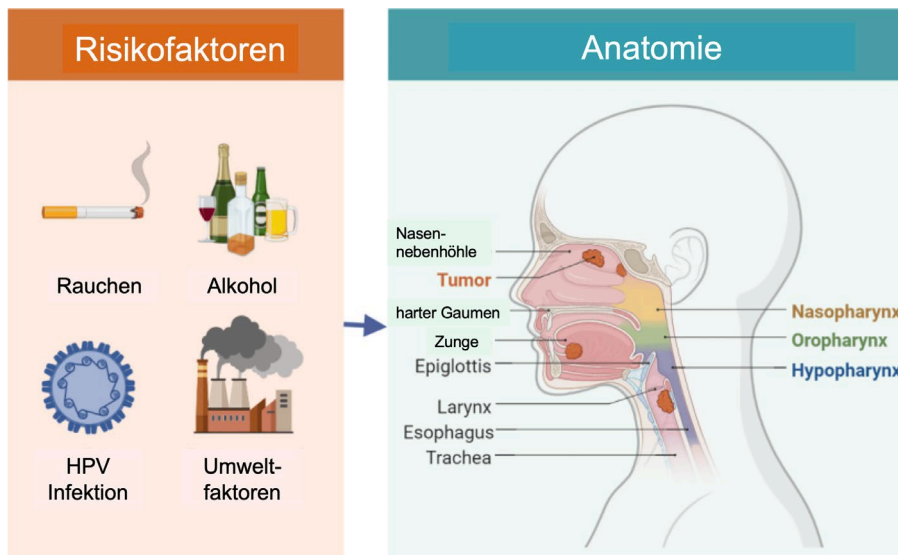


Abbildung 1: Risikofaktoren und Lokalisation Kopf-Hals-Tumoren. *Abbildung abgewandelt von Binder et al².*

In den letzten Jahren ist die Inzidenz aber auch durch die Zunahme von virus-induzierten Tumoren gestiegen. Diese Tumoren werden vor allem durch das humane Papillomavirus (HPV) ausgelöst, meist HPV16 (p16), was beim Oralsex übertragen werden kann und sich daher vor allem im Oropharynx zeigt. Dabei neigen HPV-assoziierte Tumore zu einer frühzeitigen

ausgedehnten lymphogenen Metastasierung¹. Hier wird zwischen p16-positiven und p16-negativen Oropharynx-Karzinomen unterschieden.

Der Nachweis eines HNSCC erfolgt in der Regel durch eine Proben-Entnahme im Rahmen einer Panendoskopie. Bei einer Endoskopie werden Gewebeprobe (Biopsien) aus verdächtigen Bereichen entnommen und anschließend mikroskopisch untersucht. Zusätzlich erfolgt eine Ultraschalluntersuchung (Sonographie) des Halses, bei der sich, wenn sich der Tumor bereits über seinen eigentlichen Entstehungsort hinaus ausgebreitet hat, vergrößerte Lymphknoten erkennen lassen. Aus verdächtigen Lymphknoten können Zellen mit einer dünnen Nadel (Feinnadelpunktion) entnommen und mikroskopisch untersucht werden. Durch die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) kann die Ausbreitung des Tumors exakt bestimmt werden. Außerdem lassen sich Metastasen in anderen Organen wie der Lunge feststellen. Im Gegensatz zur Magnetresonanztomographie erlaubt die Computertomographie Aussagen über den Zustand der in der Nähe eines Tumors liegenden Knochen. Ein Vorteil der MRT-Untersuchung ist, dass die Patienten keiner Röntgenstrahlung ausgesetzt werden müssen, zudem lassen sich im MRT die Weichteile besser abbilden.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist als Verfahren nur in Ausnahmefällen anerkannt bzw. indiziert und zählt nicht zu den Standardverfahren bei der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren^{3,4}.

Die Tumorstadien werden nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) erfasst⁵. Im Stadium I finden sich kleine Tumore ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasen, in Stadium II mittelgroße Tumore ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasen, im Stadium III Tumore jeder Größe mit regionalem Lymphknotenbefall ohne Fernmetastasen und in Stadium IV zusätzlich Fernmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Kopf-Hals-Tumore liegen für Stadium I bei 90%, für Stadium II bei 75-80% und für Stadium III bei 45-75%. Diese hängen stark von primärer Lokalisation und Ätiologie ab⁶.

1.2 Therapie von HNSCC

Die Therapie der HNSCC besteht vor allem aus einer operativen Resektion⁶. Eine alleinige operative Therapie ist nur in frühen Tumorstadien angezeigt. Bisweilen kann es allein durch eine Operation zu einer Heilung kommen. Befallene Lymphknoten im Halsbereich werden, soweit möglich, ebenfalls entfernt. Bei ausgedehnten oder ungünstig liegenden Tumoren müssen die Patienten teilweise mit kosmetischen Beeinträchtigungen durch die Operation rechnen. Eine Strahlentherapie wird bei Kopf-Hals-Tumoren im Anschluss an eine Operation (adjuvante Strahlentherapie) durchgeführt, wenn bei dem Eingriff nicht das gesamte

Tumorgewebe entfernt werden konnte, wenn die Sicherheitsränder sehr knapp waren, oder wenn der Tumor bereits in Lymphknoten gestreut hat⁶.

Bei fortgeschrittenen Tumoren oder wenn ein Tumor aus medizinischen Gründen (z.B. OP-Fähigkeit oder Begleiterkrankungen) nicht operiert werden kann, wird die Bestrahlung häufig mit einer Chemotherapie oder Antikörpertherapie kombiniert, um den Behandlungseffekt zu verstärken. Dies ist auch ein mögliches Vorgehen, wenn die Operation sehr zu Lasten der Kosmetik oder der Funktion gehen würde (z.B. Stimmverlust bei der Kehlkopf-Entfernung).

An Chemotherapeutika (Zytostatika) werden in erster Linie die Wirkstoffe Cisplatin oder Carboplatin, 5-FU (5-Fluorouracil) und/oder Taxane eingesetzt. Nebenwirkungen sind deshalb unter anderem schmerzhaftes Entzündungen der Mundschleimhaut.

Aktuell wurde in einer Phase 3 KEYNOTE-412 Studie die Effektivität und Verträglichkeit des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab und Radiochemotherapie in fortgeschrittenen HNSCC untersucht⁷. In dieser doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Hinzunahme des PD1-Inhibitors Pembrolizumab zur primären Cisplatin-basierten RCT untersucht. Eingeschlossen wurden therapie-naive Patienten mit neu diagnostiziertem Plattenepithelkarzinom von Mundhöhle/Larynx/Oro-/Hypopharynx im lokal fortgeschrittenen Stadium (T3-4 (N0-N3) oder N2a-3 (jedes T), bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen: T4 und/oder N3). 804 Patienten wurden 1:1 randomisiert in einen Studienarm mit konventioneller Therapie und einen Arm mit Pembrolizumab. Das mediane FU betrug 47,7 Monate. Die ereignisfreien Überlebensraten (kein Rezidiv, keine Metastase, keine Komplikation, kein Tod) nach 24 Monaten betrug 63,2% (95% CI: 58,2-67,8 %) im Pembrolizumab-Arm und 56,2% (95% CI: 51,1-61,0) im Kontrollarm. Das Gesamtüberleben im Pembrolizumab-Arm betrug 77,9% (95% CI: 73,5-81,7) und im Kontrollarm 76,8% (95% CI: 72,4-80,7)⁷. Etabliert hatte sich in den letzten Jahren schon im palliativen Setting bei rezidivierenden oder metastasierten Tumoren die Therapie mittels Checkpoint-Inhibitoren⁶, während die Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab, die gegen den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) gerichtet sind, zunehmend eine untergeordnete Rolle spielt⁸.

Die Strahlentherapie als Teil der Behandlung zielt darauf ab, Tumorzellen zu zerstören und gesundes Gewebe dabei so weit wie möglich zu schonen. Dies wird durch präzise Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) erreicht. Durch diese Techniken ist es möglich die applizierte Strahlendosis auf das Tumorgewebe zu konzentrieren. Aufgrund der Tumorausbreitung ist es in der Regel notwendig, die Lymphabfluss-Wege im Bereich des

Halses (ein- oder beidseitig) mitzubestrahlen. Eine Dosis-Belastung der Schilddrüse ist dann nicht zu vermeiden.

1.3 Schilddrüse und Hormone

Die Schilddrüse liegt unterhalb des Kehlkopfes und hat bei der Frau ein normales Volumen von etwa 6 bis 18 ml, beim Mann von etwa 9 bis 25 ml⁹. Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ, das Hormone freisetzt. Diese Hormone haben eine fundamentale Bedeutung für die Regulation des Metabolismus von Geweben und Organen. Sie produziert die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4).

Die Schilddrüsen-Funktion wird über die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) mittels Sekretion von Thyreotropin (TSH) reguliert. Die Hypophyse wiederum wird vom Hypothalamus im Zwischenhirn mittels Thyreotropin-releasing Hormon (TRH) stimuliert (siehe Abbildung 2).

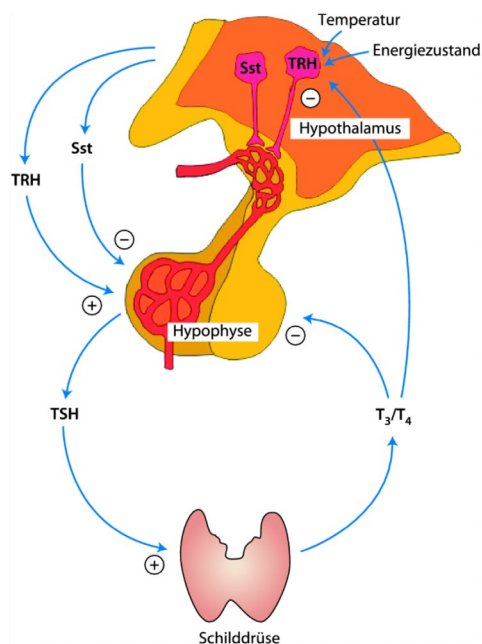


Abbildung 2: Schilddrüsen-Hypophysen-Achse. Abbildung von Freissmuth et al¹⁰.

Schilddrüsen-Funktionsstörungen zeigen sich als Unter- (Hypothyreose)- oder Überfunktion (Hyperthyreose) abhängig von der Menge ausgeschütteten Hormone im Blut.

Eine Hypothyreose zeigt sich klinisch durch Müdigkeit, Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, trockene Haut, Haarausfall, Gedächtnisstörungen, depressive Verstimmungen und durch eine verlangsamte Herzfrequenz. Über Koagulopathien und endotheliale Dysfunktionen kann es zu Herzerkrankungen und Dyslipidämien kommen^{11,12,13}. Dies erhöht die Mortalität^{14,15}.

Man unterscheidet zwischen manifester (niedriges freies Thyroxin (fT4) und erhöhtes Schilddrüsen-stimulierendes Hormon (TSH)) und subklinischer Hypothyreose (normales fT4 und erhöhtes TSH).

Bei der primären Hypothyreose liegt die Ursache für die erniedrigten Schilddrüsenhormonwerte in der Schilddrüse selbst. Auch nach Schilddrüsenoperationen oder Bestrahlung kann es zu einer primären Hypothyreose kommen. Auch Medikamente wie beispielsweise Thyreostatika, Lithium, Zytokine aber auch Amiodaron können zu einer Hypothyreose führen. Zudem wird die Entwicklung der Hypothyreose auch durch Umweltfaktoren beeinflusst, insbesondere der Jodmangel spielt eine Rolle¹⁶.

Die Prävalenz einer primären Hypothyreose ist grundsätzlich abhängig vom Geschlecht und Lebensalter und steigt mit dem Alter an. Dabei ist das Verhältnis Frauen zu Männer 3:1³. Zudem wird die Entwicklung einer Hypothyreose auch durch Umwelt-Faktoren beeinflusst, insbesondere die Jod Aufnahme¹⁶.

Eine sekundäre Hypothyreose entsteht, wenn der Hypothalamus unzureichende Mengen an Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) oder die Hypophyse nicht ausreichende Mengen an TSH produziert. Um eine sekundäre Hypothyreose, infolge einer radiogen bedingten Schädigung der Hypophyse auszuschließen, wurden Nasopharynxtumore in unserer Analyse ausgeschlossen.

1.4 Normalgewebsschädigung durch die Strahlentherapie

Sogenannte "Normal Tissue Complication Propability (NTCP)" Modelle wurden in den 1980er Jahren vor allem auf Basis der Forschungsarbeiten von Emami¹⁷ und Lyman¹⁸ entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen der Strahlentherapie bei Tumorerkrankungen im Normalgewebe zu quantifizieren, die durch Bestrahlung beeinflusst werden. Im Jahr 2010 wurde das Konzept zu QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) etabliert, um Dosis-Wirkungs-Beziehung-Modelle und Dosis-Volumen-Beschränkungen zu etablieren für Normalgewebe, die dann als sogenannte Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Modelle eingesetzt werden¹⁹. Verschiedene mathematische Modelle haben sich dabei etabliert.

Die Anwendung solcher Modelle ermöglicht es, eine optimierte Strahlentherapieplanung durchzuführen. Darüber hinaus kann durch die Verwendung solcher Modelle eine bessere individuelle Vorhersage von möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen ermöglicht werden im Sinne einer individualisierten Medizin. Dies ermöglicht letztlich eine verbesserte Lebensqualität der Patienten. Die Anwendung von NTCP-Modellen ist jedoch aufgrund des

Nebenwirkungsspektrums in der HNO-Onkologie besonders wichtig, da die HNO-Region viele lebenswichtige Strukturen enthält. Verglichen mit anderen Kopf-Halsstrukturen, wie dem Hirnstamm oder dem Sehnerven ist die Schilddrüse trotz ihrer Stoffwechselbedeutung insgesamt in der klinischen Forschung eher vernachlässigt worden. So findet sich z.B. in QUNATEC auch keine eigene Rubrik für die Schilddrüse. Zwar kann die Schilddrüsenfunktion vergleichsweise einfach substituiert werden, jedoch wird eine Unterfunktion nicht immer rechtzeitig erkannt und eine Substitution bisweilen über- und unterdosierte. Eine lebenslange Adhärenz zur täglichen Tabletteneinnahme ist darüber hinaus eine Herausforderung in der Betreuung von Patienten. Darüber hinaus existieren im Halbereich noch weitere vulnerable Strukturen, einschließlich des Kehlkopfs, der Speicheldrüsen, des Rachens und der Mundhöhle, die die Bedeutung nutritiver Faktoren hinsichtlich Nebenwirkungen und Komplikationen für Lebensqualität und Normalgewebefunktionalität unterstreichen.

1.5 Radiogen induzierte Hypothyreose

Die radiogen induzierte Hypothyreose (RIHT) erfordert im Rahmen der Nachsorge eine sorgfältige Überwachung, da sie durch Substitution der Schilddrüsenhormone korrigiert werden kann. Die Inzidenz der RIHT nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich beträgt in älteren Kohorten 11-53 %²⁰. Hierzu existieren zwei systematische Übersichtsarbeiten^{21,22} aus dem Jahr 2011^{20,21}. Die in diesen Reviews eingeschlossen Studien sind aus heutiger Sicht in ihrer Aussagekraft aufgrund alter Bestrahlungstechniken, in denen die Dosis-Belastung der Schilddrüse nur annähernd abgeschätzt werden konnte, eingeschränkt.

Teilweise wurden keine prätherapeutischen TSH-Werte erhoben, teilweise erfolgten TSH-Bestimmungen im Rahmen der Nachsorge nur bei V.a. Hypothyreose und nicht systematisch^{22,23}. Diaz et al. beobachteten in der ersten CT-basierten dosimetrischen Studie 2010, dass das Auftreten einer Hypothyreose mit einer Verringerung des Schilddrüsen-Volumens korreliert. Diaz et al. schlussfolgerten, dass pro 1 cm³ Verringerung des Schilddrüsen-Volumens das Risiko einer Hypothyreose um 7% zunimmt²².

Chyan et al. untersuchten als erste bei Oropharynx-Karzinomen, ob das Aussparen eines Teils der Schilddrüse von definierten Strahlendosen einen prädiktiven Wert hat. Sie fanden, dass bei Schilddrüsen Volumina von mindestens 8 cm³, die Belastung eines Volumens von 3 cm³ bei einer Bestrahlung unter 45 Gy das Hypothyreose Risiko nach 3 Jahren von 55 auf 38% verringert wird²³.

Das initiale Schilddrüsen Volumen vor Strahlentherapie scheint eine Rolle zu spielen, mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer RIHT bei prätherapeutisch größeren Volumina^{22,20,24,25,26,27}.

Die verabreichte mittlere Strahlendosis scheint ebenfalls das Risiko einer Hypothyreose zu erhöhen^{28,29}. Zudem identifizierten verschiedene Studien bestimmte Schilddrüsen volumina, die mit 30 Gy³⁰, 35 Gy³¹, 40 Gy³², respektive 45 Gy^{33,23,17} belastet wurden als prädiktiv für eine Hypothyreose. Insgesamt ist die Toleranzdosis jedoch schlecht definiert.

Im Jahr 2018 publizierten Brodin et al. ein neues systematisches Review. Hier fanden sich Untersuchungen zu drei Kollektiven nach 2011, die gezielt Kopf-Hals-Tumore exklusive Lymphome auf das Risiko einer RIHT untersuchten.

Boomsma und Kollegen aus den Niederlanden erstellten 2012 ein NTCP-Modell für die Prädiktion einer RIHT an 105 prospektiv behandelten Kopf-Hals-Tumor-Patienten der Jahre 2007-2008²⁰. Eingeschlossen wurden auch Schilddrüsen-, Nasennebenhöhlen-, Haut-Tumore sowie Patienten mit CUP (carcinoma of unknown primary) Syndrome. Ausgeschlossen waren Nasopharynx-Karzinome. Der TSH-Wert wurde prätherapeutisch bestimmt. Fraktionierungsschemata umfassten sowohl normofraktionierte (1,8 bis 2 Gy pro Fraktion) als auch accelerierte (in der Gesamtbehandlungszeit verkürzte) Behandlungsschemata. Lediglich 1/3 der Patienten wurde mittels sogenannter Fluenzmodulierter Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) bestrahlt. 33% entwickelten binnen 2 Jahren eine Hypothyreose. Ein NTCP-Modell basierend auf 2 Variablen (mittlere Schilddrüsen-Dosis und Schilddrüsen-Volumen) war prädiktiv für die Entwicklung einer RIHT. NTCP-Werte stiegen bei höherer Schilddrüsen Belastung und fielen bei größeren primären Schilddrüsen Volumina ab.

Die Studie von Bakhshandeh und Kollegen aus dem Iran ermittelten 2012 die Dosis-Abhängigkeit einer RIHT nach Bestrahlung von 65 Kopf-Hals-Tumoren anhand von 6 NTCP-Modellen³⁴. Nasopharynx-Karzinome wurden eingeschlossen, wenn die Dosis im Bereich der Hypophyse < 40 Gy lag, da die Entwicklung einer sekundären Hypothyreose erst bei einer Hypophysen-Belastung von über 40 Gy angenommen wird. Fraktionierungsschemata umfassten sowohl normofraktionierte als auch hypofraktionierte (2,2 bis 3 Gy pro Fraktion) Schemata. Der TSH-Wert wurde prätherapeutisch bestimmt. 44,6% der Patienten entwickelten eine RIHT bei einem Follow-Up von mindestens 1 Jahr nach Abschluss der Therapie. Es zeigte sich ein klarer Dosis-Volumen Effekt für die Entwicklung einer Hypothyreose. Die D_{max} -Werte lagen bei 38,5 Gy – 44,3 Gy bei Erreichen des Endpunkts Hypothyreose.

Die Studien von Ronjom et al. an einem Kollektiv aus Dänemark aus den Jahren 2013-2015^{24,27,35,36} beschäftigen sich retrospektiv mit 203 HNSCC Patienten, welche primär

zwischen 2002 und 2010 normofraktioniert bestrahlt wurden. 26% entwickelten eine Hypothyreose nach 5 Jahren. Risikofaktoren für eine RIHT waren ein primär kleines Schilddrüsen-Volumen und eine hohe mittlere Schilddrüsendosis.

Das Geschlecht, der Einsatz einer Chemotherapie²¹ oder Cetuximab³⁷ im Rahmen eines kombinierten Behandlungskonzepts scheint das Risiko einer RIHT nicht zu beeinflussen.

Der Mechanismus der RIHT ist bis dato nicht eindeutig geklärt. Histopathologisch zeigt sich eine Fibrose der Thyreozyten sowie Proliferation der Gefäße. Gefäßschäden führen zu einer schlechteren Blutversorgung und induzieren eine Immunantwort³⁸. Lin et al. postulierten, dass die Entwicklung einer Hypothyreose bei Patienten nach Radiotherapie im engen Zusammenhang mit Schilddrüsenantikörpern steht, weil man erhöhte Anti-Thyroid-Peroxidase und eine Erhöhung der Antithyreoglobulin Antikörper beobachtet³⁹.

1.6 HNSCC, Unterernährung und Eisenmangel

Vor Therapiebeginn sind etwa 3-52% der Patienten mit HNSCC unterernährt^{40,41,42}. Der Ernährungsstatus, insbesondere ein ausgeprägter Gewichtsverlust kann den Therapieerfolg nach Radio (Chemo)-Therapie negativ beeinflussen^{43,44}. Deshalb ist eine genaue Untersuchung des Ernährungsstatus von Patienten vor und nach einer Radio(Chemo)-Therapie wichtig. Als ein Hauptergebnis der HEADNUT (HEAD and neck cancer patients undergoing NUTritional intervention) Studie, die die Grundlage dieses Promotionsprojektes bildet, zeigt sich ein Effekt der Körperzusammensetzung zu Therapieende auf das Überleben⁴⁵. Allerdings findet sich kein Unterschied in den Überlebensraten nach 15 Monaten mit 70% in der Kontrollgruppe und 79% in der Interventionsgruppe

Auch radiogen bedingte Langzeitkomplikationen der Therapie, welche die Nahrungsaufnahme beeinflussen, wie Mundtrockenheit, Kieferklemme, Schluckstörungen sowie Geschmacksstörungen, beeinträchtigen die Ernährungs- resp. Lebensqualität der Patienten, so dass der Anteil der unterernährten Patienten nach Abschluss der Therapie auf bis zu 88% steigt^{40,41}.

Bei unterernährten Patienten fehlen häufig Mikronährstoffe wie Jod und Eisen. Jod ist ein wichtiger Bestandteil. Diese spielen für die Entstehung einer Schilddrüsenfunktionsstörung eine große Rolle.

Sowohl der Serumferritin- und Transferrinrezeptor- sowie der Selen-Spiegel beeinflussen die Höhe von TSH und fT4^{46,47}. Eisen wird zur Bildung von Schilddrüsenhormonen benötigt. Ein

Eisenmangel gilt als eine der weltweit häufigsten Mangelerscheinungen, was sich in Form eines erniedrigten Ferritinspiegels widerspiegelt. Dies lässt sich durch die Funktion des Ferritins erklären. Ferritin gilt als Akutphase-Protein⁴⁸. Bei Entzündungen oder bösartigen Erkrankungen kommt es zu einer Erhöhung des Ferritins, um freies Eisen vor Tumorzellen und Keimen zu schützen. Transferrin ist das körpereigene Transportprotein für Eisen.

Ahmed et al. (2013) beschrieben in ihrer Studie den Zusammenhang von erhöhtem Ferritinspiegel im Serum von Tumorpatienten und die Korrelation von erhöhtem Serumspiegel mit der Schwere der Erkrankung⁴⁹.

Selen ist unter anderem an der Umwandlung des Schilddrüsenhormons Thyroxin in das stärker wirksame Trijodthyronin beteiligt, sodass ein chronischer Selenmangel ebenfalls zu einer Hypothyreose führen kann⁵⁰.

Datema et al. (2011) zeigten in ihrer Studie mit 383 Patienten, dass schwerwiegende Unterernährung einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben von HNSCC Patienten hat⁴³. 28 (7,3%) Patienten waren ernsthaft unterernährt. Dabei hatten alle Co-Variablen, außer Geschlecht und Primärtumor, einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das relative Risiko war für einen unterernährten Patienten 18-mal höher als für einen nicht unterernährten Patienten. Ernste Fehlernährung hat einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben von HNCSS Patienten. Es besteht eine deutliche Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Fehlernährung von Beginn der Diagnose bis zu 10 Jahre später. Dies betont die Wichtigkeit von Erkennen und Behandlung von Fehlernährung während und nach der Krebstherapie⁴³.

In der Studie von Bokhorst et al. mit 64 Patienten mit zeigte sich, dass ein präoperativer Gewichtsverlust von >5% einen prognostischen Einfluss hat⁴⁴. Die Kombination von männlichem Geschlecht, präoperativem Gewichtsverlust und schweren postoperativen Komplikationen waren hier mit einem früheren Tod verbunden.

2 Ziel und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einfluss der Bestrahlung auf die Funktion der Schilddrüse bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses des Schilddrüsenvolumens vor und nach Radio(Chemo)-Therapie sowie verschiedener Blutparameter. Die Untersuchung fand an Patienten der prospektiven HEADNUT-Studie statt, die sich mit dem Einfluss des Ernährungsstatus und einer intensivierten Ernährungsberatung (Interventionsgruppe) von Patienten mit HNSCC vor und nach Radio (Chemo)-Therapie auf die Entwicklung von Schilddrüsen-Erkrankungen beschäftigte^{45,51}.

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Prädiktoren für eine Hypothyreose bei Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren auf Basis einer Ernährungsinterventionsstudie zu identifizieren. Dabei sollten medizinphysikalisch-dosimetrische, klinische und ernährungsbedingte Faktoren identifiziert werden. Ebenso wurden auch das Schilddrüsenvolumen vor und nach Radiatio bestimmt.

Folgende Fragen wurden adressiert:

- 1) Gibt es signifikante Veränderungen hinsichtlich des Schilddrüsenvolumens vor und nach Radiatio? Besteht eine Korrelation zu den gemessenen dosimetrischen Parametern des Bestrahlungsplanes?
- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion (basierend auf dem TSH-, fT3- und fT4-Wert) und den gemessenen dosimetrischen Parametern?
- 3) Gibt es mögliche Einflussfaktoren des Schilddrüsenstoffwechsels, die mit der Ernährung der Patienten (z.B. Mangelzustände) zusammenhängen könnten?
- 4) Gibt es einen Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich der oben genannten Faktoren?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Ethik

Bei der HEADNUT Studie handelte es sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte (1:1) und kontrollierte Interventionsstudie, die am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchgeführt wurde. Das schriftliche Einverständnis wurde von jedem Patienten vor Randomisation eingeholt. Alle gesammelten Daten werden in pseudonymisierter Form verarbeitet. Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (PV 5818) und ist im deutschen Register für klinische Studien (DRKS00016862) registriert.

Die aktive Rekrutierung erfolgte in den Jahren 2018-2020. Die Rekrutierung wurde zwischen März und August 2020 aufgrund der Corona Pandemie pausiert und dann im August 2020 beendet. Der letzte Follow-Up Termin war im Jahr 2022. Therapie-Empfehlungen zur alleinigen Radiotherapie oder kombinierten Radiochemotherapie wurden im interdisziplinären Tumorboard gestellt. Patienten mit Kopf-Hals Tumoren wurden in eine Kontroll- sowie Interventionsgruppe randomisiert. Randomisiert wurde nach den Strata: Karnofsky-Index, Alter und Therapiemodalität (alleinige Radiotherapie versus kombinierte Radio(chemo)Therapie). Sowohl in der Interventions- wie auch Kontrollgruppe wurden ernährungsmedizinische Daten vor und nach einer Radio-(Chemo-)Therapie erhoben. Zusätzlich findet in der Interventionsgruppe eine intensiviertere, ernährungsmedizinische Betreuung während der Therapie statt. Alle Patienten füllten zudem ein Freiburger Ernährungsprotokoll zu Beginn und zum Ende der Therapie aus. Gleichzeitig wurden auch die vorliegenden TSH-, fT3- und fT4-Werte sowohl zu Beginn wie auch zum Therapieende erhoben.

Die Nachbeobachtung der Gesamt-Überlebenszeit begann mit dem Datum der Erstdiagnose bis zum letzten Kontakt mit dem Patienten. Dieser konnte auch telefonisch erfolgen.

Es galten folgende Einschlusskriterien:

- Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und gaben ihre schriftliche Einwilligung,
- es wurden nur Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, der Mundhöhle, des Hypopharynx, der Speicheldrüsen- und Kehlkopfes eingeschlossen,
- Patienten wurden entweder kurativ primär radio(chemo)therapiert oder erhielten eine adjuvante (Chemo)-Strahlentherapie,
- Patienten mit Schilddrüsen- und Nasopharynx Tumoren wurden ausgeschlossen,

- Ausschlusskriterium war ein Karnofsky-Leistungsstatus unter 60%, Vorhandensein eines Herzschrittmachers (als relative Kontraindikation für BIA) Abbrechen oder Unterbrechen der (Chemo-) Radiotherapie

3.2 Hypothyreose als Endpunkt der vorliegenden Analyse

Als definierte biochemisch gesicherten Hypothyreose wurde in unserer Studie das Vorliegen von TSH-Werten $> 4,78$ mU/L festgelegt. Es wurde nicht zwischen manifester und subklinischer Hypothyreose unterschieden.

3.3 (Chemo-) Strahlentherapie

Die Bestrahlung erfolgte sog. IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) normofraktioniert bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 60-70,4 Gy in 30-35 Fraktionen über 6-8 Wochen. Die Zielvolumina wurden anhand der Empfehlungen der dänischen Kopf- und Halsgruppe (DAHANCA, Danish Head and Neck Cancer group) und nach Gregoire et al. sowie dem abteilungsinternen Standard (sog. SOP) definiert^{52,53}.

Bei simultaner Chemotherapie wurde dreiwöchentlich Cisplatin $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ verabreicht. Im Falle von relativen Kontraindikationen kam ein verringertes Cisplatin-Dosis-Konzept mit $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ pro Woche zum Einsatz.

Bestand eine absolute Kontraindikation für Cisplatin kam ein Regime mit 5 Fluorouracil (5-FU) $600 \text{ mg} / \text{m}^2$ an den Tagen 1 bis 5 und Mitomycin C ($10 \text{ mg} / \text{m}^2$ an den Tagen 5 und 36) zur Anwendung.

3.4 Laboranalysen

Hämoglobin, TSH, fT4, fT3, Ferritin und Gesamteiweiß wurden bei allen Patienten der Studie vor Beginn und am Ende der Therapie gemessen. Im Verlauf der Nachuntersuchung wurden die TSH-Werte prospektiv mindestens einmal pro Jahr erhoben. Durch die Einschränkungen der Corona- Pandemie konnten die Blutentnahmen zur Nachkontrolle der TSH-Werte nur unsystematisch erhoben werden. Die TSH-spezifische Nachbeobachtungszeit misst den Zeitraum zwischen prätherapeutisch erhobenem TSH- Wert und letzter Nachsorge-Messung.

3.5 Ernährungsstatus

In beiden Behandlungsarmen der Ernährungsstudie wurde zu Beginn und am Ende der Therapie der Ernährungsstatus der Patienten protokolliert. Alle Studienteilnehmer wurden von einem Radioonkologen klinisch untersucht und von einem onkologisch weitergebildeten

Ernährungsberater hinsichtlich ihres Ernährungsrisikoprofils bewertet (einschließlich anthropometrischer Daten mit Körpergröße und Körpergewicht). Hier wurde auch der BMI errechnet. Die Differenz zwischen aktueller Kalorienaufnahme und der kalkulierten Kalorienaufnahme um das Körpergewicht zu halten wurde als kalorisches Defizit definiert.

3.6 Bio-Impedanz-Analyse (BIA)

Die BIA-Messung diente der Bestimmung der Körperzusammensetzung des Menschen und anderer Lebewesen. Mithilfe der BIA werden Parameter wie Körpergewicht, Körperfett, Muskelmasse und den Wasserhaushalt im Körper analysiert. Diese Messungen wurden mit dem Biacorus RX4004M (Medi Cal HealthCare GmbH, Karlsruhe) erhoben. Hier wurde der fettfreie Masse-Index (FFMI) in kg/m^2 bestimmt.

3.7 Ernährungsintervention

Auf Basis eines Diätinventars erfolgte alle 2 Wochen eine diätetische Beratung über ca. 30 Minuten in der Interventionsgruppe. Diese berücksichtigte die vom Patienten angelegten Diät-Tagebücher, den Allgemeinzustand, Nebenwirkungen der Therapie sowie Laborparameter. Als Mangelernährung wurde ein BMI von weniger als $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ definiert.

3.8 Behandlungsplanung und dosimetrische Bewertung

Jeder Patient erhielt in Rückenlage ein kontrastmittelverstärktes Planungs-CT (Somatom, Siemens HealthCare, Forchheim, Deutschland) mit einer Schichtdicke von 3 mm.

Eine optimale Patientenpositionierung während der Strahlentherapie wurde durch eine individualisierte thermoplastische Maske im Kopf- und Halsbereich erreicht.

Mittels dieses Planungs-CTs wurden unter Verwendung von Eclipse (Version 15,1, Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, Kalifornien, USA) das Zielvolumen und die Konturierung der Risikoorgane durchgeführt. Eine Dosisbeschränkung für die Schilddrüse während der Behandlungsplanung wurde nicht vorgenommen.

Die Schilddrüse wurde als durchgehende Struktur aus einem Isthmus mit rechtem und linken Schilddrüsenlappen konturiert. Zur dosimetrischen Auswertung wurde ein Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) des Schilddrüsen-Volumens herangezogen. Anhand dessen wurde unterschieden zwischen D_{mean} (mittlere Schilddrüsendosis), D_{min} (minimale Schilddrüsendosis) und D_{max} (maximale Schilddrüsendosis).

Zudem wurden sog. V10 (Volumen, das 10 Gy erhielt) V20, V30, V40, V45, V50, V60 und V70 berechnet^{31,20}. CVx (cm³) wurde definiert als das Schilddrüsen-Volumen, das weniger als x Gy erhalten hat. In unserer Studie haben wir VS10, VS20, VS30 und VS40 bestimmt²⁹.

3.9 Klinische und radiologische Nachsorge

Sechs bis acht Wochen nach Therapieende erfolgte die erste radioonkologische Nachsorge-Untersuchung. Dabei wurden auch die 1. bildgebenden MRT und CT-Kontrollen durchgeführt (MRT bei Kontraindikationen). Weitere MRT/ CT-Kontrollen des Kopfs – und Halsbereiches wurde einmal im Jahr zusammen mit einem CT -Scan von Thorax- und Oberbauch im Rahmen der Tumornachsorge vorgenommen. Radioonkologische Nachuntersuchungen erfolgten halbjährlich.

3.10 Konturierung der Schilddrüse

Die Konturierung der Schilddrüse erfolgte bei allen Patienten basierend auf dem Planungs-CT unter Verwendung von Eclipse (15,1 Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, Kalifornien, USA). Um das genaue Schilddrüsenvolumen in der onkologischen Nachbeobachtungszeit zu bestimmen, wurde jedes durchgeführte MRT und CT der Kopf – und Halsregion verwendet, um dort die Schilddrüsen zu konturieren.

Des Weiteren wurde die Schilddrüse auch bei allen zugänglichen prätherapeutischen CTs und MRTs volumetriert. Für den anschließenden Vergleich des Schilddrüsenvolumens prä- und posttherapeutisch wurde ein intermodaler Vergleich ausgeschlossen, d.h. CTs wurden nur mit CTs, MRTs nur mit MRTs verglichen.

3.11 Statistische Analysen

Im Jahr 2010 wurde das Konzept zu QUANTEC etabliert, um Dosis-Response Modelle und Dosis-Volumen-Beschränkungen für Normalgewebe zu etablieren, die dann als Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Modelle eingesetzt wurden¹⁹. Verschiedene Modelle haben sich dabei etabliert.

Normalverteilte Größen werden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Nicht normalverteilte Größen als Median mit Interquartilbereichen. Um Unterschiede von dichotomen Merkmalen zu analysieren wurde Fisher's exact Test oder Chi-Quadratstests eingesetzt. Unabhängige Stichprobene wurden mit Mann-Witney U Test verglichen. Mittlere Ränge wurden mittels Wilcoxon Rangsummen-Test verglichen.

Vor Durchführung der univariaten Regressionsanalyse unserer Studie wurden zuvor veröffentlichte Modelle auf unser Patientenkollektiv angewendet. Es wurden die Modelle von Rönjom et al. (2013), Cella et al. (2012), und Boomsma et al. 2012 betrachtet^{24,54,20}. Dabei wurde die Software Medcalc (MedCalc, Ostend, Belgien) eingesetzt mit einer schrittweisen Rückwärtsselektion. In der Analyse der univariaten logistischen Regression wurde SPSS (SPSS, Version 25.0, IBM, Armonk, NY, USA) eingesetzt. Ferner wurden 4 multivariate Modelle mit allen Variablen betrachtet, die ein signifikantes Ergebnis univariat erbrachten. Im ersten Modell wurde der Studienarm mitberücksichtigt, der in der Folge nicht mehr betrachtet wurde, da es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Zusätzlich wurden in den Modellen 1-3 Faktoren berücksichtigt, die in den früher publizierten Modellen als relevante Faktoren erkannt wurden. Alle Faktoren der multivariaten Analyse wurden auf eine Interaktion hin geprüft mittels Spearman Korrelationskoeffizient.

Nach Testung verschiedener multivariater Modelle wurde dann das folgende Modell verwendet:

$$\text{NTCP} = (1 + e^{-S})^{-1}$$

Dabei wurde S errechnet durch $-3.76 + (1.26 \times \text{Baseline TSH}) + (0.01 \times \text{Baseline Ferritin})$

Als Performance-Maß wurde die Area-under-the-curve aus den „Receiver operating characteristics (ROC)“ gewählt. Dabei wird eine AUC von 0,8-1 als exzellent, 0,7-0,8 als gut und weniger als 0,7 als suboptimal bewertet sowie ein Wert $< 0,5$ als Versagen des Modells. CUT off-Werte wurden als Youden-Index aus ROCs abgeleitet (siehe Abbildung 3).

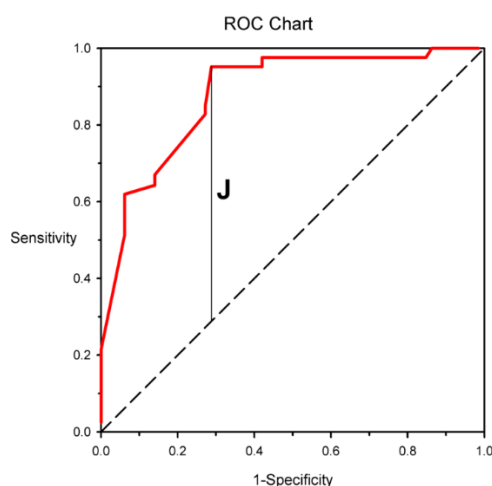


Abbildung 3: Beispiel einer ROC-Kurve (Area under the curve, AUC). Gestrichelte Linie: Klassifikator ohne Vorhersagekraft. Die vertikale Linie (J) kennzeichnet den maximalen Youden-index für die ROC-Kurve⁵⁵.

Kaplan-Meier Kurven wurden genutzt, um die kumulative Inzidenz der Hypothyreose sowie das Überleben darzustellen (ebenfalls mit MedCalc).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkohorte

Für die vorliegende Arbeit wurden 220 Patienten auf ihre Studieneignung gescreent. Zwischen Oktober 2018 und Oktober 2020 konnten 46 von 220 untersuchten Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Davon fanden sich 22 in der Interventionsgruppe und n=24 in der Kontrollgruppe. Der Selektionsalgorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt.

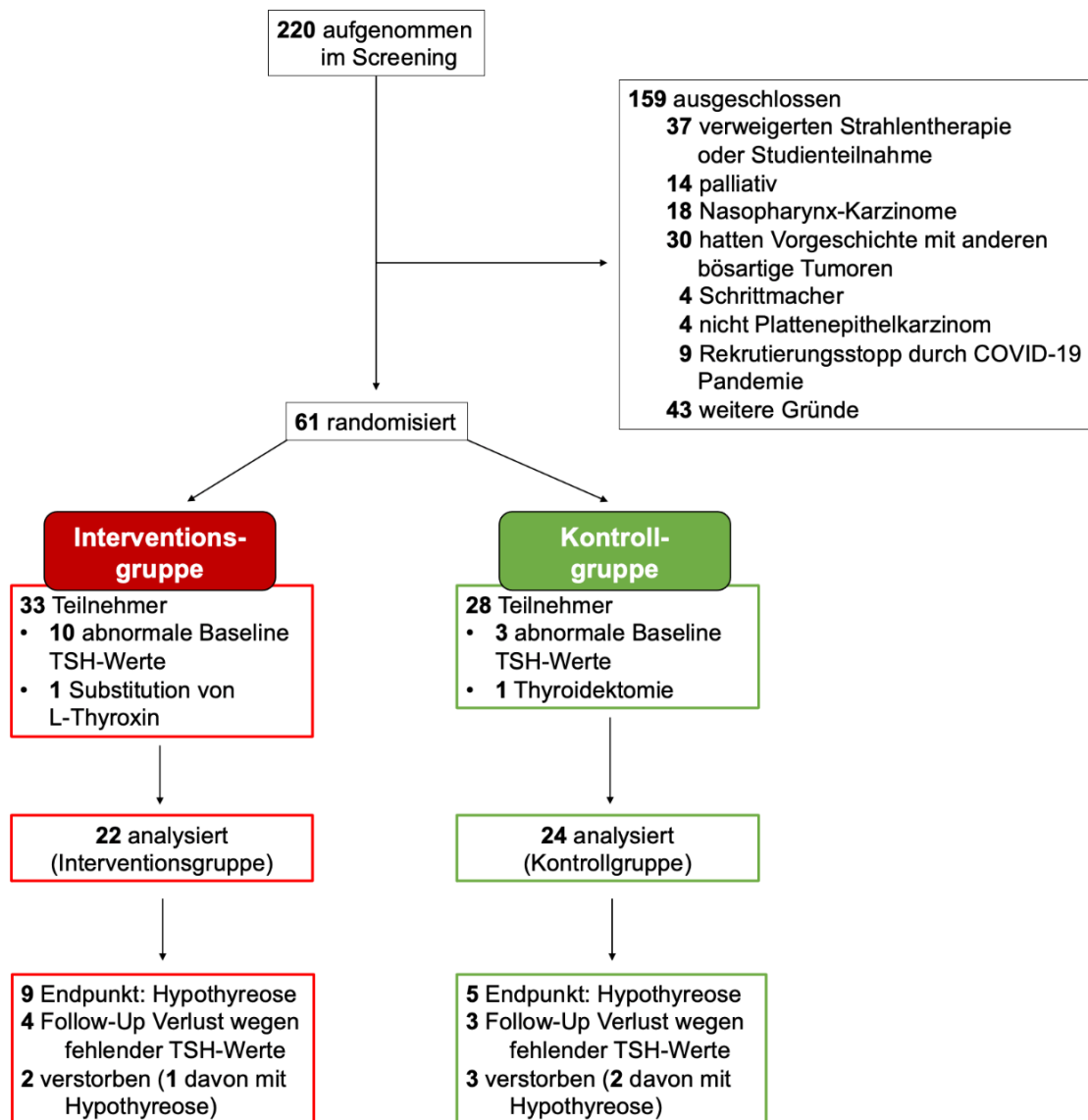


Abbildung 4: Aufteilung der Studienkohorte in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe. Modifiziert nach Löser et al⁵¹.

159 Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen für ungeeignet betrachtet (siehe Abbildung 4). Bei 13 Patienten wurden zu Studienbeginn Laborwerte außerhalb des Normbereichs festgestellt (n = 4: TSH- Spiegel <- 4,78 mU/l; n = 9: TSH-Spiegel < 0,55mU/l). Bei einem weiteren Patienten bestand eine Schilddrüsenerkrankung in der Vorgeschichte mit

einer L-Thyroxin-Substitution, ein anderer Patient hatte sich einer Hemithyreoidektomie unterziehen müssen. Diese insgesamt 15 Patienten wurden daher ausgeschlossen. Letztendlich wurden dann die Daten von 46 Patienten untersucht. Das mediane Alter betrug 63 Jahre [57; 73] Jahre. Der Anteil männlicher Patienten zu weiblichen Patienten betrug 2:1. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug im Median 16,5 [12; 22] Monate, und Follow-up Werte für TSH lagen nach im Median 13,5 [8,8; 17] Monaten vor.

Die wichtigen demografischen Daten inkl. Therapiedaten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Baseline-Parameter der Patienten

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		<i>p</i> -Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
	<i>n</i> = 22	47.8	<i>n</i> =24	52.2	
<i>Alter</i>					0.96
≤60 Jahre	9	40.9	10	41.7	
>60 Jahre	13	59.1	14	58.3	
<i>Geschlecht: männlich</i>	16	72.7	16	66.7	0.75
<i>Karnofsky Index</i>					0.35
<80%	1	4.5	4	16.7	
≥80%	21	95.5	20	83.3	
<i>Diabetes mellitus</i>	0	0	3	12.5	0.24
(Chemo)Strahlentherapie					0.56
<i>Therapieform</i>					
a) Primär	10	45.5	7	29.2	
– simultane Chemotherapie					
– alleinige Strahlentherapie	2	9	3	12.5	
b) Adjuvant	6	27.3	5	20.8	
– simultane Chemotherapie					
– alleinige Strahlentherapie	4	18.2	9	37.5	
<i>Simultane Chemotherapie:</i>					0.42
Cisplatin 100mg/m ² 3-wöchentlich	4	18.2	5	20.8	
Cisplatin 40mg/m ² wöchentlich	9	40.9	7	29.2	
5-FU/mitomycin C	2	9.1	0	0	
Cetuximab	1	4.5	0	0	
<i>Cisplatin-Dosis</i>					0.67

<200mg/m ²	3	13.6	4	16.8	
≥200mg/m ²	10	76.9	8	33.3	
<i>Strahlentherapie der cervikalen Lymphabflusswege^a</i>					0.42
Unilateral	2	9	5	20.8	
Bilateral	20	90.9	18	75	
Keine	0	0	1	4.2	
<i>Strahlentherapie der Halslevel IV oder VI</i>	20	90.9	22	91.7	1
Volumetrische und dosimetrische Charakteristika					
<i>Volumen der Schilddrüse (cm³) im Planungs-CT</i>	15.6 [10.6; 21.9]	–	14 [9.2; 20.5]	–	0.64
<i>Verschriebene PTV-Dosis</i>					0.96
60Gy	5	22.7	6	25	
66 Gy	6	27.3	7	29.2	
≥70Gy	11	50	11	45.8	
<i>D_{Mittelwert} der Schilddrüse (Gy)</i>	50± 12.2	–	46.8±13.9	–	0.52
<i>D_{Minimum} der Schilddrüse (Gy)</i>	40.8 [22.1; 46.2]	–	37.3 [9.2; 48.3]	–	0.74
<i>D_{Maximum} der Schilddrüse (Gy)</i>	62.5 [56.2; 68]	–	62.7 [57.1; 66.4]	–	0.81

5-FU: 5- Fluorouracil, PTV: Planungszielvolumen, *D_{Mittelwert}*: mittlere Dosis in Gy, *D_{Minimum}*: minimale Dosis in Gy, *D_{Maximum}*: maximale Dosis in Gy, ^ahinsichtlich der Selenaufnahme gab es am Ende der Therapie keine messbaren Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen (*p*=0.92). Werte in eckigen Klammern korrespondieren mit dem ersten und dem dritten Interquartilbereich (IQR).

Tabelle 2 zeigt die Tumorlokalisation und das Stadium. 75% lagen im Oropharynx. Am häufigsten waren nodal positive Tumore.

Tabelle 2: Tumorcharakteristika

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		<i>p</i> -Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
	<i>n</i> = 22	47.8	<i>n</i> =24	52.2	
<i>Lokalisation des Primarius</i>					0.07
Oropharynx	16	72.7	12	50	
Mundhöhle	1	4.5	7	29.2	
Hypopharynx	0	0	3	12.5	

Larynx	3	13.6	2	8.3	
Andere	2	9	0	0	
<i>UICC-Klassifikation</i>					0.96
I	8	36.4	8	33.3	
II	4	18.2	6	25	
III	3	13.6	3	12.5	
IV	7	31.8	7	29.2	
<i>T-Klassifikation</i>					0.15
T1	2	9.1	6	25	
T2	12	54.5	9	37.5	
T3	2	9.1	6	25	
T4	6	27.3	3	12.5	
<i>N-Klassifikation</i>					0.3
N0	3	13.6	5	20.8	
N1	9	40.9	11	45.8	
N2	7	31.8	8	33.3	
N3	3	13.6	0	0	

UICC: Union Internationale Contre le Cancer, TNM Status wurde anhand der UICC 8 durchgeführt.

4.2 Überleben

Nach 7 Monaten lag das kumulative Überleben bei 88,9% (41 Patienten), was bis zu Monat 30 anhielt (siehe Abbildung 5).

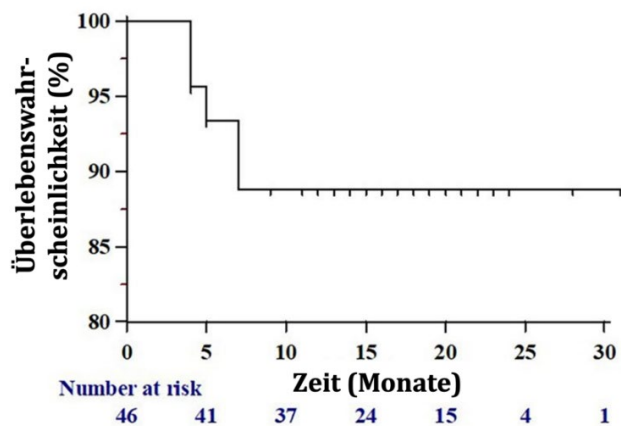


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten. Kaplan-Meier-Kurve gesamten modifiziert nach Löser et al⁵¹.

4.3 Analyse der Schilddrüsenfunktion

Zu Beginn der (Chemo)-Strahlentherapie waren alle Patienten euthyreot (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Baseline Ernährungs- und Laborwerte

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
	n= 22	n=24	0.88
Ernährungsfaktoren			
Kaloriendefizit (kcal)	117.8 [-661.5–737.1]	119.5 [-383.8; 660.1]	0.88
BMI (kg/m ²)	24.1± 5.4	24.6±4	0.52
FFMI (kg/m ²)	18.2 [15.9; 19.3]	17.5 [16.2; 20.7]	0.75
Phasenwinkel (°)	5.1± 1.2	5±0.9	0.5
Iodaufnahme (µg)	175.5 [79.5; 204.5]	126 [94; 205.3]	0.9
Eiweißaufnahme (g)	82.2 [60.8; 109.9]	84 [64.5; 106.2]	0.63
Eisenaufnahme (mg)	11 [8.9; 17.6]	12.8 [11.7; 17.4]	0.08
Selenaufnahme (µg)	12.6 [0; 57.3]	0 [0; 0]	0.023 ^a
Laborwerte			
TSH (Referenz: 0.55 – 4.78 mU/L)	1.49 [0.9–2.1]	1.21 [1; 1.80]	0.66
Ferritin (Referenz: 10 – 291 µg/L)	130.4 [51.8; 418.3]	126.5 [66.8; 263.3]	0.8
Hämoglobin (Referenz: 12.3 – 15.3 g/dL)	13.1 [12.4; 13.7]	12.7 [11.3; 14.2]	0.5
Gesamteiweiß (Referenz: 57 – 82 g/L)	71.8 [68.3; 77.2]	73.6 [69.2; 97.7]	0.37

Kaloriendefizit: Unterschied zwischen der aktuellen Kalorienaufnahme der Patienten und dem kalkulierten Kalorienbedarf zum Erhalt des Körpergewichtes (kcal), BMI body mass index, TSH thyreoidstimulating hormone.

Der mediane TSH-Ausgangswert für alle 46 Patienten betrug 1,3 [1; 2] mU/l und sank signifikant auf 0,9 [0,4; 1,9] mU/l (Referenz: 0,55-4,78 mU/l) nach der Therapie (p=0,02, Mann Whitney U). Nur bei einem der 46 Patienten zeigte sich bei Therapieende innerhalb der Kontrollgruppe ein erhöhter TSH-Spiegel, wohingegen sechs Patienten in jedem Behandlungsarm TSH-Spiegel unter 0,55mU/l zeigten. Innerhalb des Follow-up entwickelten drei dieser Hyperthyreose-Patienten eine Hypothyreose, 5 Patienten wurden euthyreot und in 4 Fällen war keinen TSH- Follow-up-Wert verfügbar. Innerhalb der Interventionsgruppe zeigten

neun Patienten und innerhalb der Kontrollgruppe zeigten fünf Patienten während der Nachuntersuchung erhöhte TSH-Werte ohne Unterscheidung zwischen klinisch manifester und subklinischer Form einer Hypothyreose. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,202$, Mann Whitney U). Bei diesen 14 Patienten ergab sich ein mittlerer medianer TSH-Wert von 7,04 [5,45; 8,23] mU/L, als Korrelat einer Hypothyreose. Der kumulative Prozentsatz des Auftretens einer Hypothyreose betrug für die Ein- und Zweijahresinzidenz 21,3 bzw. 85,9% (siehe Abbildung 6).

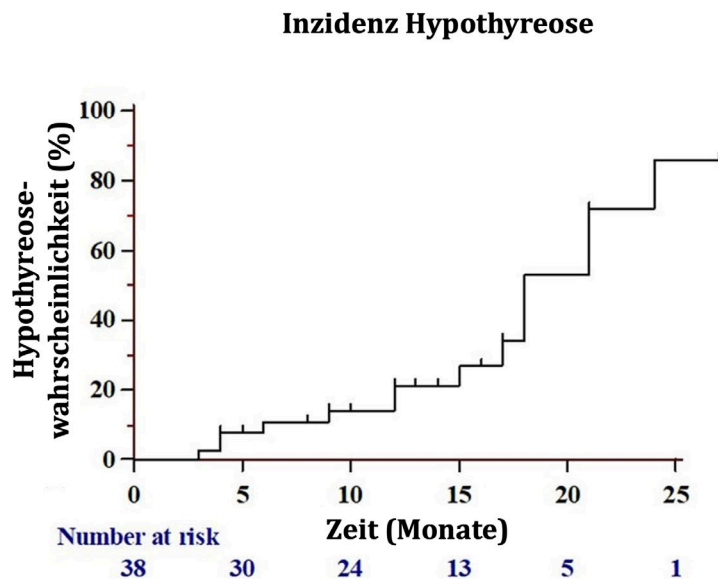


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz einer Hypothyreose. Diese betrug 21,3% nach 1 Jahr und 85,9% nach 2 Jahren. Modifiziert nach Löser et al⁵¹.

4.4 Volumetrische Auswertung

Bei 114 Schilddrüsen konnten prä- und posttherapeutische MRTs oder CTs konturiert werden. Das mediane Schilddrüsenvolumen in allen 46 Planungs-CTs betrug 14,7 [9,9; 21] cm³. Bei 19 Patienten (41,3%) war ein intermodaler Vergleich mittels prä- und posttherapeutischem MRT zum Vergleich des Schilddrüsenvolumens möglich. Bei 10 Patienten (21,7%) war ein prä- und posttherapeutischer Vergleich von CTs möglich. 17 Patienten (37%) konnten nicht in diese Analyse einbezogen werden. Fünf (10,9%) verstarben in der Nachbeobachtungszeit. Bei den verbleibenden 12 Fällen konnten keine Vergleiche vorgenommen werden. Hier lagen entweder unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten vor oder Verlaufstermine zu bildgebenden Verfahren wurden von Patienten nicht wahrgenommen.

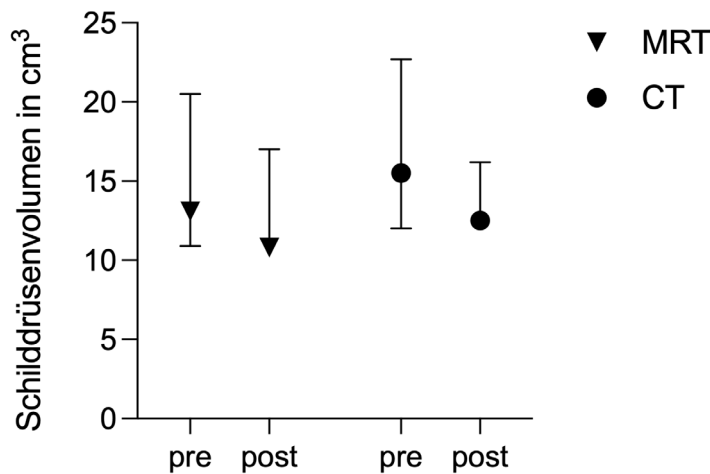


Abbildung 7: Schilddrüsenvolumina vor und nach Bestrahlung. Im Vergleich MRT (n=19) und CT-Volumina (n=10) (Medianwerte und IQR).

Zwischen den prä- und posttherapeutischen radiologischen Untersuchungen lag ein medianes Zeitintervall von 9 [5; 15] Monaten. Zum Beginn der Studie lag das MRT-basierte Schilddrüsenvolumen (n=19) im Median bei 13,1 [10,9; 20,5] cm³, nach Therapieende dann bei 10,8 [10,8; 17] cm³ entsprechend einem Verlust von 2,3cm³. Im CT basierten Vergleich ergab sich ein medianes Anfangsvolumen von 15,5 [12; 22,7] cm³ und ein Volumen im Verlauf von 12,5 [12,5; 16,2] cm³ entsprechend einem Verlust von 2,7ml (siehe Abb. Schilddrüsenvolumen). Bei allen untersuchten Patienten trat damit nach Abschluss der (Chemo)-Strahlentherapie ein relevanter Volumenverlust auf (p=0,004, Mann Whitney U). Im Bezug auf das Schilddrüsenvolumen wurden keine Unterschiede zwischen beiden Studienarmen beobachtet (p=0,62).

4.5 Dosimetrische Auswertung

Sieben Patienten wurden unilateral bestrahlt und 39 bilateral. Der Vergleich der unilateralen und bilateralen Bestrahlung zeigt, dass unilateral die (Hoch-)Dosisbelastung pro relativem Schilddrüsenvolumen deutlich geringer ist als bei bilateraler Bestrahlung. Beispielsweise erhält bei unilateral bestrahlten Patienten ca. 30% des relativen Volumens eine Dosis von 50 Gy (siehe Abbildung 8), bei bilateraler Bestrahlung bekommen fast 100% des Schilddrüsenvolumens 50 Gy (siehe Abbildung 9).

Sämtliche dosimetrischen Parameter zeigten allerdings in der univariaten Regression keinen Einfluß auf die Entwicklung einer Hypothyreose (siehe Tabelle 5).

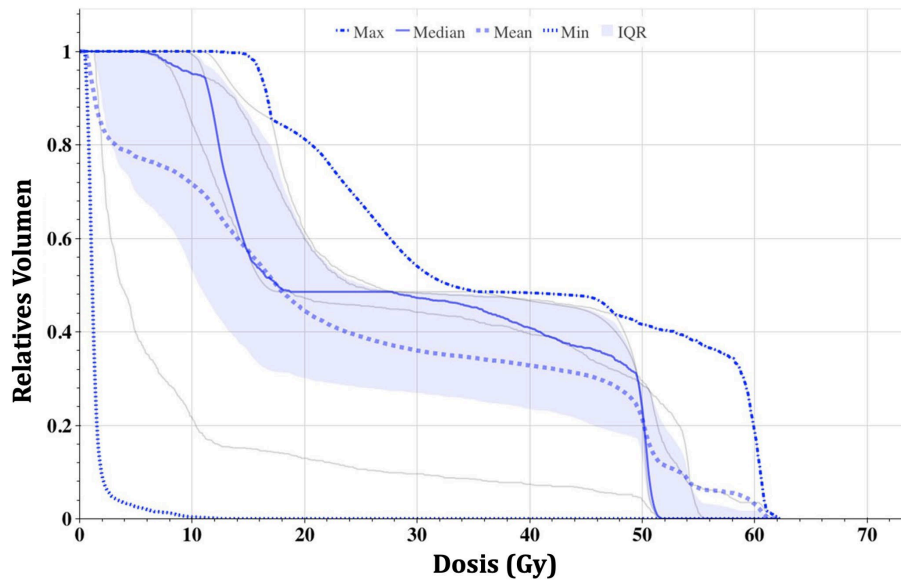


Abbildung 8: Dosis-Volumen Histogramm für die Schilddrüse in unilateral bestrahlten Patienten (n=7). Dargestellt ist die applizierte Dosis je Volumen der Schilddrüse für jeden einzelnen Patienten. Modifiziert nach Löser et al⁵¹.

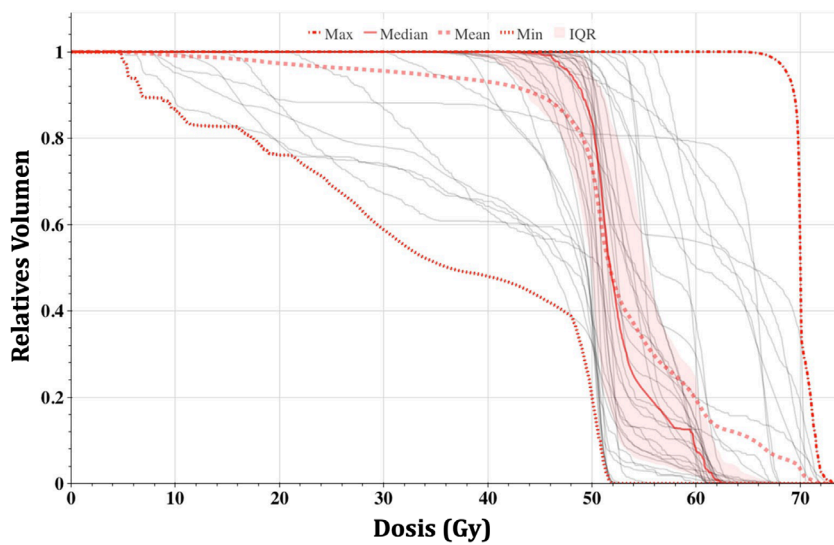


Abbildung 9: Dosis-Volumen-Histogramm für die Schilddrüse in bilateral bestrahlten Patienten (n=39). Dargestellt ist die applizierte Dosis je Volumen der Schilddrüse für jeden einzelnen Patienten. Modifiziert nach Löser et al⁵¹.

4.6 Ernährungszustand

Der Basis-BMI betrug im Median 23 [21; 27,5] kg/m² und fiel auf 22,2 [20,8, 25,2] kg/m² am Ende der Therapie (p=0,001, Mann Whitney U, siehe Tabelle 3). Zwischen den Interventionsgruppen fanden sich keine Unterschiede. Der FFMI fiel von im Median 18 [16,2-20,1] kg/m² auf 17,4 [15,5-17,4] kg/m² (p<0,001, Mann Whitney U). Auch hier fanden sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das Kaloriendefizit stieg von 117,8 [-439;

708,7] kcal auf +539,6 [-672; 109] kcal im Sinne eines Verlustes von 657,4 kcal. Die mittlere Jodaufnahme änderte sich im Wesentlichen nicht über die Studie: Baseline Median 138 [88,5; 201,8] µg, Studienende 133 [80,5; 204] µg. Die orale Proteinaufnahme jedoch nahm über die Studie ab mit im Median 84 [62,3; 108,4] g zu 70,6 [8,9; 17,6] g (p=0,028). Die Eisenaufnahme blieb im Wesentlichen unverändert mit im Median Baseline 11 [8,9; 17,6] mg, Verlauf 11,9 [17,8; 14,1] mg.

Die Selenaufnahme stieg massiv an von 0 [0; 35,4] µg auf 39,2 [0; 67] µg (p= 0,002, Mann Whitney U) am Studienende. Auch alle diese Parameter zeigten keine Unterschiede in den Therapiegruppen.

Der Ferritinwert stieg erheblich von 126,9 [54; 277,5] µg/l auf 237 [86; 417] µg/l (p=0,001, Mann Whitney U). Das Baseline Hämoglobin fiel von 12,8 [11,8; 14,0] g auf 11,1 [9,8; 13,1] g (p>0,001). Das Gesamteiweiß sank von 72,2g/l [68,9; 87,3] g/l auf 68 [62,3; 71,5] g/l (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 4: Laborwerte Mediane und IQR

	vor Strahlentherapie		nach Strahlentherapie	
	Median	IQR	Median	IQR
TSH	1.30	1.0-2.0	0.870	0.48-2.15
ft4	15.90	15.02-17.8	17.45	16.0-20.72
ft3	4.150	3.62-4.97	4.10	3.32-4.67
Hämoglobin	12.80	11.9-14.0	11.15	9.82-12.87
Baseline Ferritin (µg/L)	127.0	54.0-271.0	241.0	82.0-419.5
Gesamtprotein	72.20	68.62-77.72	68.50	61.9-71.67

TSH: thyroid-stimulating hormone, ft4: freies Thyroxin, ft3: freies Trijodthyronin.

4.7 Regressionsmodelle zur Vorhersage der Hypothyreose

4.7.1 NTCP-Modelle aus der Literatur

Primär wurden die Modelle von Ronjom, Cella und Boomsma betrachtet (siehe Abbildung 10). Im Modell von Rönjom et al. [33] zeigte sich eine AUC von 0,77 (96% CI: 0,62-0,88) mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 62,5% (Youden-Index: 0,48; p=0,001 für die Fläche = 0,5).

In einem der NTCP- Modelle von Cella et al. sind Geschlecht und V30Gy (cm³) als Variable enthalten⁵⁴. Hierbei ergab sich eine AUC von 0,76 (95% CI: 0,61-0,87) und eine Sensitivität von 78,6% und eine Spezifität von 71,9% (Youden-Index: 0,5; p= 0,001 für die Fläche = 0,5). Im NTCP-Modell von Boomsma et al. ergab sich eine AUC von 0,78 (95% CI: 0,63-0,89)²⁰ und einen Youden-Index von 0,5, eine Sensitivität von 78,6 % und eine Spezifität von 71,9% (p< 0,001 für die Fläche = 0,5).

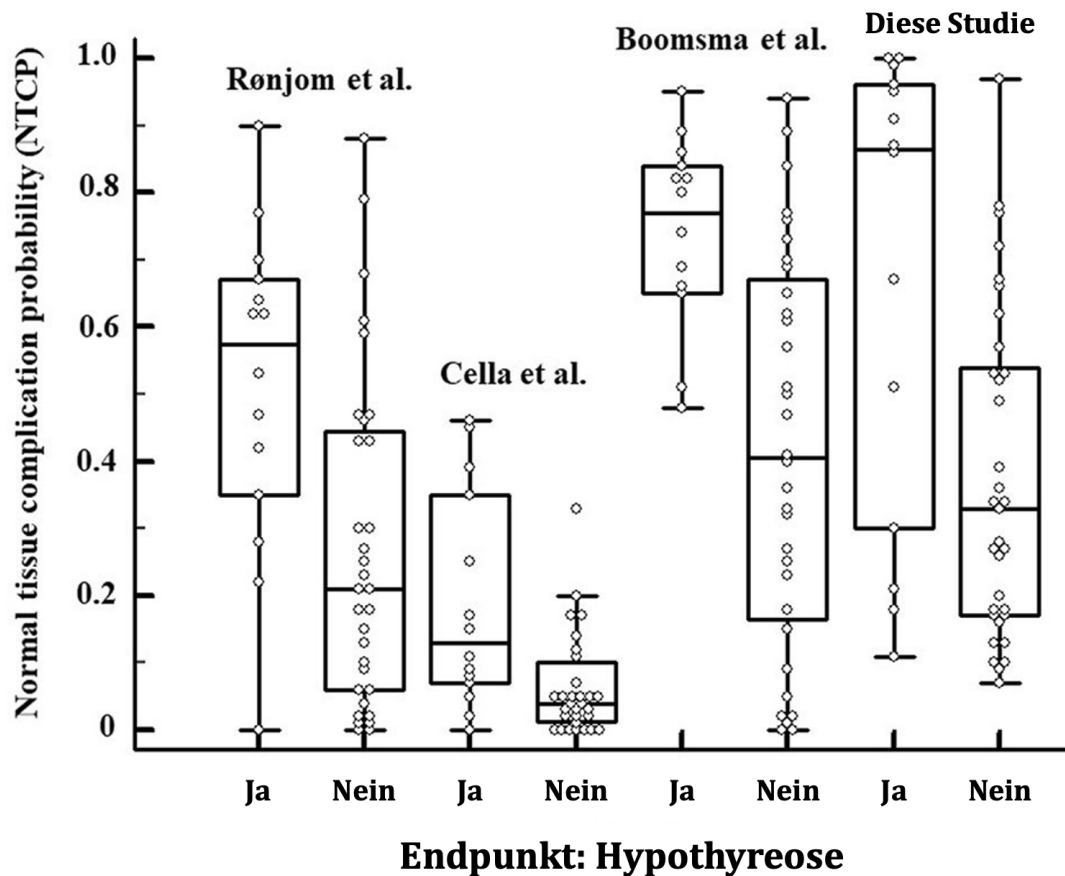


Abbildung 10: Boxplot Diagramm zur Vorhersage von Hypothyreose bei Anwendung von verschiedenen NCTP-Modellen. Jeder Punkt stellt einen Fall dar. Modifiziert nach Löser et al⁵¹.

4.7.2 Univariate Regression

Wir analysierten unsere Variablen in einer univariaten Regression (siehe Tabelle 5). Hierbei identifizierten wir keine dosimetrischen Faktoren, die sich mit einer Entwicklung einer Hypothyreose assoziiert zeigten. Die Variablen Jodaufnahme zur Baseline, Veränderung der Jodaufnahme, Baseline TSH- und Ferritinspiegel sowie TSH- und Ferritinspiegel am Ende der Therapie zeigten jedoch einen signifikanten Effekt (p-Werte < 0,05, Mann Whitney U).

Tabelle 5: Univariate Regression

	Regressionskoeffizient	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Allgemeine Charakteristika				
<i>Studiengruppe</i>				0.15
Interventionsgruppe	-0.97	0.38	0.1–1.4	
Kontrollgruppe	N/A	0.38	N/A	
<i>Geschlecht</i>				0.61
männlich	-0.35	0.7	0.19–1.68	
weiblich	N/A	1.42	N/A	
<i>Alter</i>				0.43
≤60 Jahre	0.51	1.77	0.47–5.93	
>60 Jahre	N/A	0.6	N/A	
<i>Karnofsky Index Verlauf</i>	0.17	1.0	0.96–1.1	0.59
<i>T-Klassifikation</i>				0.58
T1–2	-3.6	0.7	0.19–2.53	
T3–4	N/A	1.43	N/A	
<i>N-Klassifikation</i>				0.71
N0	N/A	0.72	N/A	
N1–3	0.33	1.39	0.24–7.89	
<i>Setting</i>				0.28
Definitiv	-0.71	0.49	0.13–1.79	
Adjuvant	N/A	2.04	N/A	
<i>Begleitende Systemtherapie</i>				0.73
Alleinige Strahlentherapie	N/A	1.25	N/A	
Chemo-/immunostrahlentherapie	-0.22	0.8	0.22–2.87	
<i>Kumulative Cisplatin-Dosis</i>				0.96
<200mg/m ²	N/A	1.04	N/A	
≥200mg/m ²	-0.04	0.96	0.14–6.67	
<i>Diabetes mellitus^a</i>				0.99

Ja	-20.48 ^a	- ^a	0-0.07 ^a	
Nein	N/A	-	N/A	
<i>Strahlentherapie der Halslevel IV oder VI</i>				0.81
Ja	N/A	1.35	N/A	
Nein	-0.3	0.74	0.07-7.84	
<i>Strahlentherapie der cervikalen Lymphabflusswege^a</i>				1
Unilateral	-20.7 ^a	- ^a	0-0.07 ^a	
Bilateral	N/A	-	N/A	
Ernährungsfaktoren				
<i>Δ Kaloriendefizit (kcal) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	0	1	1-1.001	0.25
Ende der Therapie	0	1	1-1.001	0.72
<i>Iodaufnahme (μg) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	0.01	1.01	1-1.01	0.047
Ende der Therapie	-0.003	1	0.99-1	0.4
Δ Iodaufnahme	0.005	1.01	1.1.01	0.042
<i>Proteinaufnahme (g) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	0.01	1.01	0.99-1.02	0.35
Ende der Therapie	-0.01	0.99	0.98-1.01	0.51
<i>Eisenaufnahme (mg) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	0.05	1.05	0.92-1.19	0.49
Ende der Therapie	-0.06	0.23	0.86-1.04	0.23
<i>Selenaufnahme (μg) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	0.01	1.01	0.98-1.03	0.68
Ende der Therapie	0	1	0.98-1.02	0.96

<i>BMI (kg/m²) an vier verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	0.07	1.07	0.94–1.22	0.31
Ende der Therapie	0.07	1.08	0.92–1.26	0.36
Erstes Follow-Up (6-8 Wochen nach Therapie)	-0.21	0.81	0.6–1.09	0.17
Zweites Follow-Up (8 Monate nach Therapie)	0.002	1	0.74–1.35	0.99
<i>FFMI (kg/m²) an vier verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	-0.01	0.99	0.78–1.25	0.92
Ende der Therapie	-0.04	0.96	0.71–1.29	0.79
Erstes Follow-Up (6-8 Wochen nach Therapie)	-0.21	0.81	0.6–1.09	0.17
Zweites Follow-Up (8 Monate nach Therapie)	-0.24	0.79	0.53–1.19	0.26
<i>Phasenwinkel (°) an vier verschiedenen Zeitpunkten (kontinuierliche Variable)</i>				
Baseline	-0.11	0.9	0.48–1.69	0.73
Ende der Therapie	-0.17	0.85	0.46–1.55	0.59
Erstes Follow-Up (6-8 Wochen nach Therapie)	-0.81	0.44	0.19–1.06	0.07
weites Follow-Up (8 Monate nach Therapie)	-0.71	0.49	0.17–1.39	0.18
Laborwerte				
TSH (mU/L)				
Baseline	1.34	3.82	1.32–11.02	0.013
Ende der Therapie	0.74	2.09	1.1–3.98	0.024
Δ TSH	-0.47	0.46	0.34–1.15	0.13
Ferritinwerte (µg/L)				
Baseline	0.004	1.004	1–1.008	0.048
Ende der Therapie	0.003	1.003	1–1.006	0.042
Δ Ferritin	0.002	1	1–1.01	0.39
Gesamtprotein (g/L)				

Baseline	0.07	1.07	0.97–1.19	0.19
Ende der Therapie	0.06	1.06	0.96–1.17	0.26
Hämoglobin (g/dL)				
Baseline	-0.34	0.72	0.46–1.11	0.14
Ende der Therapie	-0.22	0.8	0.59–1.11	0.18
Volumetrische und dosimetrische Indikatoren der Schilddrüse (bei Baseline)				
Volumen (cm ³) im Planungs-CT (kontinuierlich)	-0.1	0.9	0.81–1.01	0.07
<i>Dosimetrische Indikatoren (Gy, kontinuierlich)</i>				
Verschriebene PTV-Dosis	-0.08	0.93	0.79–1.09	0.35
D _{Mittelwert}	0.04	1.04	0.98–1.11	0.2
D _{Minimum}	0.04	1.04	1–1.09	0.051
D _{Maximum}	0.01	1.01	0.94–1.09	0.73
D _{99%}	0.04	1.04	1–1.08	0.08
D _{98%}	0.04	1.04	1–1.08	0.09
D _{50%}	0.04	1.04	0.98–1.1	0.21
D _{95%}	0.02	1.02	0.93–1.12	0.64
D _{1%}	0.02	1.02	0.95–1.1	0.61
D _{2%}	0.02	1.02	0.95–1.1	0.63
VxGy (cm³; kontinuierlich)				
V _{10Gy}	-0.06	0.94	0.86–1.03	0.16
V _{20Gy}	-0.05	0.95	0.88–1.03	0.25
V _{30Gy}	-0.04	0.96	0.89–1.04	0.29
V _{40Gy}	-0.04	0.96	0.89–1.04	0.33
V _{45Gy}	-0.03	0.97	0.9–1.05	0.4
V _{50Gy}	-0.02	0.98	0.9–1.07	0.67
V _{60Gy}	-0.05	0.95	0.8–1.13	0.56
V _{70Gy}	0.003	1	0.53–1.9	0.99
CVxGy (cm³; kontinuierlich)				
CV _{10Gy}	-0.62	0.54	1.3–2.27	0.4

CV20Gy	-0.33	0.72	0.44–1.19	0.19
CV30Gy	-0.25	0.78	0.55–1.1	0.16
CV40Gy	-0.22	0.8	0.59–1.08	0.14

Parameter mit $p < 0,05$ sind fett geschrieben. N/A: nicht anwendbar, TSH: thyroid-stimulating hormone, 95% CI: 95% Konfidenzintervall, BMI: body mass index, FFMI: fat-free mass index, $VxGy$: Schilddrüsenvolumen (cm^3) x bestrahltes Gy, $CVxGy$: Schilddrüsenvolumen (cm^3) bestrahlt mit $\leq x$ Gy. Keiner der Diabetiker und keiner der einseitig Bestrahlten zeigten am Ende eine Hypothyreose. Daher wurden die 95% Konfidenzintervalle in der Anwendung mit dem Dreisatz berechnet.

4.7.3 Multivariate Regression

Alle analysierten Parameter wurden im Folgenden in vier aufeinanderfolgenden multivariaten Regressionsmodellen getestet.

Modell 1 testete zusammen mit mittlerer Schilddrüsen-Dosis, V_{45} und V_{30} (mit 45/30 Gray bestrahltes Schilddrüsenvolumen) und dem Studienarm als kategoriale Variable alle Variablen aus unserer univariaten Regressionsanalyse mit $p < 0,05$ und zeigte eine AUC von 0,68 (CI: 0,52-0,82).

Modell 2 bestand aus den gleichen Größen wie in Modell 1 ohne den Studienarm. Hier ergab sich eine AUC von 0,68 (95% CI: 0,52-0,82) für die Gesamtkohorte. Modell 3 beinhaltet wieder die univariat signifikanten Parameter sowie mittlere Dosis und das Schilddrüsenvolumen. In diesem Modell zeigte sich ebenfalls eine AUC von 0,78 (95% CI: 0,63-0,89). Ein viertes Modell wurde nur aus den univariaten signifikanten Parametern erstellt. Hier ergab sich ebenso eine AUC von 0,78 (95% CI: 0,63-0,89).

Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Multivariate Regressionsanalyse

	Regressionskoeffizient	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Modell 1				
Baseline Ferritin ($\mu g/L$)	0.004	1.004	1–1.01	0.04
Konstante	-1.62	N/A	N/A	N/A
Modell 2				
Baseline Ferritin ($\mu g/L$)	0.004	1.004	1–1.01	0.04
Modell 3				

Baseline Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	0.005	1.005	1–1.01	0.05
Baseline TSH (mU/L)	1.26	3.5284	1.2–10.41	0.02
Konstante	–3.76	N/A	N/A	N/A
Model 4				
Baseline TSH (mU/L)	1.26	3.53	1.2–10.41	0.02
Baseline Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	0.01	1.01	1–1–01	0.05
Konstante	–3.76	N/A	N/A	N/A

Parameter mit $p < 0,05$ sind fett geschrieben. N/A: nicht anwendbar, TSH: thyroid-stimulating hormone.

5 Diskussion

5.1 Vorhersagefaktoren für eine Hypothyreose

Diese Arbeit entstand im Rahmen der ersten prospektiven Analyse zu Prädiktoren einer radiogenen Hypothyreose, in der nicht nur dosimetrische und klinische Faktoren, sondern auch metabolische und Ernährungsparameter analysiert wurden. Diese Arbeit verfolgte das Ziel, ein neues multivariates Modell zur Vorhersage einer Hypothyreose nach Bestrahlung von Kopf-Hals Tumoren aufzustellen.

Schilddrüsenvolumina vor Bestrahlung lagen in unserer Kohorte in der unteren Norm. Im Mittel zeigte sich eine Reduktion von 2,3 (MR-basiert) bis zu 2,7ml (CT-basiert). Wir konnten aber nicht nachweisen, dass das Schilddrüsen-Volumen ein unabhängiges Vorhersagekriterium für eine Hypothyreose darstellt. In der großen Studie von Zhou et al. (2020) mit 206 Patienten zeigte sich das Risiko einer radiogenen Hypothyreose unterhalb eines Volumens von $12,8\text{cm}^3$ erhöht³³. Auch in der Analyse von Boomsma (2012) fand sich ein Zusammenhang von Schilddrüsenvolumina und dem Auftreten einer Toxizität²⁰. Unterhalb von 25cm^3 bis hin zu 10cm^3 zeigte sich ein zunehmendes Risiko. Unsere eher kleinen Schilddrüsenvolumina könnten mit ein Grund für die hohe Hypothyreosenrate in unserem Kollektiv sein. Allerdings konnten auch andere Autoren keinen Zusammenhang von Schilddrüsenvolumen und dem Risiko einer Hypothyreose finden¹⁷.

Als der wichtigste Prädiktor für eine Hypothyreose wurden bei Boomsma et al. und Rönjom et al. neben dem anfängliche Schilddrüsenvolumen die mittlere Bestrahlungsdosis^{20,27}. Möglicherweise war aber auch unsere Fallzahl insgesamt zu klein, Rönjom untersuchten 202 und Boomsma 105 Patienten gegenüber 46 in unserer Kohorte^{20,27}. Ein anderer Faktor könnte die Beobachtungsdauer sein. Hier reichen die Angaben in der Literatur von einigen Monaten bis hin zu Jahren bis zum Auftreten einer Hypothyreose nach Abschluss der Therapie⁵⁶.

Die methodisch beste systematische Übersichtsarbeit mit Bewertung des Bias und systematischer Metaanalyse findet sich bei Chow et al. (2022). Hier wurden 29 Studien bewertet, die alle eine Dosis-Volumenanalyse beinhalteten. Die Inzidenz von Hypothyreosen lag bei 41,4% (Spannweite 10-57%), wobei die Häufigkeit von der Beobachtungszeit abhing, die bis zu 5,3 Jahre reichte. Unsere Inzidenz war mit 86% nach 2 Jahren erheblich höher, was möglicherweise an der hohen Rate bilateral bestrahlter Patienten lag (39 von 46).

Verschiedene Strahlendosis-Volumen Parameter waren bei Chow et al. (2022) mit der Entwicklung einer Hypothyreose assoziiert. 16 Studien haben den Effekt des Schilddrüsenvolumens betrachtet. Dabei zeigten 13 Studien einen Zusammenhang, 3 Studien

nicht. In seiner Metaanalyse konnten Chow et al. schließlich für 9 Studien, die adjustierte Odds-Ratios für den Kubikzentimeter Schilddrüsenvolumen im Bezug zum Hypothyreoserisiko vergleichen. Hier findet sich eine gepoolte Odds-Ratio von 0,89 (siehe Abbildung 11) oder anders ausgedrückt für jeden Kubikzentimeter größeres Schilddrüsenvolumen findet sich eine Risikoreduktion um 11%. Möglicherweise war unser Kollektiv zu klein, um bei uns einen Zusammenhang zu finden.

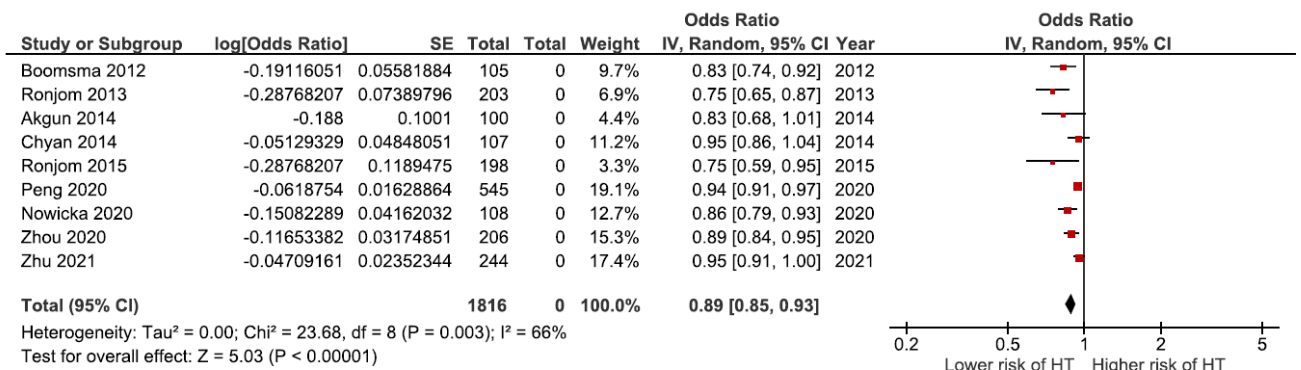


Abbildung 11: Metaanalyse der Assoziation von Hypothyreosen mit dem Schilddrüsenvolumen vor Bestrahlung

Zu den früheren Reviews ergänzen Chow et al., dass diese oft noch keine intensitätsmodulierten Bestrahlungsformen einschlossen, weshalb Arbeiten von vor 2011 nicht den aktuellen Therapiestandard abbilden und deshalb auch zur Beurteilung von Risiken nur sehr eingeschränkt verwertbar sind.

Rooney et al. publizierten 2023 ein systematisches Review mit 111 eingeschlossenen Arbeiten⁵⁷. Die Inzidenz einer Hypothyreose als Nebenwirkung einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich variierte in den Kohorten erheblich (3%-79%) mit im Mittel 36%.

Fand sich bei bspw. Boomsma eine kumulative Inzidenz von 36% nach 2 Jahren, so zeigte sich bei uns eine Inzidenz von 85,9% nach 2 Jahren²⁰. Allerdings war unser Follow-up Zeit mit 13,5 Monaten substantiell kürzer als bei Boomsma.

Insgesamt waren dosimetrische und volumetrische Daten in den Übersichten von Chow et al. und Rooney et al. am ehesten prädiktiv. Neuere Arbeiten sprechen nach Rooney et al. dafür, dass zwar auch das initiale Gesamtschilddrüsenvolumen, aber insbesondere der Anteil nicht bestrahlter Volumina der bestrahlten Schilddrüse relevant sind⁵⁷. Diese Daten lagen bei unserer Analyse nicht vor. In unserer univariaten Analyse fanden sich einige Trends für einen Zusammenhang von dosimetrischen Parametern und der Inzidenz einer Hypothreose. Deutliche Zusammenhänge wie den mit V50 wie bei Chow et al. 2022 zusammengefasst fanden sich nicht⁵⁸.

Die von Boomsma und Rönjom et al. vorgeschlagenen NTCP-Modelle wurden beide an unserem Datensatz getestet und zeigten eine gute Vorhersagekraft (AUC: 0,78 bzw. 0,77)^{20,24}. In den Modellen 1-3 wurden dosimetrische und volumetrische Parameter inkludiert, dann aber später ausgeschlossen. Lediglich Baseline TSH-Werte und Ferritin korrelierten bei uns mit einem Risiko für eine Hypothyreose. Dabei war TSH führend. Der Multiplikationsfaktor für TSH lag bei 1,26 im Vergleich zum Wert des Ferritinspiegels von 0,01. Allerdings fand Rönjom et al. keinen Effekt des TSH²⁴.

Die Mangelversorgung mit Makro- oder Mikronährstoffen könnte ein Schlüsselfaktor für eine Schilddrüsenfunktionsstörung sein. Eisenmangel ist eine der häufigsten Mangelerscheinungen. Bei Eisenmangel kann auch die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt sein. Generell ist bei Eisenmangel das Ferritin erniedrigt als Ausdruck des erschöpften Eisenspeichers. Interessanterweise hatten unsere Patienten jedoch erhöhte Ferritinwerte. Dies ist am ehesten auf die maligne Grunderkrankung zurückzuführen. Ferritin hat hier vermutlich eine multifunktionale Rolle, vor allem die einer Immunsuppression in Tumor-assoziierten Makrophagen aber auch durch Schutz vor oxidativem Stress der Tumorzellen⁴⁹. Nichtsdestotrotz tritt bei 50% der Tumorerkrankungen eine absolute oder funktionelle Anämie auf⁵⁹. Hier könnte der Zusammenhang zu Schilddrüsenfunktionsstörungen liegen.

Auch wenn die Jodzufuhr ein wichtiger Faktor für die Schilddrüsenfunktion darstellt, so zeigte die Jodzufuhr in unserer Studie keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Hypothyreose.

Über die Therapie hinweg fand sich in unserem Kollektiv eine Verschlechterung des Ernährungsstatus. Allerdings fand sich lediglich die Aufnahme von Selen und Eiweiß verändert. Eiweiß war aufgrund der verschlechterten Ernährungssituation reduziert. Selen zeigte sich vermutlich aufgrund von Nahrungsergänzungen erhöht.

Neben den oben genannten Modellen von Boomsma und Ronjom hatte auch Bakhshandeh et al. 2013 ein NTCP-Modell vorgeschlagen³⁴, das aber in Validierungsstudien schlechte Sensitivität und Spezifität zeigte (Übersicht bei Chow et al. 2022). Hingegen konnten Chow et al. drei Nomogramme identifizieren zur Vorhersage einer Hypothyreose. In diese flossen immer ein oder mehrere dosimetrische Parameter ein, teilweise das Schilddrüsenvolumen sowie Alter und Geschlecht. Nutritive Parameter fanden keinen Eingang.

5.2 Limitationen und Stärken

Die kleine Patientenpopulation dieser Studie ist der strikten Auswahl unseres Patientenkollektivs geschuldet. Während andere Studien neben Plattenepithelkarzinomen auch diverse andere Primär-Tumoren der Kopf-Hals-Region miteinschlossen, z.B. Boomsma (n = 105), spezialisierten wir uns explizit auf Patienten mit HNSCC. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden rigoros Patienten mit abnormer Schilddrüsenfunktion vor Studieneinschluss ausgeschlossen. Ferner wäre eine längere Nachbeobachtungszeit hilfreich gewesen, wobei wir über 2 Jahre schon eine sehr hohe Rate von Hypothyreosen nachweisen konnten.

Als Stärke der Studie kann der sehr breite Ansatz mit Berücksichtigung zahlreicher Ernährungs- und metabolischer Faktoren gewertet werden, der dazu führte, dass Ferritin als relevanter Risikofaktor detektiert werden konnte.

5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse nach den Fragestellungen

1) Gibt es signifikante Veränderungen hinsichtlich des Schilddrüsenvolumens vor und nach Radio? Besteht eine Korrelation zu den gemessenen dosimetrischen Parametern?

Die Schilddrüsenvolumina zeigten sich signifikant nach der Bestrahlung reduziert. Ein Zusammenhang zur Schilddrüsenfunktion war nicht nachweisbar.

2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion (basierend auf dem TSH-Wert, fT3- und fT4-Wert) und den gemessenen dosimetrischen Parametern?

Die Tatsache, dass alle unilateral bestrahlte Patienten keine Hypothyreose entwickelten spricht indirekt für einen Dosiseffekt. Allerdings konnte statistisch in univariaten und multivariaten Modellen kein Effekt der dosimetrischen Faktoren insgesamt gezeigt werden.

3) Gibt es mögliche Einflussfaktoren des Schilddrüsenstoffwechsels, die mit der Ernährung der Patienten (z.B. Mangelzustände) zusammenhängen könnten?

Indikatoren des Ernährungsstatus waren nicht mit dem Auftreten einer Hypothyreose assoziiert. Lediglich das erhöhte Ferritin, am ehesten als Ausdruck der malignen Grunderkrankung zeigte einen Zusammenhang mit dem Risiko der Entwicklung einer Hypothyreose.

4) Gibt es einen Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich der oben genannten Faktoren?

In sämtlichen untersuchten Parametern zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

6 Ausblick

Als Ergebnis dieser Studie kann festgestellt werden, dass der initiale TSH- und Ferritinwert zu Therapiebeginn unabhängige Vorhersagekriterien für das Auftreten einer Hypothyreose gemäß dem folgenden Modell darstellen:

$$\text{NTCP} = (1 + e^{-S})^{-1} \text{ mit } S = -3.76 + (1.26 \times \text{Baseline TSH}) + (0.01 \times \text{Baseline Ferritin})$$

Die Genauigkeit und Validität von zukünftigen NTCP-Modellen könnte durch den Einschluss von diesen Laborparametern zusätzlich zu dosimetrischen und klinischen Parametern möglicherweise verbessert werden. Angesichts der expandierenden Immuntherapien in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, bei denen eine autoimmune Hypothyreose eine wichtige Nebenwirkung darstellt, könnte die Problematik der Hypothyreose im Rahmen der Tumortherapie von Kopf-Hals-Tumoren zukünftig noch weiter an Relevanz gewinnen.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Prädiktoren für eine radiogene Hypothyreose bei Bestrahlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) auf Basis einer prospektiven Ernährungsinterventionsstudie zu identifizieren. Dabei wurden nicht nur dosimetrische und klinische Faktoren, sondern auch metabolische und Ernährungsparameter analysiert. Ebenso wurde auch das Schilddrüsenvolumen vor und nach Radiatio bestimmt. Die Ergebnisse wurden in ein multivariates Normal Tissue Complication (NTCP)-Modell zur Vorhersage einer Hypothyreose nach Bestrahlung von Kopf-Hals Tumoren einbezogen.

86% der Patienten entwickelten nach zwei Jahren eine Hypothyreose. Im Vergleich der Schilddrüsenvolumina vor und nach Radiatio mittels MRT oder CT bei 29 Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion des Volumens nach Radiatio ($p=0,004$, Mann Whitney U). Sieben unilateral bestrahlte Patienten entwickelten keine Hypothyreose, was auf einen indirekten Dosisseffekt hinweist. Die Baseline TSH- und Ferritinwerte korrelierten mit dem Auftreten einer Hypothyreose (univariate Regression, $p=0,013$ und $p=0,048$). Der Ernährungsstatus der Patienten nicht mit dem Auftreten einer Hypothyreose assoziiert. Insgesamt konnte bei metabolischen sowie dosimetrischen Faktoren kein Zusammenhang zur Schilddrüsenfunktion gefunden werden. Zur Verbesserung der Genauigkeit und Validität zukünftiger NTCP-Modelle könnte die Bestimmung von Baseline TSH- und Ferritinwerten eine Verbesserung darstellen.

Summary

The aim of this study was to identify possible predictors of radiogenic hypothyroidism after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) on the basis of a prospective nutritional intervention study. Not only dosimetric and clinical factors, but also metabolic and nutritional parameters were analysed together with thyroid volumina before and after radiation. Results were included in a multivariate NTCP model for the prediction of hypothyroidism after radiotherapy of head and neck tumours.

86% of the patients developed hypothyroidism within two years after radiation. Thyroid volumina before and after radiotherapy was determined by MRI or CT in 29 patients showing a significant decline ($p=0,004$, Mann Whitney U). Seven unilaterally irradiated patients did not develop hypothyroidism, which indicates an indirect dose effect. Baseline TSH and ferritin values correlated with the occurrence of hypothyroidism (univariate regression, $p=0,013$ and $p=0,048$). However, the nutritional status of the patients was not associated with the occurrence of hypothyroidism. Overall, no correlation was found between the metabolic and dosimetric factors and thyroid function. To improve the accuracy and validity of future NTCP models, the determination of baseline TSH and ferritin levels might be considered in the future.

8 Literaturverzeichnis

1. Wienecke, A. & Kraywinkel, K. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe* **25**, 190–200 (2019).
2. Brandt, A., Thiele, B., Schultheiß, C., Daetwyler, E. & Binder, M. Circulating Tumor DNA in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* **15**, (2023).
3. Schmoll, H.-J., Höffken, K. & Possinger, K. *Kompendium Internistische Onkologie*. (Springer Verlag, 2006).
4. Stasche, N. & Schmieder, A. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011. in *Taschenbuch Onkologie* (eds. Dornoff, W., Hagemann, F.-G., Preiß, J. & Schmieder, A.) 137–144 (Zuckerschwerdt Verlag, 2010).
5. Doescher, J., Veit, J. A. & Hoffmann, T. K. Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation. *HNO* **65**, 956–961 (2017).
6. Klinghammer, K., Boxberg, M. & Brossart, P. Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. *Onkopedia Leitlinien* (2022).
7. Machiels, J.-P. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **31**, 1462–1475 (2020).
8. Caudell, J. J. *et al.* Long-Term Update of NRG/RTOG 0522: A Randomized Phase 3 Trial of Concurrent Radiation and Cisplatin With or Without Cetuximab in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **116**, 533–543 (2023).
9. Dighe, M. *et al.* Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse Thyroid Diseases. *Med Ultrason* **19**, 79–93 (2017).
10. Freissmuth, M., Offermanns, S. & Böhm, S. Hypothalamus-Hypophysen-System. in *Pharmakologie und Toxikologie* 595–606 (2020).
11. Duntas, L. H. & Brenta, G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am* **96**, 269–81 (2012).
12. Erem, C. Thyroid disorders and hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost* **37**, 17–26 (2011).
13. Lekakis, J. *et al.* Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* **7**, 411–4 (1997).
14. Thvilum, M. *et al.* Excess mortality in patients diagnosed with hypothyroidism: a nationwide cohort study of singletons and twins. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, 1069–75 (2013).
15. Laulund, A. S. *et al.* Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality. the OPENTHYRO Register Cohort. *PLoS One* **9**, e110437 (2014).
16. Laurberg, P. *et al.* Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **24**, 13–27 (2010).
17. Emami, B. *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**, 109–22 (1991).
18. Lyman, J. T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* **8**, S13-9 (1985).
19. Bentzen, S. M. *et al.* Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76**, S3-9 (2010).
20. Boomsma, M. J. *et al.* A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: Development of an NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **84**, (2012).

21. Vogelius, I. R., Bentzen, S. M., Maraldo, M. V., Petersen, P. M. & Specht, L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism. *Cancer* **117**, 5250–5260 (2011).
22. Diaz, R. *et al.* Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **77**, 468–76 (2010).
23. Chyan, A. *et al.* Dosimetric predictors of hypothyroidism in oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* **9**, (2014).
24. Rønjom, M. F. *et al.* Hypothyroidism after primary radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: normal tissue complication probability modeling with latent time correction. *Radiother Oncol* **109**, 317–22 (2013).
25. Lee, V. *et al.* Dosimetric Predictors of Hypothyroidism After Radical Intensity-modulated Radiation Therapy for Non-metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **28**, e52-60 (2016).
26. Zhai, R.-P., Kong, F.-F., Du, C.-R., Hu, C.-S. & Ying, H.-M. Radiation-induced hypothyroidism after IMRT for nasopharyngeal carcinoma: Clinical and dosimetric predictors in a prospective cohort study. *Oral Oncol* **68**, 44–49 (2017).
27. Rønjom, M. F. Radiation-induced hypothyroidism after treatment of head and neck cancer. *Dan Med J* **63**, (2016).
28. Brodin, N. P., Kabarriti, R., Garg, M. K., Guha, C. & Tomé, W. A. Systematic Review of Normal Tissue Complication Models Relevant to Standard Fractionation Radiation Therapy of the Head and Neck Region Published After the QUANTEC Reports. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* vol. 100 391–407 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.09.041> (2018).
29. Fujiwara, M. *et al.* The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: A retrospective analysis of 116 cases. in *Journal of Radiation Research* vol. 56 577–582 (Oxford University Press, 2015).
30. Akgun, Z. *et al.* V30 as a predictor for radiation-induced hypothyroidism: A dosimetric analysis in patients who received radiotherapy to the neck. *Radiation Oncology* **9**, (2014).
31. Kim, M. Y., Yu, T. & Wu, H.-G. Dose-volumetric Parameters for Predicting Hypothyroidism after Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Jpn J Clin Oncol* **44**, 331–337 (2014).
32. Kinclová, I. *et al.* Model-based calculation of thyroid gland normal tissue complication probability in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Strahlenther Onkol* **196**, 561–568 (2020).
33. Zhou, Z. *et al.* Effect of the hospital-community-family (HCF) nutritional management on patients with esophageal and head and neck cancers undergoing radiotherapy: a randomized control trial. *Transl Cancer Res* **12**, 375–386 (2023).
34. Bakhshandeh, M. *et al.* Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **85**, 514–21 (2013).
35. Rønjom, M. F., Brink, C., Lorenzen, E. L., Hegedüs, L. & Johansen, J. Variation of normal tissue complication probability (NTCP) estimates of radiation-induced hypothyroidism in relation to changes in delineation of the thyroid gland. *Acta Oncol* **54**, 1188–94 (2015).
36. Rønjom, M. F. *et al.* External validation of a normal tissue complication probability model for radiation-induced hypothyroidism in an independent cohort. *Acta Oncol* **54**, 1301–9 (2015).

37. Lin, C. L. *et al.* Subsequent thyroid disorders associated with treatment strategy in head and neck cancer patients: A nationwide cohort study. *BMC Cancer* **19**, (2019).
38. Koc, M. & Capoglu, I. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol* **32**, 150–3 (2009).
39. Lin, Z. *et al.* Longitudinal study on the correlations of thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism. *Head Neck* **36**, 171–175 (2014).
40. Unsal, D. *et al.* Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* **29**, 183–8 (2006).
41. Langius, J. A. E. *et al.* Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother Oncol* **97**, 80–5 (2010).
42. Gorenc, M., Kozjek, N. R. & Strojjan, P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* **20**, 249–58 (2015).
43. Datema, F. R., Ferrier, M. B. & Baatenburg de Jong, R. J. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol* **47**, 910–4 (2011).
44. van Bokhorst-de van der Schuer *et al.* The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* **86**, 519–27 (1999).
45. Löser, A. *et al.* Head and neck cancer patients under (chemo-)radiotherapy undergoing nutritional intervention: Results from the prospective randomized HEADNUT-trial. *Radiother Oncol* **159**, 82–90 (2021).
46. Zimmermann, M. B., Burgi, H. & Hurrell, R. F. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 3436–40 (2007).
47. Luo, J., Wang, X., Yuan, L. & Guo, L. Iron Deficiency, a Risk Factor of Thyroid Disorders in Reproductive-Age and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* **12**, 629831 (2021).
48. Gulhar, R., Ashraf, M. A. & Jialal, I. *Physiology, Acute Phase Reactants*. (2023).
49. Alkhateeb, A. A. & Connor, J. R. The significance of ferritin in cancer: Anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* **1836**, 245–254 (2013).
50. Ventura, M., Melo, M. & Carrilho, F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* **2017**, 1297658 (2017).
51. Löser, A. *et al.* The impact of nutritional counseling on thyroid disorders in head and neck cancer patients after (chemo)radiotherapy: results from a prospective interventional trial. *Strahlenther Onkol* **198**, 135–148 (2022).
52. Grégoire, V., Grau, C., Lapeyre, M. & Maingon, P. Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **87**, 131–137 (2018).
53. Jensen, K. *et al.* The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol* **151**, 149–151 (2020).
54. Cella, L. *et al.* Development of multivariate NTCP models for radiation-induced hypothyroidism: A comparative analysis. *Radiation Oncology* **7**, (2012).
55. Stoppel, C. Youden's Index. *Wikipedia* (2023).
56. Zhu, M.-Y. *et al.* Radiation-induced hypothyroidism in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy

- with or without chemotherapy: Development of a nomogram based on the equivalent dose. *Oral Oncol* **120**, 105378 (2021).
57. Rooney, M. K. *et al.* Hypothyroidism following Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Systematic Review of the Literature and Opportunities to Improve the Therapeutic Ratio. *Cancers (Basel)* **15**, (2023).
 58. Chow, J. C. H. *et al.* Dose-volume predictors of post-radiation primary hypothyroidism in head and neck cancer: A systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol* **33**, 83–92 (2022).
 59. Abiri, B. & Vafa, M. Iron Deficiency and Anemia in Cancer Patients: The Role of Iron Treatment in Anemic Cancer Patients. *Nutr Cancer* **72**, 864–872 (2020).

9 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen für die Vergabe des Themas und die Chance diese Arbeit durchführen zu können.

Ich möchte mich bei meinen Gutachtern für die Übernahme der Gutachten dieser Arbeit bedanken.

Frau PD Dr. med. Anastassia Löser danke ich herzlich für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei theoretischen und praktischen Fragen.

Ein besonderer Dank gebührt Sophie, Christoph und Vera.

Meiner Mutter Renate danke ich für ihr stets offenes Ohr.

Zuletzt, aber nicht weniger wichtig, danke ich meinem Mann Johannes Schreiber für die unendliche Geduld und liebevolle Unterstützung während der Entstehung der Arbeit.

10 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel "Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit HNO-Tumoren und Radiatio: Analyse im Rahmen der monozentrischen, prospektiven und randomisierten ernährungsmedizinischen HEADNUT-Studie" selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel (einschließlich „Chatbots“ / KI) benutzt habe. Alle wörtlichen oder sinngemäßen Entlehnungen aus anderen Arbeiten sind an den betreffenden Stellen als solche kenntlich gemacht und im entsprechenden Verzeichnis aufgeführt, das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Ich erkläre zudem, dass ich die an der Medizinischen Fakultät Hamburg geltende „Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens an der Universität Hamburg“ in der jeweils gültigen Fassung eingehalten habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter oder einer Fachvertreterin an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.