

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Ergebnisse der akzelerierten Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Tumoren  
der Kopf Hals Region**

**Alexandros Papachristofilou**

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

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls
2. Priv.-Doz. Dr. A.-L. Grosu

Die Dissertation wurde am 12.06.06 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.06 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

- 1. Einleitung**
  - 1.1. Allgemeine Therapieprinzipien
  - 1.2. Kombinierte Radiochemotherapie
  - 1.3. Alternative Fraktionierungsschemata der perkutanen Radiotherapie
- 2. Zielsetzung der Arbeit**
- 3. Material und Methode**
  - 3.1. Krankengut
  - 3.2. Therapie
  - 3.3. Fixation und Technik
  - 3.4. Zielvolumen
  - 3.5. Fraktionierung
  - 3.6. Chemotherapie
  - 3.7. Tumordaten (Tumorlokalisierung und Stadium)
  - 3.8. Prätherapeutisches Procedere
  - 3.9. Untersuchungen während der Therapie
  - 3.10. Posttherapeutisches Procedere
- 4. Ergebnisse**
  - 4.1.1. Therapieverlauf: Strahlentherapie
  - 4.1.2. Therapieverlauf: Chemotherapie
  - 4.2. Therapieergebnisse
    - 4.2.1. Nachbeobachtungszeit
    - 4.2.2. Remissionsstatus
    - 4.2.3. Rezidivtumore, progrediente Tumore und Residualtumore
    - 4.2.4. Organmetastasen
    - 4.2.5. Weitere Therapie
    - 4.2.6. Todesursachen
  - 4.3. Akute Nebenwirkungen
    - 4.3.1. Allgemeinzustand und Gewicht
    - 4.3.2. Hautreaktionen und Mucositis
    - 4.3.3. Xerostomie und Geschmacksempfindung
    - 4.3.4. Hämatologische Nebenwirkungen
  - 4.4. Spätnebenwirkungen
- 5. Diskussion**
  - 5.1. Allgemeines
  - 5.2. Fraktionierung
  - 5.3. Chemotherapie
  - 5.4. Therapienebenwirkungen
  - 5.5. Rezidiv- und Metastasenmuster
  - 5.6. Schlussfolgerungen
- 6. Zusammenfassung**
- 7. Bibliographie**
- 8. Anhang**

## 1. Einleitung

### 1.1. Allgemeine Therapieprinzipien

Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren der Kopf-Hals-Region (T3-4 bzw. N+) haben eine schlechte Prognose. Trotz aggressiver, chirurgischer Verfahren rezidivieren sie häufig lokal bzw. lokoregionär. Andererseits sind viele dieser lokal fortgeschrittenen Tumoren aufgrund eines infiltrierenden Wachstums zu den oder entlang der großen Halsgefäße, in die Orbita oder in die Schädelbasis lokal irresektabel. Bei einer ausgedehnten Infiltration von Zunge und Zungengrund sowie in den Kehlkopf bzw. Ösophaguseingang können für die Patienten beträchtliche funktionelle Einbußen nach radikaler Resektion verbleiben.

In diesen Situationen werden daher oftmals primär konservative Therapieverfahren eingesetzt. Ihr Ziel ist eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle bei Funktionserhalt der wichtigsten Strukturen für Nahrungsaufnahme, Geschmack und Kommunikation. Hierbei kommen vor allem kombinierte Radio- und Chemotherapien zum Einsatz.

Verbleibende Resttumoren – vor allem im Bereich des zervikalen Lymphabflusses – können bei Bedarf 6 bis 12 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie (RCT) durch eine Operation reseziert werden (sogenannte Salvage-Operation).

### 1.2. Kombinierte Radiochemotherapie

Eine Metaanalyse<sup>12</sup> von 12 Studien mit 2516 Patienten hat den Effekt der simultanen, konventionell fraktionierten Radiochemotherapie in der Behandlung lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren belegt. Im Vergleich zu einer alleinigen, identisch fraktionierten Strahlenbehandlung scheint ein absoluter Überlebensvorteil von insgesamt 7% nach 2 Jahren und 8% nach 5 Jahren erzielbar. Gleichzeitig ist eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erreichbar. Allerdings führt eine simultane Radiochemotherapie auch zu einer erhöhten akuten Toxizität, die oft sogar therapielimitierend ist.

Weniger akute Nebenwirkungen wurden bei einer sequentiellen RCT beobachtet. Allerdings konnten keine signifikanten Überlebensvorteile gegenüber einer alleinigen Radiotherapie (RT) erzielt werden. Aus diesem Grund werden derzeit sequentielle RCT nur bei Larynx- oder Hypopharynxkarzinomen mit dem Ziel eines Organerhaltes unter fragwürdigen tumorbiologischen Erwägungen durchgeführt. Als Standardtherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome (cT3-4 Nx; cTx N2a-3 M0) gilt jedoch aufgrund der vielen klinischen Studien der letzten Jahre die simultane Radiochemotherapie, zumeist auf der Basis einer konventionell fraktionierten Radiotherapie.

### 1.3. Alternative Fraktionierungsschemata der perkutanen Radiotherapie

Das Konzept der akzelerierten Strahlentherapie (Verkürzung der Therapiedauer durch Erhöhung der täglichen Strahlendosis oder Einschluss der Wochenenden in die Therapie) bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich basiert auf der Beobachtung<sup>5</sup>, dass eine Verlängerung der primären oder postoperativen RT zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses führt. Ziel der Akzelerierung ist es, die Repopulierung des Tumors zu überwinden, die ca. ab der 3. Therapiewoche beginnt und für ihren Ausgleich eine Strahlendosis von ca. 0,6 Gy pro Tag benötigt<sup>11,15</sup>. Nachteil ist die Erhöhung der akuten Toxizität.

Im Gegensatz dazu wird bei einer hyperfraktionierten Strahlentherapie eine der konventionellen Fraktionierung (5 x 1,8 – 2,0 Gy pro Woche) vergleichbare oder lediglich leicht erhöhte Gesamtdosis appliziert, allerdings in kleineren Einzeldosen mit mehreren Fraktionen pro Tag (z.B. 5 x 3 x 1,1 Gy pro Woche). Ziel der Hyperfraktionierung ist es, die späte Toxizität durch die zwischen den Fraktionen mögliche Erholung des Normalgewebes zu verringern.

Bei der Kombination einer Hyperfraktionierung und Akzelerierung sollen beide tumor- und strahlenbiologischen Überlegungen – Schonung der Normalgewebe und höhere tumorizide Wirkung durch die Überwindung einer Repopulierung des Tumors – verfolgt werden. Es wird versucht, eine der konventionell fraktionierten Radiotherapie vergleichbare kumulative Dosis in einer verkürzten Gesamttherapiezeit zu applizieren, indem die Gesamttagesdosis auf mehrere Fraktionen aufgeteilt und gleichzeitig erhöht wird (z.B. an 5 Tagen pro Woche je 3 x 1,5 Gy). In den bislang publizierten klinischen Studien bestätigten sich diese Erwartungen: Späte Nebenwirkungen traten nicht häufiger auf, solange die Intervalle zwischen den täglichen Fraktionen mehr als 6 Stunden betragen. Die klinischen Effekte solch einer hyperfraktionierten bzw. einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie wurden im Rahmen der bislang größten randomisierten Phase-III-Studie<sup>6</sup> bei Kopf-Hals-Tumoren vergleichend gegenüber einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie untersucht. Die hyperfraktioniert-akzelerierte RT wurde als Concomitant Boost (CCB) durchgeführt; dabei wurde die lokale Dosiserhöhung im makroskopischen Tumorbereich (Boost) durch eine zweite tägliche Fraktion erzielt und damit die Gesamttherapiezeit verkürzt. Sowohl die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben konnten durch die hyperfraktionierte Radiotherapie signifikant verbessert werden (lokoregionäre Tumorkontrolle nach 2 Jahren: 54,5% für Concomitant Boost vs. 54,4% für hyperfraktionierte vs. 46 % für konventionelle Fraktionierung). Eine Zunahme der chronischen Nebenwirkungen trat in diesem Protokoll nicht auf. Typisch für das Concomitant Boost Fraktionierungsschema ist eine Zunahme der akuten Mucositiden. Diese können therapielimitierend werden und könnten aufgrund einer nötigen Therapiepause zu einer Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit führen. Hierdurch kann das Therapieresultat gefährdet werden. Eine optimale supportive Therapie und vor allem die Gewährleistung der Ernährung der Patienten ist daher zwingend erforderlich. Zukünftiges Ziel muss es sein, ein Therapieprotokoll zu entwickeln, dass bei erhöhter tumorizider Wirkung zu keiner wesentlichen Zunahme der Nebenwirkungen am gesunden Gewebe führt. Diese wären dann bei optimierter Supportivtherapie und gutem Allgemeinzustand des Patienten beherrschbar.

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation eines Phase-II-Protokolls zur primären hyperfraktionierten-akzelerierten Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (T3-4 bzw. N+).

Dabei wurden prospektiv die Ergebnisse hinsichtlich Remission und Überleben untersucht, sowie die akute und chronische Therapietoxizität eruiert. Die Daten wurden mit denen publizierter Studien verglichen.

### 3. Material und Methode

#### 3.1. Krankengut

Vom Januar 2000 bis April 2003 wurden 61 Patienten in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München mit einer primären, definitiven Radio- oder Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom nach dem Concomitant Boost Protokoll behandelt. Die Eckdaten der Patientenpopulation waren wie folgt:

- 47 Patienten (77%) erhielten eine simultane Radiochemotherapie
- 14 Patienten (23%) wurden mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt
- Von den 61 Patienten/innen waren 7 weiblich und 54 männlich.
- Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Therapie lag zwischen 45 und 81 Jahren mit einem mittleren Alter von 59,7 und einem medianen von 59 Lebensjahren.

#### 3.2. Therapie

Die Therapie bestand bei 47 Patienten aus einer simultanen Radiochemotherapie. Bei 14 Patienten wurde eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt.

	Radiotherapie	Radiochemotherapie
männlich	14	40
weiblich	0	7

Tab. 1: Geschlechts- und Therapieverteilung

#### 3.3. Fixation und Technik

Zur Vorbereitung für die Planung und die Behandlung diente die Lagerung des Patienten unter Anwendung einer Kunststoffmaske zur Fixierung von Schädel, Hals und Schulter. Patienten mit einem Tumor in der Mundhöhle erhielten dazu noch einen Mundspatel auf die Zunge als Abstandhalter zwischen Oberkiefer und Zunge/Mundboden..

Eine konformale Mehrfeldertechnik, zum Teil mit Rotationsfeldern, auf der Basis einer dreidimensionalen Therapieplanung wurde bei 50 Patienten (82%) durchgeführt.

Die Strahlentherapie wurde als fraktionierte Teletherapie mit einem Linearbeschleuniger unter Anwendung von 6 MeV (bei tiefzervikalem und paraklavikulärem Planungsvolumen und Durchtritt durch die Schulter von 10 MeV-15 MeV) Photonen durchgeführt.

#### 3.4. Zielvolumen

Das Planungszielvolumen (planning target volume, PTV) setzte sich aus dem in den Schnittbildverfahren sichtbaren makroskopischen Tumorzvolumen (gross tumor volume, GTV) und den vermuteten subklinisch befallenen Lymphknotenstationen (zusammen: clinical target volume, CTV) sowie einem Sicherheitsvolumen für Lagerungsungenauigkeiten (5 mm unter dem Maskensystem) zusammen.

Als makroskopisches Tumolvolumen (gross tumor volume, GTV) wurden der Primärtumor sowie die bildgebend (mittels CT, MRT, Sonographie) vergrößerten Lymphknoten definiert, die für einen malignen Befall hochverdächtig erschienen.

Die Lymphknotenstationen, in denen ein subklinischer Befall wahrscheinlich erschien umfassten zumeist die beidseitigen cervicalen Lymphknotenstationen, soweit diese nicht im makroskopischen Tumolvolumen enthalten waren. Nur bei zweifelsfrei einseitiger Lage des Primärtumors (z.B. Tonsillenkarzinom ohne Zungengrundbeteiligung und mit klinisch-radiologisch unverdächtigen cervicalen Lymphbahnen) wurde das klinische Zielvolumen streng ipsilateral gehalten.

Als Boostvolumen (boost target volume, BTV) wurden der Primärtumor, die bildgebend vergrößerten Lymphknoten und ein Sicherheitsabstand von 5mm im 3D-Planungssystem definiert (s. Abb. 1).

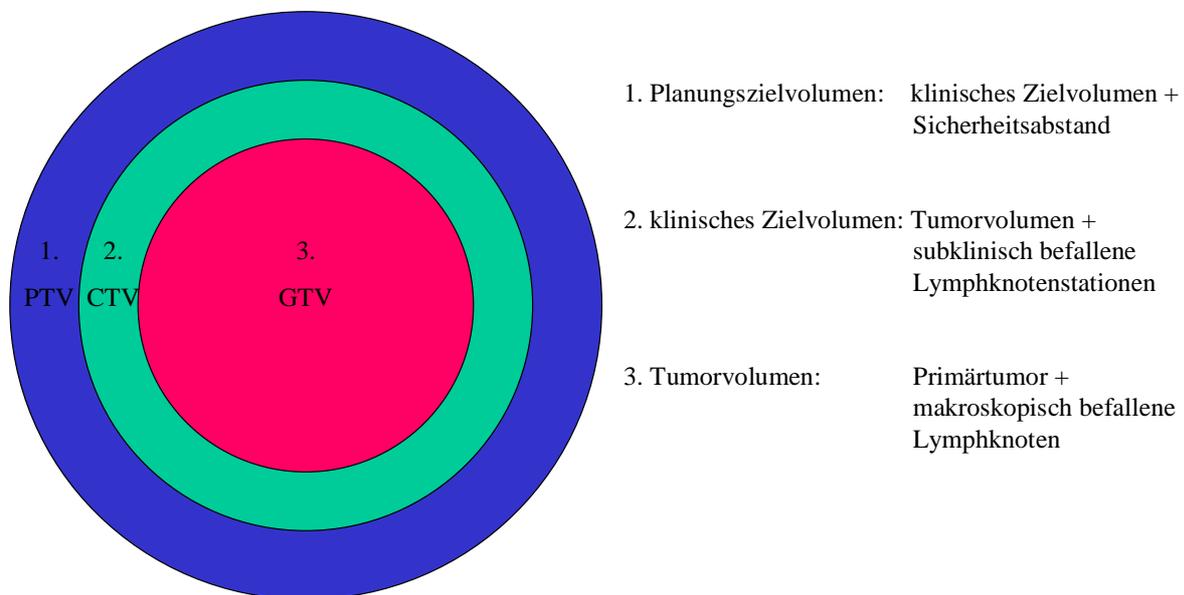


Abb. 1: Definition von Planungszielvolumen (PTV), klinischem Zielvolumen (CTV) und Tumolvolumen (GTV),

### 3.5. Fraktionierung

Die Strahlentherapie basierte auf dem Concomitant Boost Schema mit einer akzelerierten, hyperfraktionierten Radiotherapie. Mit Hilfe dieser Methode kann eine kumulative Dosis von 69,6 Gy auf makroskopisch erkennbare Tumorteile (GTV) in einem Zeitraum von 37 Tagen appliziert werden (s. Abb. 2).

Die Strahlenbehandlung erfolgte an den Werktagen Montag bis Freitag.

In den ersten 3 Therapiewochen wurde einmal täglich mit 2 Gy Einzeldosis bestrahlt, so dass nach 15 Fraktionen eine Gesamtdosis von 30 Gy auf das Zielvolumen appliziert werden konnte.

Ab der 4. Woche begann die Hyperfraktionierung und Akzelerierung nach dem Concomitant Boost Schema. Es wurden vormittags 1,8 Gy auf das Planungszielvolumen (PTV) appliziert. Nachmittags wurde dann das Boostvolumen bestrahlt, so dass zusätzlich 1,5 Gy auf den makroskopischen Tumor und die klinisch-radiologisch befallenen Lymphknoten (GTV) mit Sicherheitsabstand als eine „Boost Fraktion“ verabreicht wurden. Zwischen den beiden Fraktionen gab es einen zeitlichen Abstand von mindestens 6 Stunden (s. Abb 2).

### 3.6. Chemotherapie

Simultan zur Radiotherapie erhielten 47 Patienten eine Chemotherapie. Es wurden die Substanzen 5-Fluorouracil und/oder Mitomycin C intravenös appliziert.

Der erste Zyklus umfasste die ersten 5 Therapietage. Es wurden am Tag 1 10mg/m<sup>2</sup>/d Mitomycin C als Kurzinfusion und während der Tage 1-5 500 mg/m<sup>2</sup>/d 5Fluorouracil (5FU) kontinuierlich verabreicht.

Im zweiten Zyklus am 29. Therapietag, d.h. am ersten Tag der 5. Behandlungswoche, wurden 10 mg/m<sup>2</sup>/d Mitomycin C appliziert. 5-FU wurde nicht mehr gegeben, um die Ausprägung und den Schweregrad der akuten Mucositis zu begrenzen (s. Abb 2).

Die Chemotherapie erfolgte bei sämtlichen Patienten unter stationären Bedingungen.

Grund gegen eine Chemotherapie waren entweder ein frühes Tumorstadium (I-II), eine gestörte Compliance oder eine die Chemotherapie limitierende Begleiterkrankung.

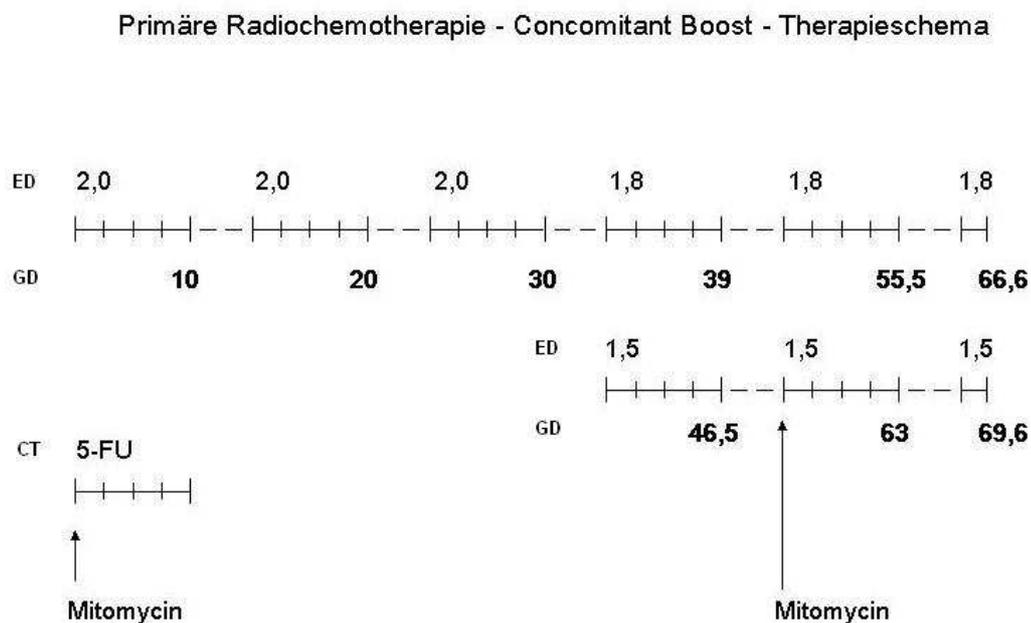


Abb. 2: Therapie- und Fraktionierungsschema

### 3.7. Tumordaten (Tumorlokalisation und Stadium)

Patienten, die nach dem Concomitant Boost Protokoll behandelt wurden, litten unter einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Bei 57 Patienten wurde ein Primärtumor behandelt, bei 4 Patienten ein Tumorrezidiv eines zuvor operierten Tumors. Der Tumorsitz war bei 27 Patienten (44,3%) in der Mundhöhle, bei 21 Patienten (34,4%) im Oropharynx, bei 13 Patienten (21,3%) im Hypopharynx (s. Abb. 3).

#### Tumorlokalisation

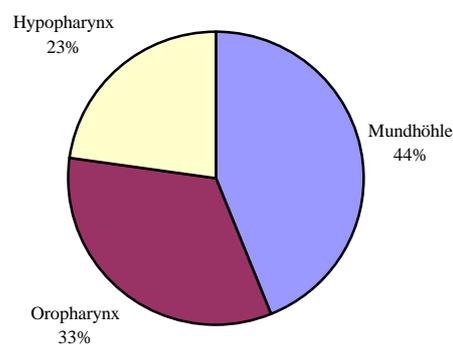


Abb. 3: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors

35 Patienten (57,4%) hatten einen T4-, 19 Patienten (31,1%) einen T3-, 4 Patienten (6,6%) einen T2- und 3 Patienten (5%) einen T1-Tumor (s. Abb. 4).

#### T-Stadien

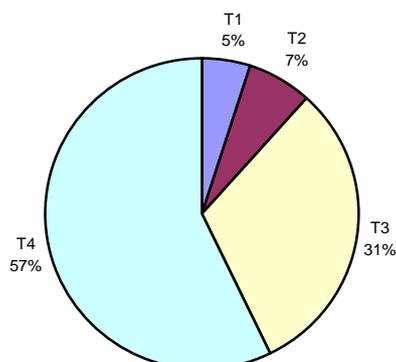


Abb. 4: Verteilung der T-Stadien

Bei 14 Patienten (23,4%) lag keine bildgebend sichtbare lymphogene Metastasierung vor; 7 Patienten (11,5%) hatten einen N<sub>1</sub>-, 1 Patient (1,6%) einen N<sub>2a</sub>-, 18 Patienten (29,5%) einen N<sub>2b</sub>-, 17 Patienten (27,8%) einen N<sub>2c</sub>-, 2 Patienten (3,3%) einen N<sub>3</sub>- und 3 Patienten (4,9%) einen N<sub>x</sub>-Lymphknotenbefall (s. Abb. 5).

### N-Stadien

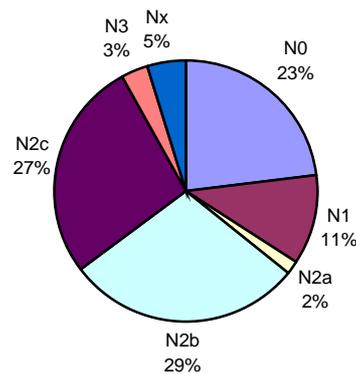


Abb. 5: Verteilung der N-Stadien

Histologisch hatten 4 Patienten (6,6%) ein G1-, 36 Patienten (59%) ein G2-, 19 Patienten (31,1%) ein G3- und ein Patient (1,6%) ein G4-Plattenepithelkarzinom. Bei einem Patienten (1,6%) lag kein Grading vor (s. Abb. 6).

### Histologisches Grading

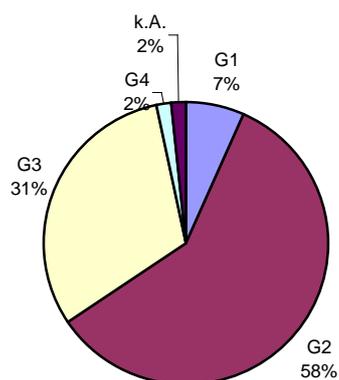


Abb. 6: Verteilung der Gradings

Die Lokalisation, die TNM Klassifikation und das Stadium für die einzelnen Patienten kann man folgender Tabelle entnehmen.

Patient	Lokalisation	TN	Stadium	Patient	Lokalisation	TN	Stadium
1	Mundhöhle	cT4cN2b	IVa	32	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa
2	Mundhöhle	cT1cN0	I	33	Oropharynx	pT1cN2a	IVa
3	Oropharynx	cT4cN2b	IVa	34	Mundhöhle	rcT2N0	II
4	Hypopharynx	cT4cN2b	IVa	35	Mundhöhle	cT4cN2b	IVa
5	Hypopharynx	rcT2N2b	IVa	36	Mundhöhle	cT4bN2c	IVa
6	Hypopharynx	cT3cN0	III	37	Mundhöhle	cT3cN1	III
7	Mundhöhle	cT4cN2b	IVa	38	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa
8	Mundhöhle	cT3cN2b	IVa	39	Oropharynx	cT3cN2b	IVa
9	Oropharynx	cT4cN2c	IVa	40	Oropharynx	cT4cN0	IVa
10	Hypopharynx	cT3cN2c	IVa	41	Mundhöhle	cT4cN2b	IVa
11	Mundhöhle	cT4cN0	IVa	42	Oropharynx	cT4cN2b	IVa
12	Oropharynx	cT3cN2b	IVa	43	Oropharynx	cT4cN2c	IVa
13	Mundhöhle	cT4cNX	IVa	44	Hypopharynx	cT2cN0	II
14	Oropharynx	cT4cN1	IVa	45	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa
15	Hypopharynx	cT4cN2b	IVa	46	Oropharynx	cT3cN2b	IVa
16	Hypopharynx	cT4cN2b	IVa	47	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa
17	Hypopharynx	cT3cN0	III	48	Mundhöhle	cT1cN1	III
18	Hypopharynx	cT4cN0	IVa	49	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa
19	Oropharynx	cT4cN1	IVa	50	Hypopharynx	cT4cN3	IVb
20	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa	51	Oropharynx	cT3cN0	III
21	Mundhöhle	cT4cN0	IVa	52	Oropharynx	cT3cN1	III
22	Hypopharynx	cT4cN2b	IVa	53	Hypopharynx	cT3cN0	III
23	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa	54	Oropharynx	cT3cN2b	IVa
24	Oropharynx	cT4cN2c	IVa	55	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa
25	Hypopharynx	cT3cN2c	IVa	56	Oropharynx	cT3cN0	III
26	Oropharynx	cT3cN2c	IVa	57	Mundhöhle	cT3cN2c	IVa
27	Mundhöhle	cT3cN1	III	58	Mundhöhle	cT2cNX	II
28	Mundhöhle	cT4cNX	IVa	59	Oropharynx	cT4cN3	IVb
29	Oropharynx	cT3cN2b	IVa	60	Mundhöhle	cT3cN0	III
30	Mundhöhle	cT4cN2c	IVa	61	Oropharynx	cT3cN2b	IVa
31	Oropharynx	cT4cN0	IVa				

Tab. 2: Verteilung der Tumorstadien für die einzelnen Patienten.

### 3.8. Prätherapeutisches Procedere

Die Diagnose des Tumors wurde durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte oder Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen gestellt und mit einer Biopsie histologisch gesichert. Ein initiales Staging der cervicalen Lymphbahnen erfolgte durch Sonographie. Der erhobene Spiegelbefund ggf. inklusive einer Panendoskopie wurde in die Therapieplanung miteinbezogen.

Anschließend kamen bildgebende Verfahren der Kopf-Hals-Region (Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie) zur Diagnostik und zur Therapieplanung zum Einsatz. Vor Therapiebeginn wurde das Vorliegen von Organmetastasen mittels konventioneller Röntgenuntersuchung des Thorax (ggf. CT-Thorax), Abdomensonographie und

Skelettszintigraphie ausgeschlossen; hämatologische und serologische Untersuchungen wurden zur Überprüfung der Therapierbarkeit durchgeführt (kleines Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, LDH, CRP).

Der Status von Mundschleimhäuten, Speicheldrüsen, Kehlkopffunktion, Geschmack, Geruch, Gehör und der Haut im Bestrahlungsfeld sowie der Allgemeinzustand, der Appetit, das Gewicht und die Temperatur der Patienten wurden vor der Therapie untersucht bzw. anamnestisch erhoben und mittels eines CTC-Bogens dokumentiert, damit ein Vergleich mit dem posttherapeutischen Status möglich war (s. Anhang 1).

Eine Überprüfung des Zahnapparates und eine eventuell erforderliche Zahnsanierung wurden prätherapeutisch durch Kieferchirurgen im Klinikum durchgeführt. Die Zahnsanierung musste spätestens 14 Tage vor Therapiebeginn abgeschlossen sein.

Patienten, die über einen Gewichtsverlust größer als 5% innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Radiotherapie berichteten und/oder ausgeprägte akute Schluckstörungen hatten, wurden mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) versorgt.

Wurde dies von ihnen abgelehnt, wurde stattdessen ein venöses Port-System installiert, um eine ausreichende parenterale Ernährung zu gewährleisten.

Alle Patienten wurden über die Therapie sowie alternative Behandlungsmethoden aufgeklärt. Risiken und Nebenwirkungen der Strahlentherapie und der Chemotherapie wurden aufgelistet. Die Patienten unterschrieben eine Einverständniserklärung für die Therapie.

Zur Klassifizierung der Tumore wurden das TNM System und die Stadieneinteilung nach UICC 1997 angewendet.

### 3.9. Untersuchungen während der Therapie

Alle Patienten wurden in wöchentlichen Abständen hinsichtlich akuter Therapienebenwirkungen befragt und untersucht. Dabei wurden folgende Parameter erfasst: Allgemeinzustand, Appetit, Gewicht, Temperatur, Hautstatus, Schleimhautstatus, Speicheldrüsenfunktion (Xerostomie), Stimme, Geschmack, Gehör, Geruch. Zur Quantifizierung wurden die 4 Grade der CTC-Skala zur akuten Therapietoxizität angewendet (s. Anhang 1).

Regelmäßige Laborkontrollen wurde veranlasst, um Therapietoxizitäten früh zu erfassen und behandeln zu können. Zur Klassifizierung der hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) wurde die WHO-Skala (s. Anhang 2) angewendet. Bei den aufgelisteten Werten handelt es sich um Untersuchungsergebnisse des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar München, die regelmäßig während der Therapie erhoben wurden.

Am Ende der Therapie erfolgte eine konsiliarische Stellungnahme von Hals-Nasen-Ohrenärzten oder Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen des Klinikums zum Remissionsstatus.

### 3.10. Posttherapeutisches Procedere

Zur Überprüfung der Behandlungsergebnisse und zur Erfassung von Spätnebenwirkungen wurden nach Ende der Therapie Kontrolluntersuchungen von Radioonkologen, Hals-Nasen-Ohrenärzten oder Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen vorgenommen. Die erste Nachuntersuchung fand 6 Wochen nach Therapieende statt.

Weitere Untersuchungen waren 3, 6, 12, 18, 24, 36 Monate nach Therapieende geplant.

Vor jeder Nachsorgeuntersuchung erfolgte eine endoskopische Kontrolle der Patienten durch Hals-Nasen-Ohrenärzten oder eine Spiegeluntersuchung durch Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen. 3 bis 6 Monate nach Ende der Therapie wurde eine CT oder MRT Untersuchung

der Kopf-Hals-Region zur Beurteilung der Tumorremission durchgeführt. Weitere bildgebende Untersuchungen erfolgten je nach Remissionsstatus. Bei Vorliegen von Resttumorgewebe oder Rezidivtumor wurden interdisziplinär über die weitere Behandlung entschieden. Eine Salvage-Operation im Falle verbliebener tumorbefallener cervicaler Lymphknotenresten wurde angestrebt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1.1. Therapieverlauf: Strahlentherapie

54 Patienten (89%) haben die Strahlentherapie laut Protokoll bis zu einer Gesamtdosis von 69,6Gy erhalten.

3 Patienten (5%) hatten am Ende der Therapie eine höhere kumulative Gesamtdosis; der maximale Wert lag bei 75,6Gy.

Die Behandlung musste bei 4 Patienten (7%) vorzeitig abgebrochen werden, so dass bei diesen Patienten eine niedrigere Dosis appliziert wurde (55,2 Gy; 59,7 Gy; 61,5 Gy; 63,6 Gy).

Grund für den vorzeitigen Abschluss war die akute Toxizität bei 2 Patienten; ein weiterer Abbruch erfolgte auf ausdrücklichen Patientenwunsch; eine Patientin ist vor dem Erreichen der angestrebten Dosis an einem Zweitmalignom (Bronchialkarzinom) verstorben.

Die Verteilung der Gesamttherapiezeit kann man aus folgender Abbildung entnehmen.

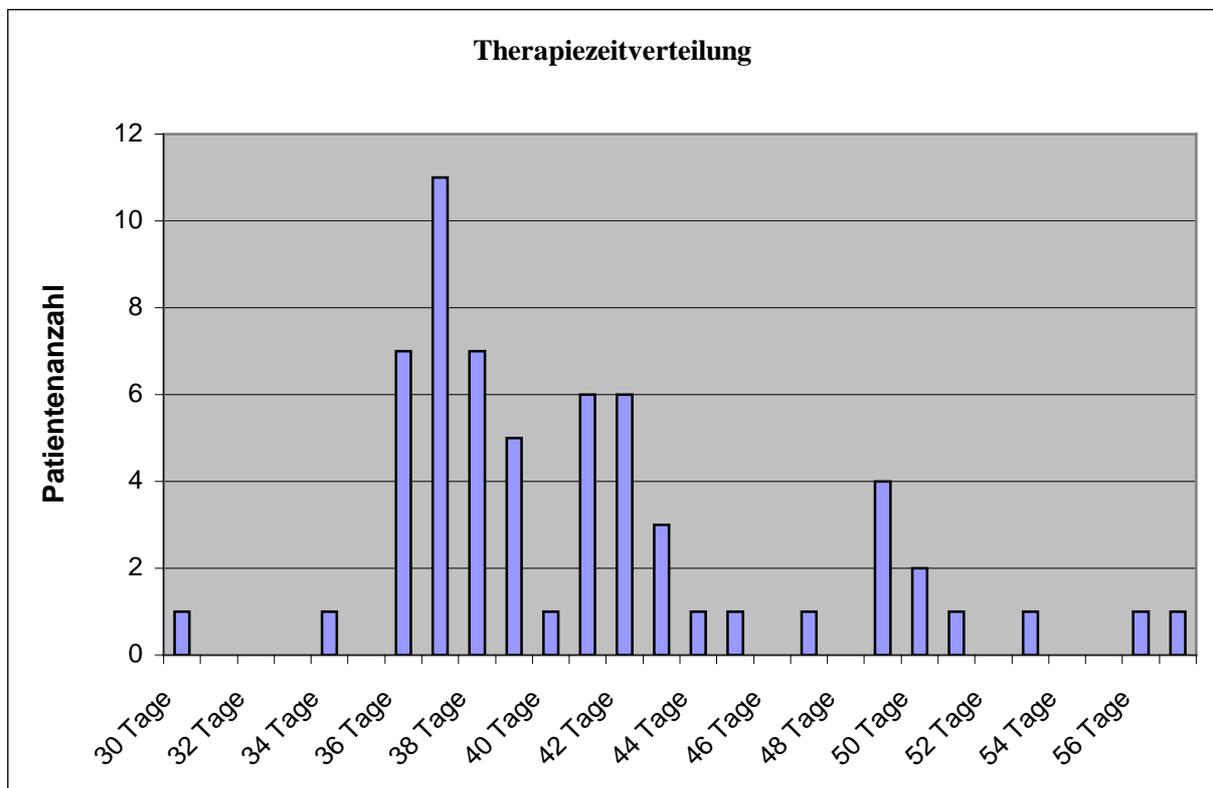


Abb. 7: Verteilung der Therapiedauer der einzelnen Patienten in Tagen.

Für Verlängerungen der Gesamttherapiezeit gab es mehrere Gründe:

Wegen starker akuter Schleimhauttoxizität (CTC °III) wurden Therapiepausen bei 13 Patienten (21%) eingelegt. Diese Pausen betragen 3 bis 10 Werktagen, der Mittelwert lag bei 7 Tagen.

Um eine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit so kurz wie möglich zu halten wurden die Patienten bei technischen Störungen oder Feiertagen an einem Wochenendtag oder mit einer zweiten täglichen Fraktion während der nicht akzelerierten Therapiephase behandelt.

Weiterhin wurde bei Applikation der ersten Fraktion an einem Donnerstag oder Freitag das Therapieende zwangsläufig um 2 Tage (ein Wochenende) nach hinten verschoben.

Bei Einhaltung des Therapieschemas sollte die Behandlung 37 Tage (39 Tage bei Beginn an einem Donnerstag oder Freitag) dauern, inklusive Wochenendtagen. Der Medianwert der tatsächlichen Therapiezeit lag bei 41 Tagen.

36 Patienten (59%) konnten die Behandlung nach maximal 41 Tage komplett abschließen und die angestrebte Dosis von mindestens 69,6 Gy erreichen.

#### 4.1.2. Therapieverlauf: Chemotherapie

Von den 47 Patienten, die eine simultane Radiochemotherapie erhielten, wurden nach dem vorgesehenem Schema 39 Patienten (83%) behandelt.

Ein Patient erhielt darüber hinaus einen zusätzlichen 3. Mitomycin C Zyklus. Bei den restlichen 8 Patienten wurden entweder wegen hämatologischer Nebenwirkungen die Dosierung der Chemotherapie modifiziert oder ein alternatives Chemotherapieschema angewendet.

So wurde bei 3 Patienten auf die Applikation eines zweiten Mitomycin C Zyklus wegen Leukopenie verzichtet.

Der Zustand einer weiteren Patientin hatte sich vor Applikation des zweiten Chemotherapiezyklus massiv verschlechtert; kurz nach Abbruch der Therapie ist die Patientin an einem Zweitmalignom (Brochialkarzinom) verstorben.

Ein weiterer Patient erhielt nur 2 Zyklen Mitomycin C. Die Anwendung von 5FU wurde wegen der kardialen Vorgeschichte unterlassen.

Bei 3 Patienten wurde bei extensivem supraklavikulärem Lymphknotenbefall das Risiko für eine systemische Metastasierung hoch eingestuft. Diese Patienten erhielten daraufhin eine simultane Radiochemotherapie mit Applikation von 2 Zyklen 5FU und Cisplatin, in der Absicht, vorliegende Mikrometastasen effektiver einzudämmen.

14 Patienten (17%) erhielten eine alleinige Strahlentherapie, davon erhielten 2 Patienten mit einem frühen (T1N1 bzw. T1N0) Tumorstadium keine Chemotherapie. Bei 6 Patienten konnte wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes und internistischer Vorerkrankungen (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose) keine Chemotherapie appliziert werden.

3 Patienten lehnten eine Chemotherapie ab und 3 weitere Patienten konnten aufgrund fehlender Compliance nicht systemisch behandelt werden.

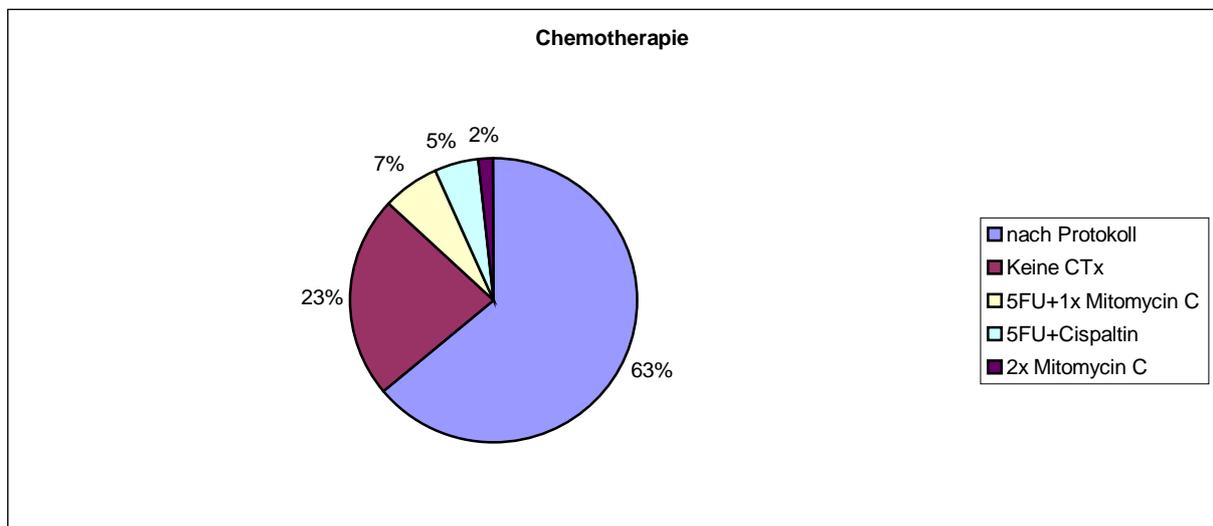


Abb. 8: Verteilung der systemischen Chemotherapie.

## 4.2. Therapieergebnisse

### 4.2.1. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit aller Patienten variierte zwischen 13 und 1036 Tagen nach Ende der Therapie. Der Mittelwert lag bei 406 Tagen (13,5 Monaten), der Medianwert bei 360 Tagen (12 Monaten).

Die Nachbeobachtungszeit der 27 Patienten, die zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit lebten, variierte zwischen 134 und 1036 Tagen. Der Mittelwert betrug 586 Tage (19,5 Monate), der Medianwert 589 Tage (19,6 Monate).

### 4.2.2. Remissionsstatus

Insgesamt erreichten 32 Patienten (52%) eine komplette und 16 Patienten (26%) eine partielle lokale und lokoregionäre Remission nach Ende der Radio(chemo)therapie. Ein fehlendes Ansprechen des Tumors auf die Behandlung fand sich bei 9 Patienten (15%). Bei 4 Patienten (7%) konnte keine Erhebung des Remissionsstatus erfolgen, da die Patienten vor der ersten Nachsorgeuntersuchung verstarben.

Von den 32 Patienten, die initial eine komplette Remission erreichten, entwickelten 3 (9%) Fernmetastasen bei lokaler und lokoregionärer Remission.

7 Patienten (22%) entwickelten einen Rezidivtumor nach kompletter Remission. Einer dieser sieben Patienten wurden additiv mittels Strahlentherapie behandelt und konnte wieder eine komplette Remission erreichen. Im weiteren Krankheitsverlauf bildeten sich bei 2 der 7 Patienten Organmetastasen.

Von den 16 Patienten, die initial eine partielle Remission erreichten, entwickelten 12 (75%) einen Tumorprogress. Im weiteren Krankheitsverlauf traten bei 3 der 12 Patienten Organmetastasen auf.

Einer der 9 Patienten ohne Tumorremission entwickelte im weiteren Krankheitsverlauf Organmetastasen.

### 4.2.3. Rezidivtumore, progrediente Tumore und Residualtumore

Nach Erreichen einer kompletten Remission entwickelten 4 Patienten ein lokales Rezidiv, 1 Patient ein lokoregionäres Rezidiv und bei 2 Patienten trat ein kombiniertes lokales und lokoregionäres Rezidiv auf (s. Abb 17).

Nach Erreichen einer partiellen Remission zeigten 6 Patienten einen lokalen Progress, 2 Patienten einen lokoregionären Progress und bei 4 Patienten trat ein kombinierter lokaler und lokoregionärer Progress auf (s. Abb 18).

Eine fehlendes Ansprechen auf die Therapie zeigt sich bei insgesamt 9 Patienten. 7 Patienten hatten einen lokalen Residualtumor und bei einem Patienten zeigte sich lokal und lokoregionär keine Tumorregression nach Ende der Therapie. Eine Patientin mit einem lokoregionären Residualtumor erreichte nach einer Neck Dissection eine komplette Remission (s. Abb 19).

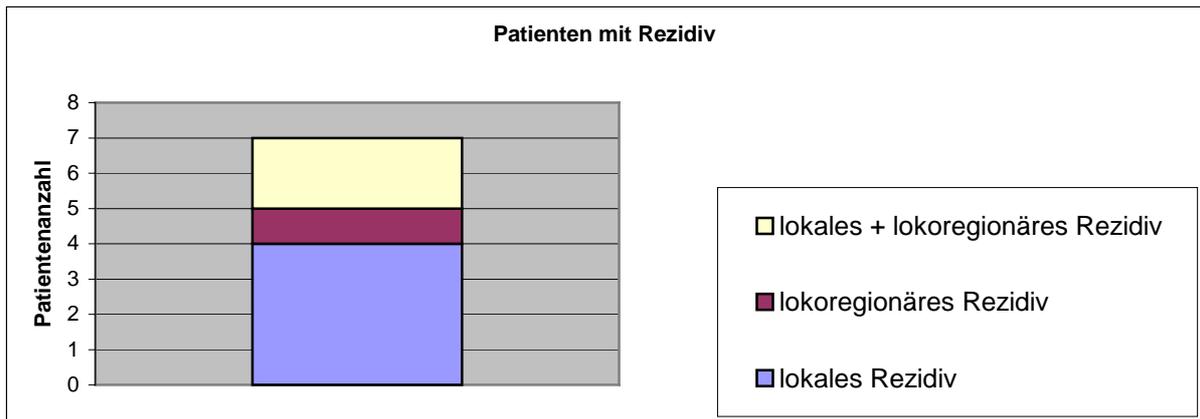


Abb. 9: Verteilung der Rezidivlokalisationen.

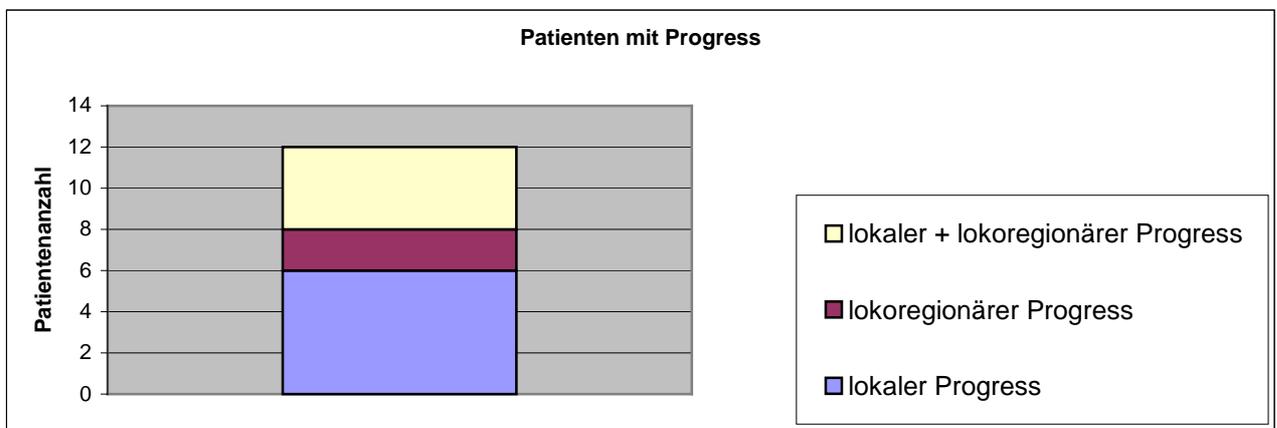


Abb. 10: Verteilung der Progresslokalisationen.

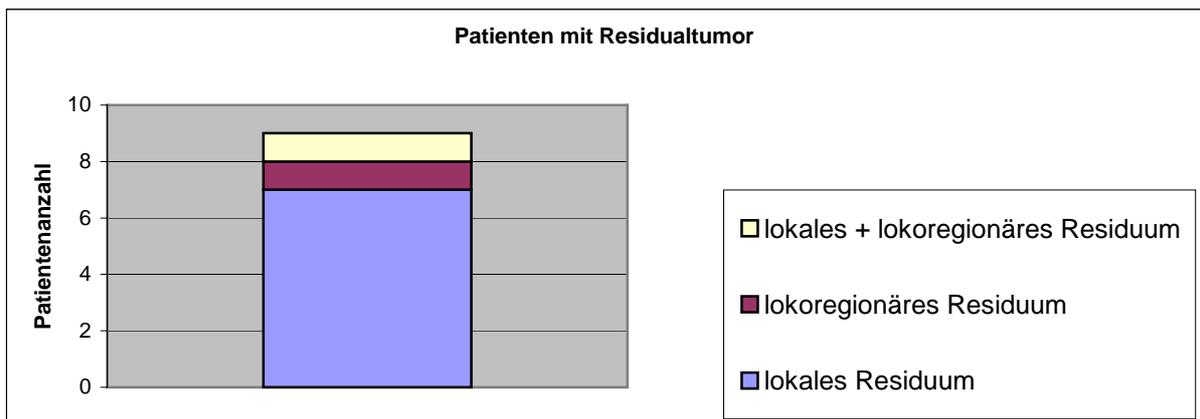


Abb. 11: Verteilung der Lokalisationen der Residualtumoren

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder eines Progresses betrug 158,5 Tage, der Medianwert lag bei 141,5 Tagen.

Das lokale und lokoregionäre rezidivfreie Überleben lag bei 54% nach 12 Monaten und 44% nach 24 Monaten.

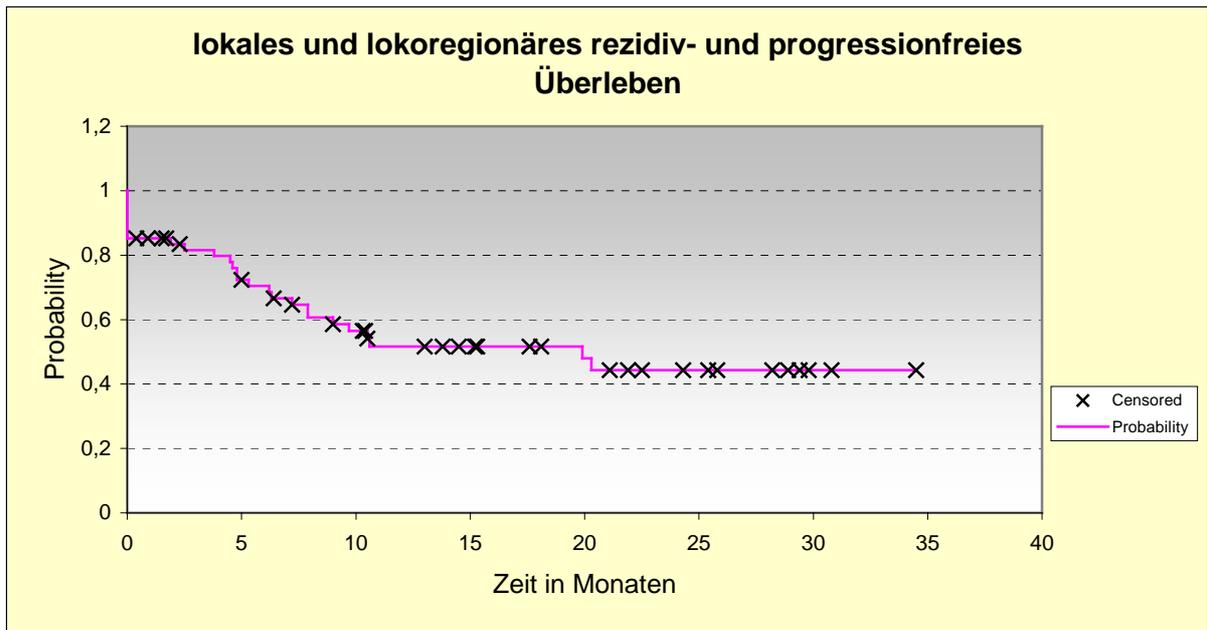


Abb. 12: Kaplan Meier Kurve zum lokalen und lokoregionären rezidivfreien Überleben.

Drei Fälle von Fistelbildungen wurde bei Patienten mit progredienten Tumoren beobachtet.

#### 4.2.4. Organmetastasen

Organmetastasen traten bei 9 Patienten (15%) nach Ende der Therapie auf. 3 Patienten hatten pulmonale Filiae, 2 pulmonale und ossäre Filiae. Jeweils ein Patient litt unter einer hepatischen, ossären bzw. mediastinalen Metastasierung und bei 2 Patienten traten multiple Metastasen auf.

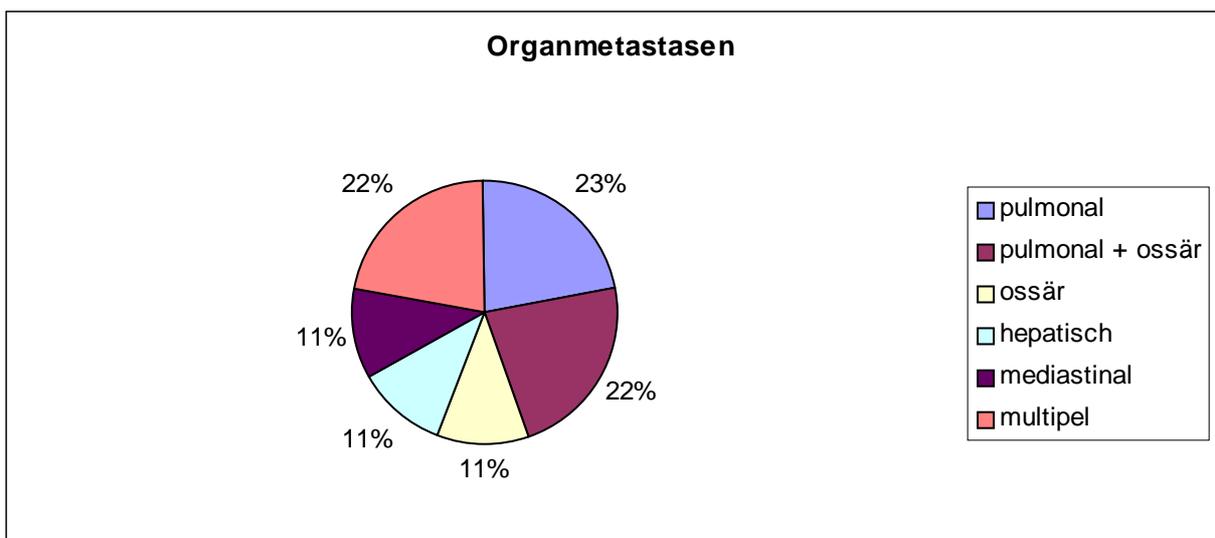


Abb. 13: Verteilung der Metastasenlokalisationen.

Organmetastasen traten mit einer Latenzzeit zwischen 171 und 681 Tagen nach Therapie auf. Der Mittelwert lag bei 286 Tagen, der Medianwert bei 238 Tagen. 8 der 9 Patienten mit Metastasen lebten noch zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit.

#### 4.2.5. Weitere Therapie

Eine weitere Therapie fand bei 19 Patienten im Falle eines Rezidivs oder eines Progresses statt. 15 Patienten (79%) erhielten eine systemische Chemotherapie. Bei 2 Patienten (10%) wurde Resttumorgewebe operativ entfernt. Ein Patient (5%) wurde bestrahlt und ein weiterer (5%) operiert und chemotherapiert.

Organmetastasen wurden bei 7 der 9 Patienten (78%) behandelt. 5 Patienten (71%) erhielten eine systemische Chemotherapie und jeweils ein Patient (14%) wurde strahlentherapiert bzw. strahlentherapiert und chemotherapiert.

Für die palliative systemische Chemotherapie wurden Schemata mit den Substanzen 5FU, Cisplatin, Taxane oder Methotrexat angewendet.

#### 4.2.6. Todesursachen

5 der insgesamt 34 Todesfälle (14,7%) ereigneten sich in einem Zeitraum von 3 Monaten nach Therapieende. Eine Patientin verstarb an einem zuvor nicht diagnostiziertem Adenokarzinom der Lunge, ein Patient erlag einer Lungenembolie und drei Patienten verstarben im Rahmen akuter Infektionen. Bei diesen drei Patienten lag keine auffällige Leukopenie zum Zeitpunkt der Entlassung vor. Der Mittelwert dieser Todesfälle lag bei 45,8 Tagen, der Median bei 50 Tagen nach Ende der Therapie. Bei diesen 5 Patienten ist auch aufgrund des verminderten Allgemeinzustandes und des frühzeitigen Todes keine Einschätzung der lokoregionären Remission möglich gewesen.

29 Todesfälle ereigneten sich später als 3 Monate nach Ende der Radio(chemo)therapie. Die häufigste Ursache war das lokale Tumorwachstum, gefolgt von Organmetastasen. Zweitumore und regionäres Tumorwachstum spielten eine untergeordnete Rolle. 2 Patienten verstarben an Ursachen, die mit ihrer Tumorerkrankung nicht in Verbindung standen (Herzinsuffizienz, Hirninfarkt) und waren bis zu ihrem Tod tumorfrei.

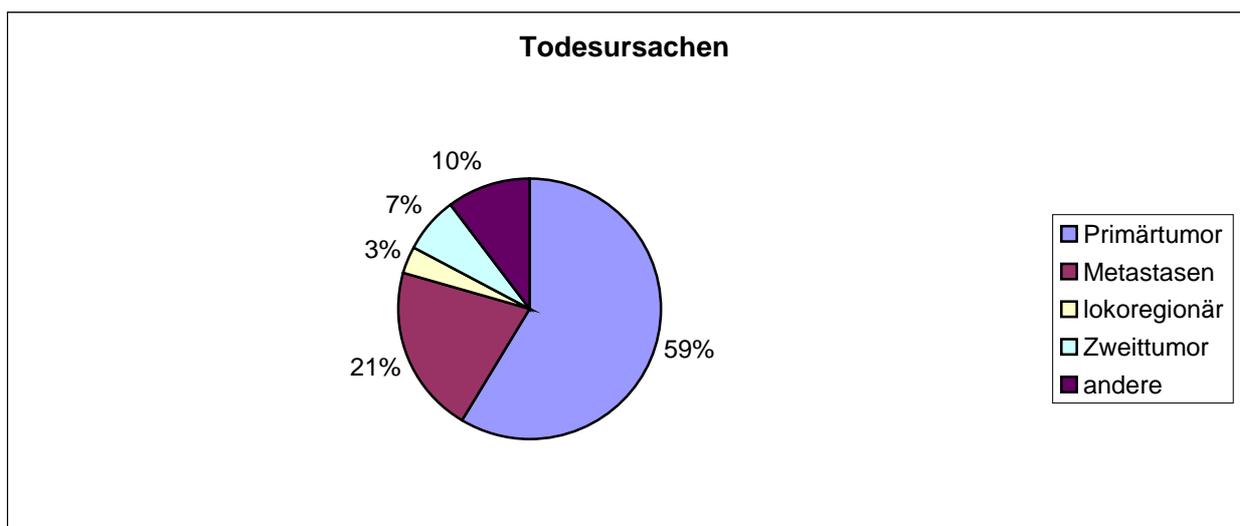


Abb. 14: Verteilung der Todesursachen.

Das Gesamtüberleben lag bei 61% nach 12 Monaten und 39% nach 24 Monaten.

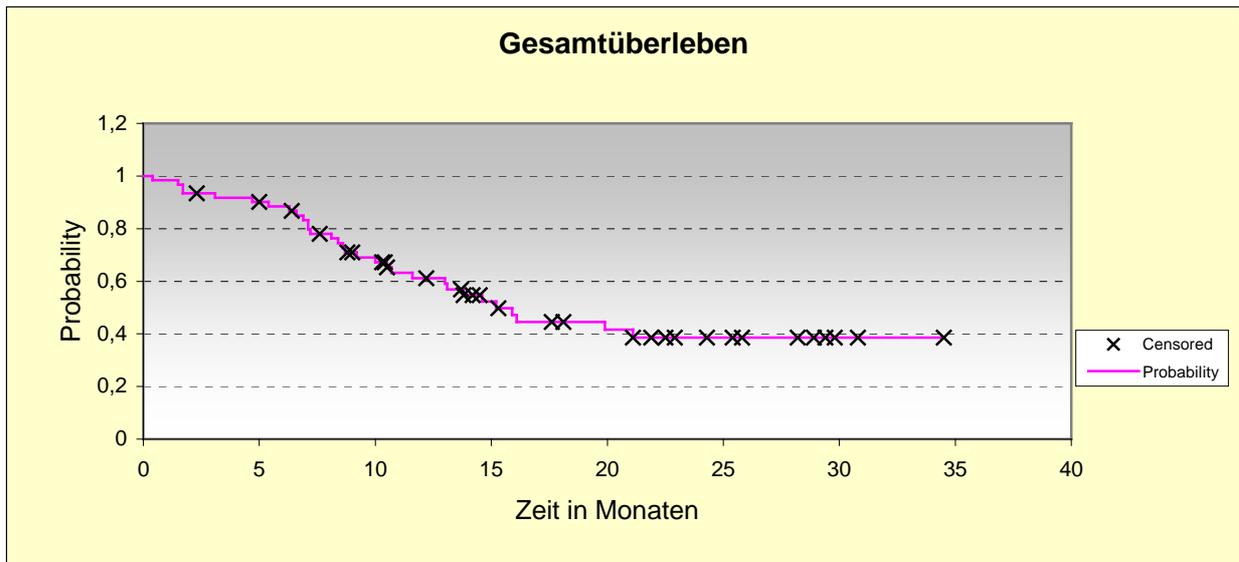


Abb. 15: Kaplan Meier Kurve zum Gesamtüberleben in Monaten.

### 4.3. Akute Nebenwirkungen

#### 4.3.1. Allgemeinzustand und Gewicht

Eine Einschränkung des Allgemeinzustandes (AZ-Einschränkung) von Grad 2 und höher fand sich bei jeweils über 50% und 60% der behandelten Patienten in den Therapiewochen 5 und 6, während am Anfang der Therapie 20% der Patienten unter einer AZ-Einschränkung °II litten.

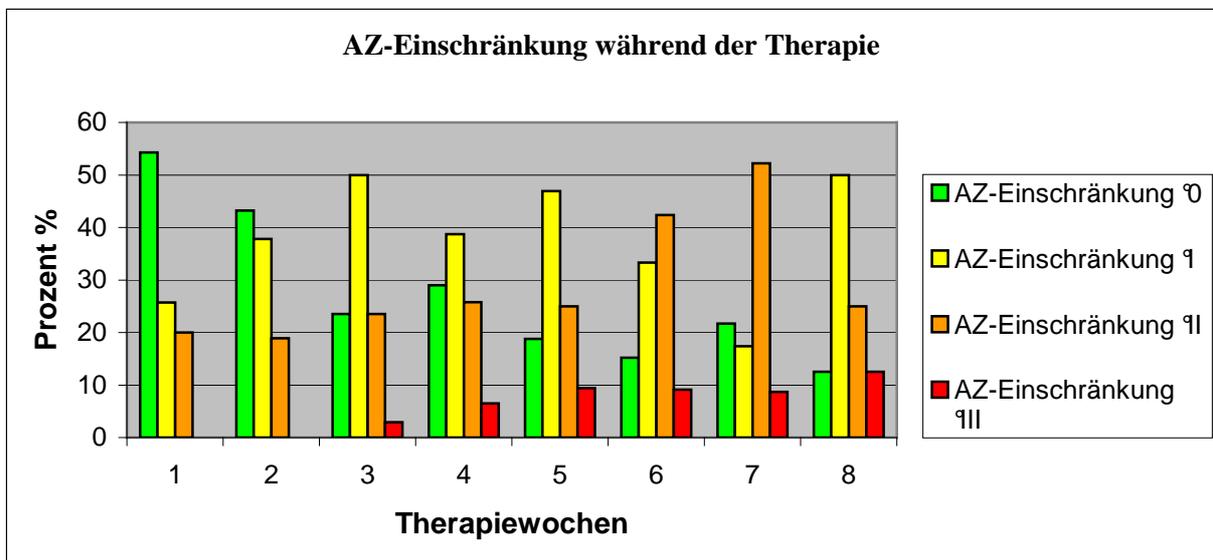


Abb. 16: Verteilung der Einschränkung des Allgemeinzustandes über die jeweiligen Therapiewochen.

Es kam zu Gewichtsveränderungen zwischen -14 kg und +2 kg während der Therapie. Das Gewicht der Patienten verringerte sich im Schnitt um 4,12kg (Mittelwert) bzw. 4kg (Medianwert).

#### 4.3.2. Hautreaktionen und Mucositis

Feuchte Epitheliolysen (°III Hautreaktionen) fanden sich bei über 30% der Patienten in den letzten 2 Therapiewochen (Therapiewoche 5 und 6) (s. Abb 10). Eine akute konfluidierende Mucositis °III fand sich mit zunehmender Häufigkeit in den Therapiewochen 3 bis 6. In der letzten Therapiewoche hatten mehr als 70% der Patienten eine Mucositis °III. Eine Mucositis °IV mit Schleimhautnekrosen trat nicht auf (s. Abb. 11).

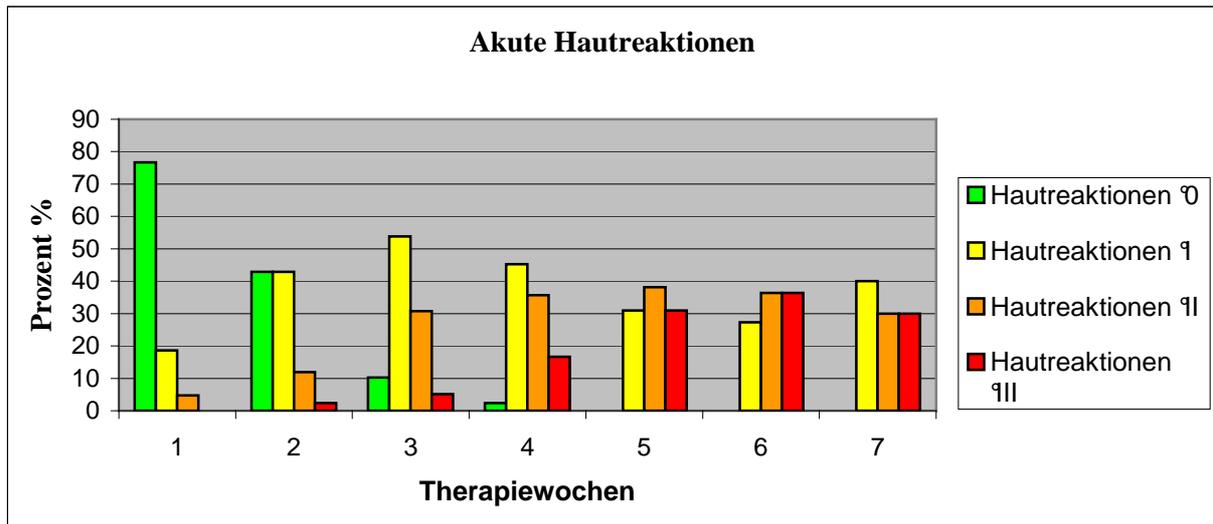


Abb. 17: Verteilung der akuten Hautreaktionen über die jeweiligen Therapiewochen.

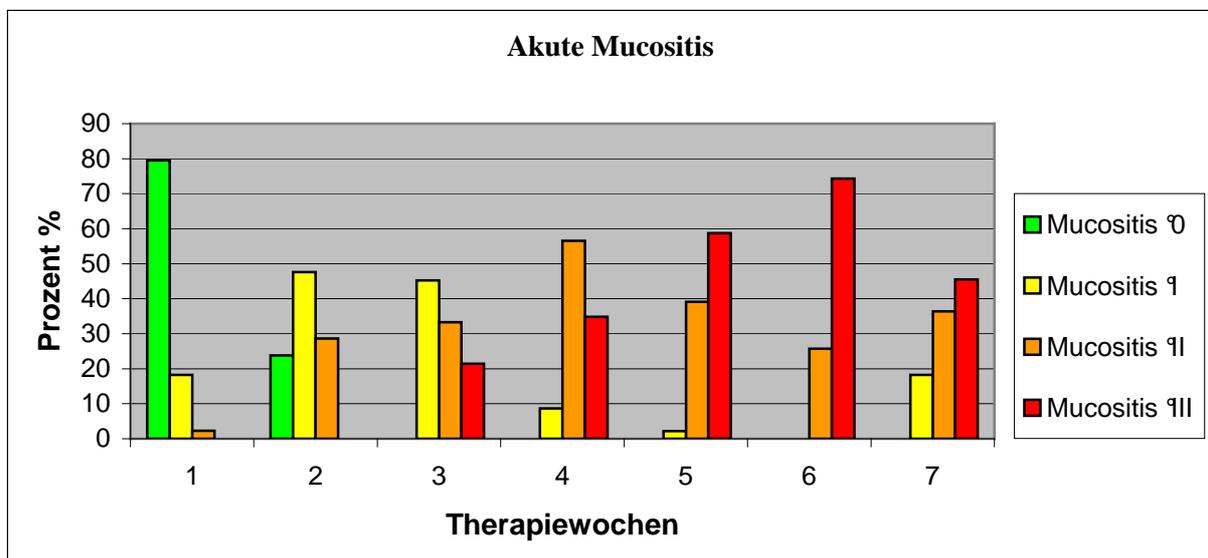


Abb. 18: Verteilung der akuten Mucositis über die jeweiligen Therapiewochen.

#### 4.3.3. Xerostomie und Geschmacksempfindung

Xerostomie und Geschmacksempfindungen wurden über den CTC-Fragebogen erhoben. Ein kontinuierlicher Anstieg des Grades der akuten Nebenwirkungen ist von den Therapiewochen 1 bis 6 zu sehen, wobei vor allem in den letzten zwei Therapiewochen (5. und 6. Woche) akute °III Nebenwirkungen auftreten. Eine Chronifizierung dieser akuten Therapienebenwirkungen wurde beobachtet, d.h. dass über 50% aller Patienten im ersten Jahr

nach Therapieabschluss noch über Xerostomie und Geschmacksstörungen °II und °III geklagt haben.

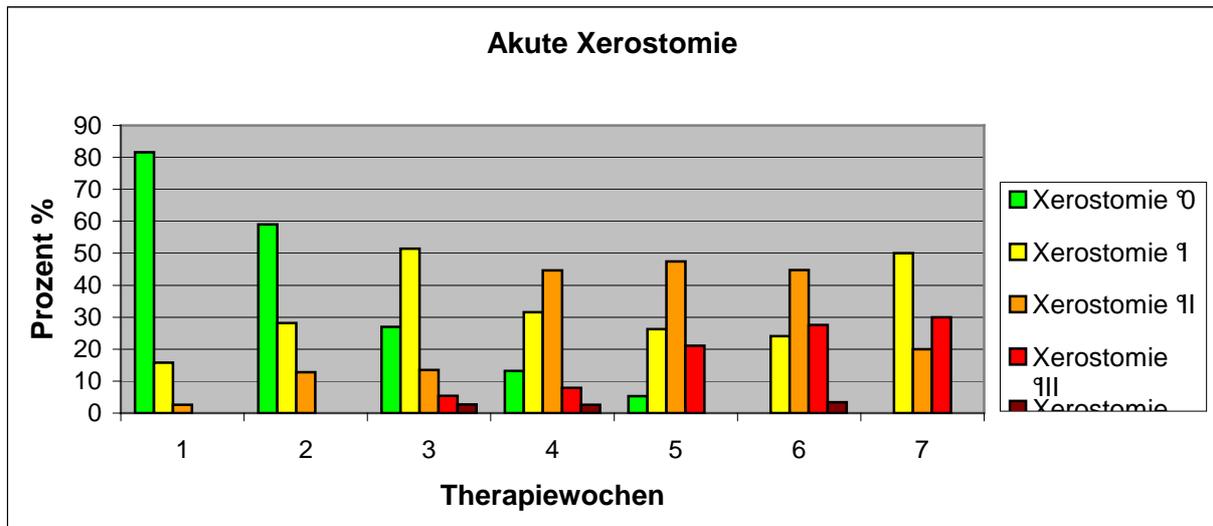


Abb. 19: Verteilung der akuten Xerostomie über die jeweiligen Therapiewochen.

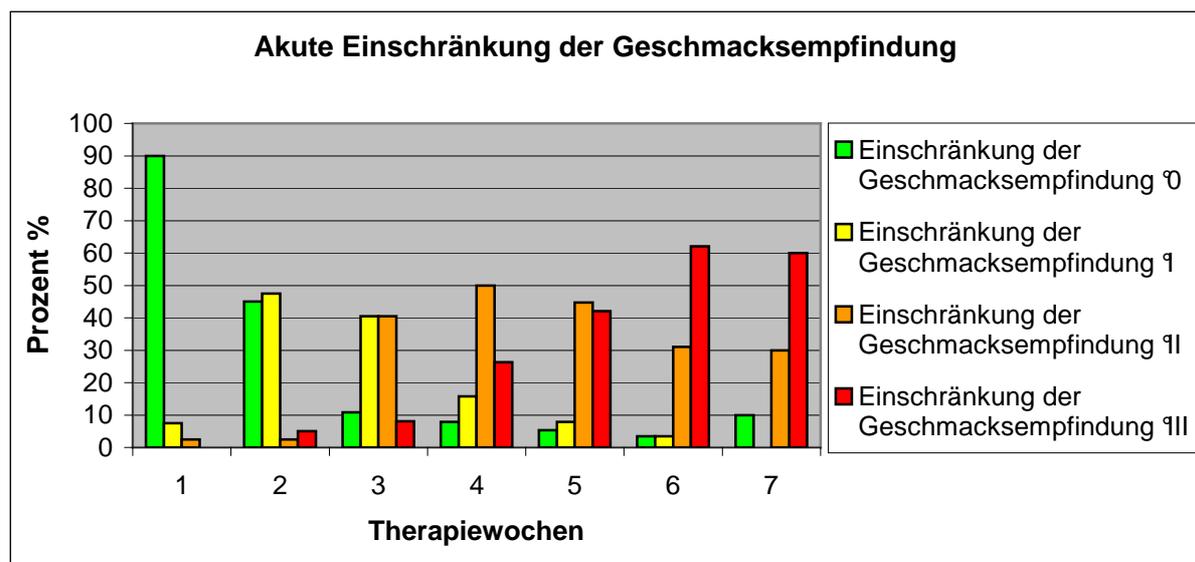


Abb. 20: Verteilung der Geschmackseinschränkung über die jeweiligen Therapiewochen.

Die Daten zur akuten Mucositis, Hautreaktionen, Xerostomie und Geschmacksempfindung in der 7. Woche beinhalten auch die Angaben von 10 Patienten (16%), die sich noch zum Zeitpunkt der Erhebung dieser Information unter Therapie befanden. Die übrigen Patienten hatten zu dem Zeitpunkt die Therapie planmäßig bereits abgeschlossen.

#### 4.3.4. Hämatologische Nebenwirkungen

Drei Patienten hatten vor Beginn der Therapie einen verminderten Hämoglobinspiegel im Blut (Hb<11g/dl). Ein Patient litt unter einer Anämie °I und zwei unter einer Anämie °II. Die Werte der restlichen Patienten lagen im Normbereich.

44,4% der Patienten entwickelten eine Anämie im Laufe der Therapie.

71% davon entwickelten eine Anämie °I, 21% eine Anämie °II und 8% eine Anämie °III nach WHO.

Bei 2 Patienten (3,2%) sind Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten durchgeführt worden.

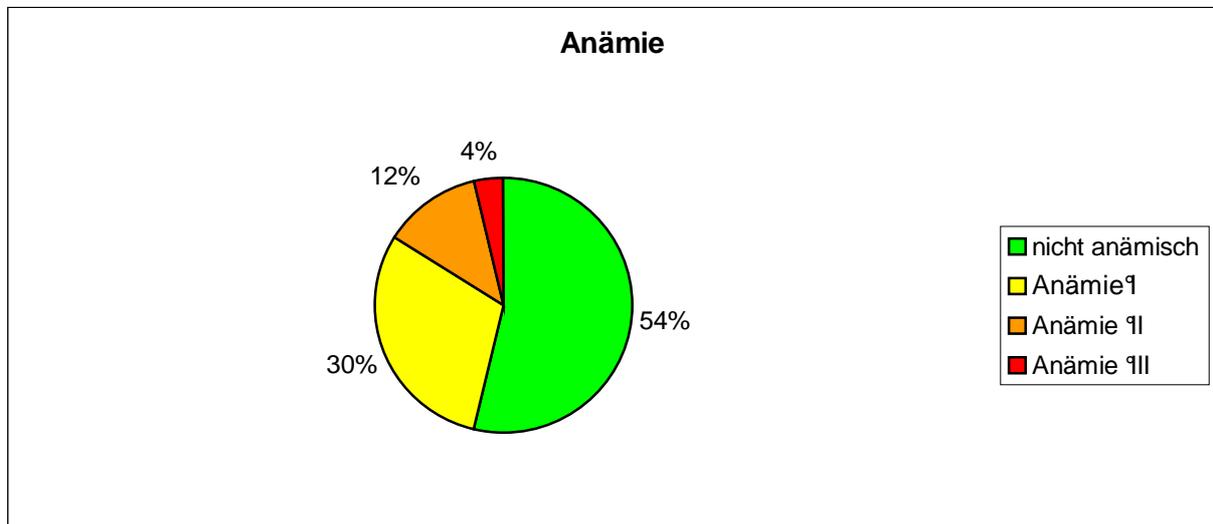


Abb. 21: Verteilung der Anämien unter Therapie.

Die Leukozytenwerte aller Patienten lagen vor Therapiebeginn im Normbereich (Leukozyten > 4.000/µl).

40,7% der Patienten entwickelten eine Leukopenie im Laufe der Therapie.

59% davon entwickelten eine Leukopenie °I, 27% eine Leukopenie °II und 14% eine Leukopenie °III.

Grad IV Leukopenien (<1.000/µl) und leukopenes Fieber traten nicht auf.

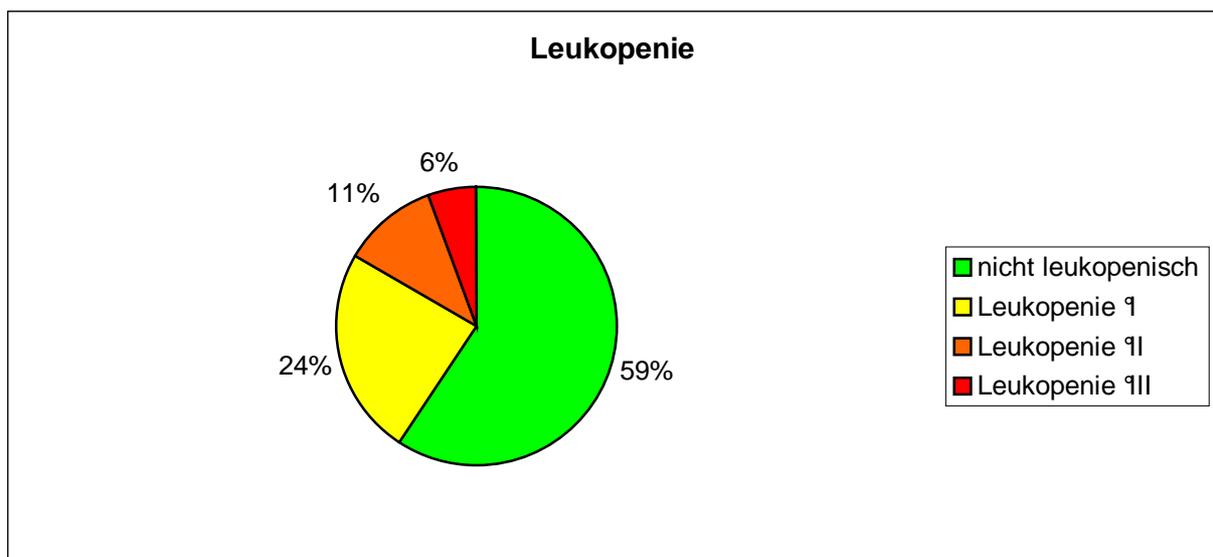


Abb. 22: Verteilung der Leukopenien unter Therapie.

Drei Patienten hatten vor Beginn der Therapie eine Thrombopenie (Thrombozyten < 140.000/µl).

22,2% der Patienten entwickelten eine Thrombopenie im Laufe der Therapie.

58% davon entwickelten eine Thrombopenie °I, 25% eine Thrombopenie °II und 17% eine Thrombopenie °III.

Grad IV Thrombopenien (<10.000/ $\mu$ l) traten nicht auf.

Transfusionen von Plättchenkonzentraten wurden bei keinem Patienten durchgeführt.

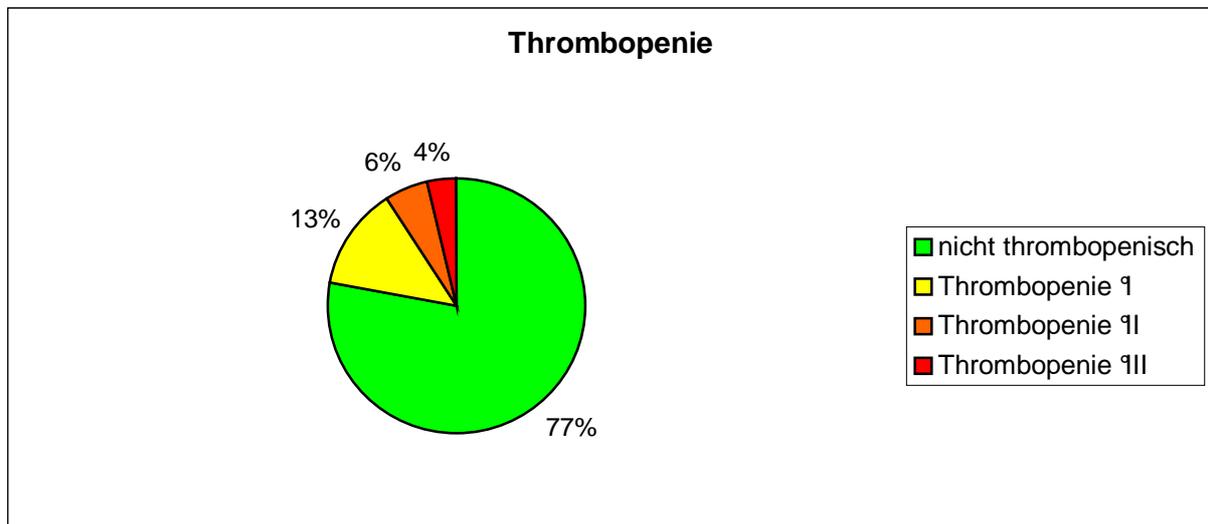


Abb. 23: Verteilung der Thrombopenien unter Therapie.

Bei acht Patienten ließen sich erhöhte Kreatininwerte im Serum nach Initiierung der Therapie nachweisen (Kreatinin>1,10 mg/dl).

Der Medianwert dieser 8 Kreatininwerte (maximal 1,9 mg/dl) lag bei 1,4875 mg/dl, der Mittelwert lag bei 1,45 mg/dl.

#### 4.4. Spätnebenwirkungen

Die wichtigsten Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie waren die persistierende Xerostomie und chronische Einschränkungen der Geschmacksempfindung. Etwas die Hälfte aller Patienten berichteten über eine °II Toxizität an Speicheldrüsen und Geschmacksorgan im ersten Jahr nach der Therapie. Insgesamt fand sich allerdings eine partielle Besserung der chronischen Xerostomie und chronischen Einschränkung der Geschmacksempfindung nach dem ersten posttherapeutischen Jahr mit einem Anteil an °I-Nebenwirkungen von über 50% unter allen berichteten Nebenwirkungen.

Chronische Xerostomien trat im Verlauf der Therapie bei allen Patienten auf, während ein geringer Prozentsatz von Patienten keine chronischen Geschmacksstörungen angab.

2 Fälle von großflächigen postradiogenen Schleimhautschädigungen sowie ein Fall von Haut-, Knochen- und Bindegewebsnekrose wurden registriert. Die 2 Patienten mit den großflächigen Schleimhautschädigungen wurden analgetisch versorgt. Der erste Patient verstarb an einem Tumorrezidiv, der Zweite lehnte chirurgisch wiederherstellende Maßnahmen ab. Eine plastische Deckung der Weichteildefekte des Patienten mit den ausgedehnten Radionekrosen wurde durch die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie-Klinik im Hause veranlasst. Eine weitere Patientin entwickelte eine gering symptomatische Osteonekrose des Unterkiefers, die mittels PET und CT gesichert wurde. Es wurden keine Maßnahmen ergriffen, da die Stabilität nicht gefährdet war und die Patientin im weiteren Verlauf an Organmetastasen verstarb.

Leichte chronische Schleimhautentzündungen machten sich bei den meisten Patienten in den ersten Monaten nach Therapie bemerkbar.

Postradiogene Strikturen oder Fistelbildungen traten nicht auf.

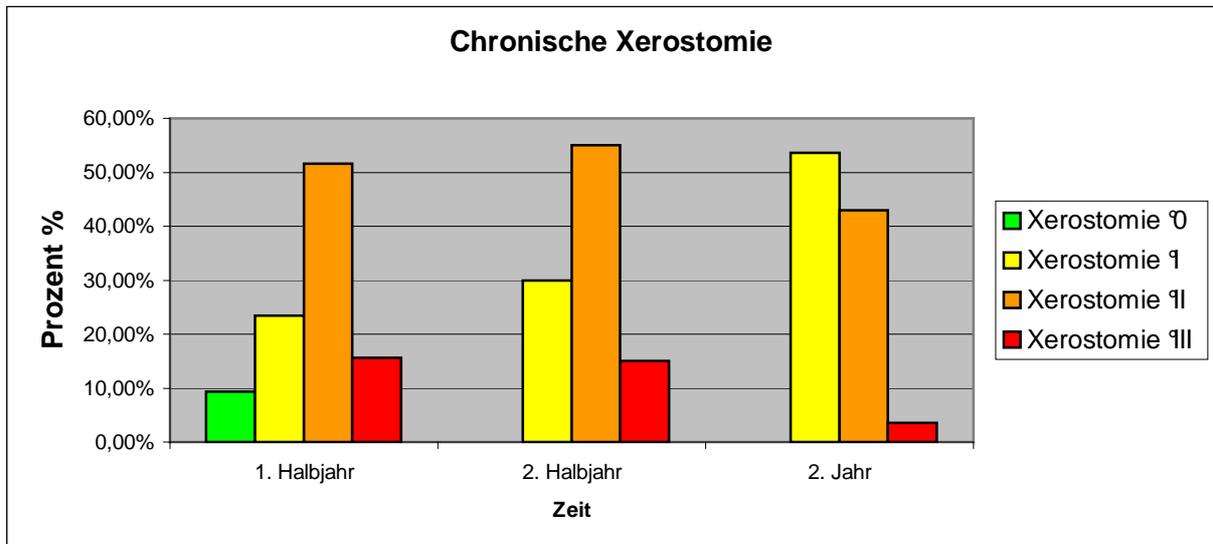


Abb. 24: Verteilung der chronischen Xerostomie nach Therapie

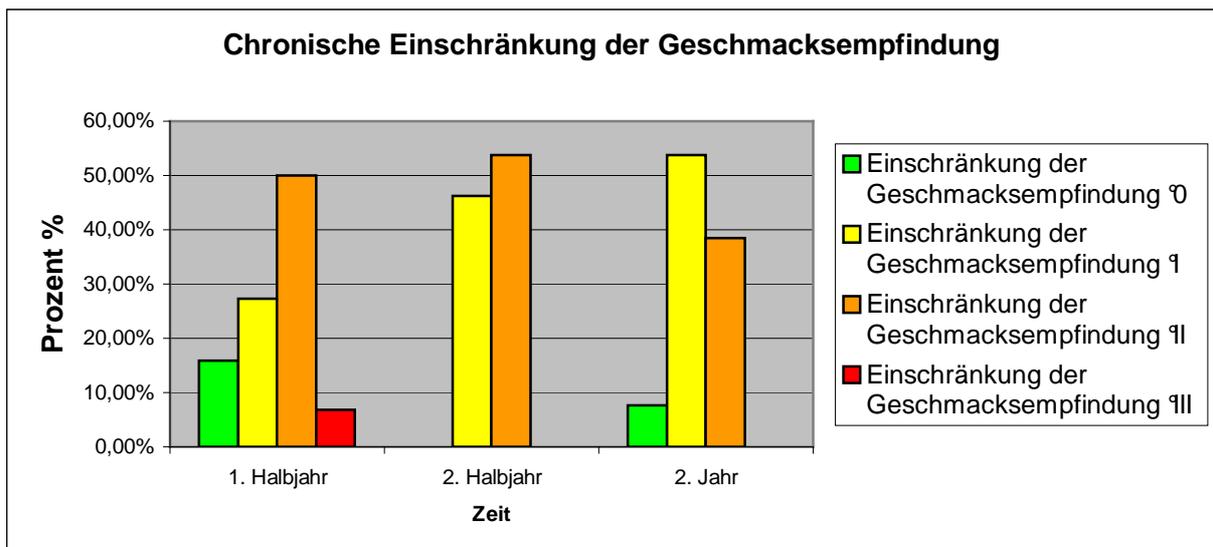


Abb. 25: Verteilung der chronischen Einschränkung der Geschmacksempfindung nach Therapie.

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemeines

Die kombinierte Radiochemotherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen ist zurzeit die am weitesten verbreitete Therapie, wenn die Resektion dieser Tumore mit beträchtlichen funktionellen Einbußen verbunden ist oder eine komplette Tumorentfernung unwahrscheinlich erscheint. Den heutigen Standard bildet die simultane, konventionell fraktionierte Radiochemotherapie mit Gesamtdosen von ca. 70 Gy appliziert innerhalb von 7 Wochen.

Das primäre Ziel einer solchen Therapie ist die lokale Tumorkontrolle, da der lokale/lokoregionäre Progress bei diesen Patienten weitgehend die Prognose bestimmt; Organmetastasen und Zweitmalignome manifestieren sich eher später sowie seltener und lassen sich durch die zurzeit verfügbaren Therapien kaum maßgeblich beeinflussen.

Dauerhafte lokale Kontrollraten werden mit dieser konservativen Therapie jedoch nur bei ca. 30% der Patienten erzielt, so dass seit längerer Zeit verschiedene Fraktionierungs- und intensiviertere Chemotherapieschemata untersucht wurden. Ihr Ziel ist die Verbesserung der lokoregionären Kontrollrate, um so ein besseres Gesamtüberleben zu erreichen.

Dieser Überlegung folgend setzten wir in unserer Klinik eine kombinierte Radiochemotherapie mit hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ein. Dieses Behandlungskonzept sollte einen kurativen Therapieansatz ohne wesentliche Einbußen an Lebensqualität oder Funktionalität bieten.

### 5.2. Fraktionierung

Unsere Erwartungen stützen sich auf strahlenbiologische Überlegungen, bei denen die Gesamtbehandlungsdauer als prognostischer Faktor bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Karzinomen eine wichtige Rolle spielt. Ab der 4. Behandlungswoche wird eine verstärkte Tumorrepopulierung beobachtet, für deren Aufhebung zusätzliche ca. 0,6Gy pro Tag erforderlich werden<sup>11,15</sup>. Ziel der Concomitant Boost Fraktionierung sollte es sein, diesen Effekt durch eine Steigerung der täglich applizierten Dosis und eine Verkürzung der gesamten Behandlungsdauer zu kompensieren. Um gleichzeitig eine Zunahme der Toxizität an spät reagierenden Geweben (Rückenmark, Bindegewebe, Knochen, u.a.) zu vermeiden, wurde ein hyperfraktioniertes Therapieschema ausgewählt<sup>6</sup>.

Die Behandlungszeit bei einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 70 Gy beträgt bei einer Fraktionsgröße von 2 Gy und 5 Bestrahlungen pro Woche im Idealfall 47 Tage. Die Akzelerierung durch Concomitant Boost konnte die Behandlungsdauer in unserer Patientenpopulation auf 41 Tage im Schnitt senken. Somit resultierte eine Verminderung der Behandlungszeit von 6 Tagen bei vergleichbarer Gesamtdosis.

Eine uruguayische retrospektive Studie<sup>10</sup> untersuchte die Ergebnisse von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, die mit einer definitiven hyperfraktionierten Radiotherapie behandelt wurden und zeigte signifikante Unterschiede in den lokalen Kontrollraten von Patienten mit unterschiedlicher Behandlungszeit. Eine Verlängerung der Therapiedauer über 39 Tage zur Applikation von durchschnittlich 68 Gy war nach Ansicht der Autoren allein verantwortlich für eine signifikant schlechtere lokale Kontrollrate nach 7 Jahren von 48% gegenüber 59% bei einer Therapiedauer bis zu 39 Tagen ( $p=0,02$ ).

Ein weiteres Akzelerierungsprotokoll, das die verkürzte Gesamtbehandlungsdauer für seinen Erfolg verantwortlich macht, ist CHART mit außerordentlich kurzen Therapiezeiten und

niedrigeren Gesamtdosen. Trotz einer Verminderung der Gesamtdosis von 70Gy auf 55,3Gy wurden durch die Anwendung eines sehr intensiv hyperfraktionierten Protokolls identische lokoregionäre Tumorkontrollraten von ca. 30% erreicht<sup>4</sup>. Diese Beobachtung belegt weiterhin die Notwendigkeit einer Erhöhung der Gesamtdosis bei längeren Therapiezeiten, bedingt durch die zunehmende Repopulierung. In diesem Fall könnte der Schlüssel zur Verbesserung der Kontrollraten in einer geringen Verlängerung der Therapiedauer bei gleichzeitiger Erhöhung der Gesamtdosis liegen. Die lokoregionäre Kontrollrate von ca. 30% in der CHART Studie ist allerdings niedrig, so dass das Schema in dieser Form nicht empfehlenswert ist.

Die Überlegenheit des Concomitant Boost Schemas im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung und zum Split Course Schema konnte in einer großen Studie der RTOG<sup>6</sup> belegt werden. CCB Bestrahlung und kontinuierliche hyperfraktionierte Strahlentherapie bilden somit einen derzeitigen Standard für die definitive alleinige Radiotherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen.

### 5.3. Chemotherapie

Eine große Metaanalyse von mehr als 1100 Patienten mit simultaner Radiochemotherapie<sup>12</sup> wies einen Überlebensvorteil von 8% nach 2 und 5 Jahren gegenüber einer alleinigen Radiotherapie auf. Hierbei wurden konventionelle Fraktionierungsschemata eingesetzt. Dennoch ist eine Verbesserung der Ergebnisse durch eine simultane Radiochemotherapie auch bei alternativen Fraktionierungsschemata denkbar.

Ziel unseres Behandlungsprotokolls war die Integration einer Chemotherapie in eine akzelerierte, hyperfraktionierte Radiotherapie, wie sie bislang nur von wenigen anderen Zentren durchgeführt worden war. Wir wollten im Rahmen eines Phase-II-Protokolls überprüfen, inwiefern eine simultane Chemotherapie in Kombination mit einer hyperfraktionierten-akzelerierten Strahlentherapie die lokale Kontrollrate und das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen erhöhen. Gleichzeitig sollte die Verträglichkeit dieses Schemas untersucht werden.

Zwei randomisierte Studien, die zeitgleich mit unserem Protokoll durchgeführt wurden, zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine simultane akzelerierte Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen akzelerierten Strahlentherapie.

In der Studie von Jeremic<sup>8</sup> wurde ein hyperfraktioniertes Protokoll mit bzw. ohne simultane tägliche Gabe von low dose Cisplatin ( $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ) angewendet. Bei einer Gesamtbehandlungszeit von 47 Tagen und einer Dosis von 70 Gy zeigten sich signifikant höhere lokoregionäre Kontrollraten (50% gegenüber 36%;  $p=0,041$ ) und ein verbessertes Gesamtüberleben (46% gegenüber 25%;  $p=0,0075$ ) nach 5 Jahren zugunsten der simultanen Radiochemotherapie. Die kombinierte Radiochemotherapie führte zu keinen erhöhten akuten oder chronischen Nebenwirkungen bis auf eine akute Knochenmarkstoxizität. Diese war durch entsprechende Supportivtherapie beherrschbar und führte zu keiner Erhöhung der Mortalitätsrate.

Der Vergleich zwischen CHART mit bzw. ohne simultane Applikation von Mitomycin C wurde in der Studie von Dobrowsky<sup>4</sup> untersucht. Das Fraktionierungsschema beinhaltete die Applikation von 55,3Gy in 17 Tagen ohne Wochenendpausen. Signifikant erhöhte Kontrollraten (48% gegenüber 32%;  $p=0,05$ ) in dem Arm der RCT waren das Ergebnis, ohne erhöhte Raten schwerer Mucositiden. Lediglich eine hämatologische Grad 3-4 Toxizität von 18% machte sich bei der Applikation von Mitomycin C bemerkbar, die aber nach Ansicht der Autoren nicht therapielimitierend war.

Eine große deutsche randomisierte Studie von Staar<sup>13</sup> untersuchte ein Concomitant Boost Fraktionierungsschema mit/ohne simultane Chemotherapie. Die Gesamtdosis lag bei 69,9 Gy

und die simultane Chemotherapie setzte sich aus einer 5FU / Carboplatin – Kombination zusammen. Das Gesamtüberleben wurde durch die systemische Zytostatikatherapie in der Gesamtpatientenpopulation nicht erhöht. Die Autoren berichteten allerdings über eine geringe Rate lokaler Rezidive bei den radiochemotherapierten Patienten mit einem Oropharynx tumor ( $p=0,0710$ ). In der Gruppe der Hypopharynx tumore konnte hingegen kein signifikanter Effekt durch die zusätzliche Chemotherapie erzielt werden ( $p=0,957$ ). Nach Ansicht der Arbeitsgruppe deckt sich die Beobachtung, dass Oropharynxkarzinome besser als Hypopharynxkarzinome auf Chemotherapie ansprechen, mit den Daten aus anderen Studien. Wir konnten eine solche Tendenz in unserer relativ kleinen und nicht randomisierten Patientenpopulation nicht beobachten.

Der Effekt und die Verträglichkeit einer CCB-RCT mit einer sehr aggressiven Chemotherapie (2 Zyklen Cisplatin und zweifache wöchentliche Gabe von Paclitaxel über die gesamte Therapiezeit) wurde in einer kleinen deutschen Studie<sup>9</sup> untersucht. Obwohl die Autoren von einer hohen Gesamtüberlebensrate von 71% bei 30 Monaten nach Therapie berichteten, sind 8% der Patienten an therapieassoziierten Komplikationen verstorben. Diese Rate ist wesentlich höher als die in publizierten Studien mit weniger aggressive Chemotherapieschemata.

Signifikante Unterschiede in den Kontrollraten bzw. im Gesamtüberleben zwischen den radiotherapierten ( $n:14$ ) und radiochemotherapierten ( $n:47$ ) Patienten konnten in unserer Patientenpopulation nicht demonstriert werden. Bei diesen kleinen, nicht randomisierten Gruppen und einer Patientenauswahl mit initial schlechter Prognose wären Rückschlüsse aus dieser Beobachtung voreilig. Allerdings scheint eine weniger aggressive begleitende Chemotherapie, wie diese, die wir in unserem Therapieprotokoll anwendeten, keinen wesentlichen Einfluss auf die Therapieergebnisse auszuüben.

#### 5.4. Therapienebenwirkungen

Die Möglichkeiten einer simultanen Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich werden durch das Auftreten akuter und chronischer Nebenwirkungen begrenzt. Im Vordergrund stehen dabei die Mucositis und Radiodermatitis als akute, sowie Geschmacksverlust, Xerostomie, schwere Schleimhautschäden und Radioosteonekrosen als chronische Folgen der Strahlentherapie.

Akute Therapienebenwirkungen werden durch akzelerierte Fraktionierungen verstärkt. Eine große Studie der RTOG<sup>6</sup> verglich eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit 3 möglichen alternativen Fraktionierungsschemata. Neben den resultierenden Kontrollraten wurden auch die akuten und chronischen Therapienebenwirkungen verglichen. Verglichen mit der konventionellen Fraktionierung waren alle 3 Fraktionierungsschemata (Hyperfraktionierung, split course und Concomitant Boost) mit verstärkten akuten Nebenwirkungen verbunden. Dabei wies das Concomitant Boost Protokoll die stärksten akuten Nebenwirkungen auf mit einer Mucositis °III bei 46% aller behandelten Patienten.

Während Patienten mit split course oder hyperfraktionierten Strahlentherapie keine erhöhten Raten an subakuten und chronischen °III Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionell fraktionierten Patienten (mit ca. 20%) aufwiesen, berichteten 29% aller mit Concomitant Boost behandelten Patienten über persistierende akute Nebenwirkungen noch 90 Tage nach Ende der Therapie. Bei genauerer Betrachtung des zeitlichen Verlaufs dieser Nebenwirkungen kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass diese erhöhten Raten an subakuten Nebenwirkungen eher durch ein Fortbestehen von vorhandenen akuten Nebenwirkungen zu erklären waren. Eine erneute Analyse der Daten zu chronischen °III-Nebenwirkungen 6 bis 24 Monate nach Ende der Therapie konnte kein signifikant erhöhtes Auftreten bei Patienten mit Concomitant Boost Fraktionierung zeigen.

Ein weiterer Risikofaktor für eine erhöhte akute Therapietoxizität ist die Applikation einer simultanen Chemotherapie. Durch synergetische Effekte bei der simultanen Applikation von Zytostatika können Nebenwirkungen verstärkt werden. Einige akute Nebenwirkungen wie die Mucositis treten sogar allein durch Chemotherapie bei nicht bestrahlten Patienten auf. Mitomycin C hat eine bekannte neurotoxische Wirkung und 5-FU kann eine Mucositis induzieren. In unserer Patientenpopulation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne Chemotherapie nachgewiesen werden.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung von akuten °III und °IV Nebenwirkungen bei Studien mit akzelerierter Radiochemotherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen.

Studie	Therapieschema	Mucositis °III+°IV	Radiodermatitis °III+°IV
Wendt <sup>14</sup>	split course; 70,2 Gy	38%	17%
Jeremic <sup>8</sup>	HF; 77 Gy	49%	kA
Harrison <sup>7</sup>	CCB; 70 Gy	100%	kA
Kuhnt <sup>9</sup>	CCB; 70,6 Gy	70%	44%
Staar <sup>13</sup>	CCB; 69,9 Gy	68%	30%
<u>MRI</u>	<u>CCB; 69,6 Gy</u>	<u>74%</u>	<u>36%</u>

Niedrige Raten an akuten Nebenwirkungen finden sich bei split course (Wendt<sup>14</sup>) oder hyperfraktionierten Protokollen (Jeremic<sup>8</sup>), was auch die Ergebnisse der RTOG Studie<sup>6</sup> bestätigt. Unsere Patientenpopulation (MRI) zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit einer Mucositis oder Radiodermatitis °III+°IV im Vergleich zu den Studienpopulationen von Kuhnt<sup>9</sup> und Staar<sup>13</sup> (Fisher Exact Test p-Werte >0,05), die ebenfalls ein CCB-Schema anwendeten. Signifikant häufigere °III+°IV-Mucositiden resultieren beim Vergleich mit den Patientengruppen von Wendt<sup>14</sup> und Jeremic<sup>8</sup> (p<0,05). In der Studie von Harrison<sup>7</sup> entwickelten sämtliche Patienten eine Mucositis °III unter einer CCB-RCT. Wendt<sup>14</sup> und Jeremic<sup>8</sup> brachten Fraktionierungsschemata zum Einsatz, die eine bessere Schonung des Normalgewebes ermöglichen und dadurch zu weniger akuten Nebenwirkungen führen. Da kein Patient unserer Gruppe eine Mucositis oder Radiodermatitis °IV entwickelt hat, ist keine dosislimitierende Toxizität aufgetreten, so dass unser Schema sich diesbezüglich als praktikabel erwies.

Das hyperfraktionierte Schema von Jeremic<sup>8</sup> scheint in Kombination mit einer wenig schleimhautschädigenden Chemotherapie (Cisplatin) das bestverträgliche unter den wirksamen Fraktionierungsschemata zu sein. Dies wäre durch die niedrigen Einzeldosen mit 1,1 Gy und die lange Gesamtbehandlungszeit erklärbar.

Die Verträglichkeit der simultanen Chemotherapie erwies sich in unserer Studie als sehr günstig mit einer Häufigkeit von °III Zytopenien von lediglich 5%. Aggressive Chemotherapieprotokolle wie im Falle von Kuhnt<sup>9</sup> oder Berger<sup>1</sup> in der simultanen Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Karzinomen führten oft zu schwerwiegenden hämatologischen Reaktionen, die außer zu Therapieabbrüchen auch zu therapieassoziierten Todesfällen führen können. Die resultierende erhöhte Infektionsrate (70% aller Patienten in der Kuhnt Studie<sup>9</sup> erhielten intravenös Antibiotika) zwingt zu Therapiepausen. Diese könnten theoretisch über eine erhöhte Repopulierung zur Tumorphiliferation führen und damit das Behandlungsergebnis gefährden. Die oftmals auftretende Anämie (78% aller Patienten in der Kuhnt Studie<sup>9</sup> erhielten Erythrozytenkonzentrate bei deutlichem Hämoglobinabfall) kann tumorbiologisch zu einer verminderten Oxygenierung und somit erhöhten Strahlenresistenz der Tumorzellen führen. Andererseits erlaubt eine geringe Rate an Hämatotoxizität eine Intensivierung der Chemotherapie mit dem Ziel, die lokoregionäre Tumorkontrolle zu verbessern und die systemische Metastasierung frühzeitig zu unterbinden.

Die zwei führenden chronischen Therapienebenwirkungen waren die chronische Xerostomie und der persistierende Geschmacksverlust. Die ersten 2 radioonkologischen Nachsorgeuntersuchungen fanden im Zeitraum von 90 Tagen nach Therapie statt. Somit ist die im ersten Halbjahr beschriebene hohe Rate an Xerostomie und Geschmacksverlust durch ein Fortbestehen der akuten Therapienebenwirkungen im Sinne von "consequential late effects" erklärbar. Im zweiten Jahr nach Therapie macht sich eine geringere Rate an °II- und teilweise ein Verschwinden von °III- Nebenwirkungen bemerkbar, was eine Erholung der Normalgewebe signalisiert.

Die 2 beschriebenen Fälle von Osteonekrosen entsprechen 3% der Patientenpopulation. Somit ist die Rate dieser schweren Therapienebenwirkung vergleichbar bzw. niedriger als die bei Wendt<sup>14</sup> bzw. Jeremic<sup>8</sup> und Staar<sup>13</sup>. Eine optimierte Zahn- und Mundpflege während und nach der Behandlung sowie eine gründliche Zahnsanierung prätherapeutisch könnte die Rate dieser schweren Nebenwirkung weiter minimieren, scheitert aber nicht selten an der Compliance der Patienten. Außerdem bleibt die Differenzierung zwischen einer reinen posttherapeutischen Radioosteonekrose bei initial intaktem Knochen und einer pathologischen Fraktur beispielsweise bei initial den Knochen infiltrierendem Mundbodenkarzinom ein Problem.

### 5.5. Rezidiv- und Metastasenmuster

Lokale und lokoregionäre Rezidive und Residuen stellen das Hauptproblem bei der Therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Malignome dar. Die 9 Patienten unserer Klinik deren Tuore auf die Behandlung nicht angesprochen hatten verstarben wenige Monate nach Ende der Therapie, da keine weitere Therapiemöglichkeit bis auf eine palliative systemische Zytostatikaapplikation bestand. 17 der 19 Patienten mit einem lokalen oder lokoregionären Progress oder Rezidiv entwickelten dies innerhalb des ersten Jahres nach Therapie, die übrigen 2 Patienten innerhalb des zweiten Jahres nach Therapie. Aus dieser Beobachtung wird klar, dass es sich bei dieser Tumorerkrankung um schnell wachsende Tumore handelt, deren Reste nach Therapie innerhalb kurzer Zeit rasch wieder progredient werden.

Folgende Tabellen geben einen Überblick über das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben von Studien mit simultaner CT und akzelerierter RT von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen.

Studie	Fraktionierungsschema	rezidivfreies Überleben	
		nach 12 Monaten	nach 24 Monaten
Wendt <sup>14</sup>	split course; 70,2Gy	50%	39%
Jeremic <sup>8</sup>	HF; 77Gy	75%	58%
Harrison <sup>7</sup>	CCB; 70Gy	62%	57%
Staar <sup>13</sup>	CCB; 69,9Gy	58%	38%
<u>MRI</u>	<u>CCB; 69,6Gy</u>	<u>52%</u>	<u>44%</u>

Studie	Fraktionierungsschema	Gesamtüberleben	
		nach 12 Monaten	nach 24 Monaten
Wendt <sup>14</sup>	split course; 70,2Gy	83%	58%
Jeremic <sup>8</sup>	HF; 77Gy	87%	68%
Harrison <sup>7</sup>	CCB; 70Gy	62%	52%
Staar <sup>13</sup>	CCB; 69,9Gy	66%	48%
<u>MRI</u>	<u>CCB; 69,6Gy</u>	<u>61%</u>	<u>39%</u>

Die Ergebnisse unseres Phase-II-Protokolls unterscheiden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich des rezidivfreien- und Gesamtüberlebens von den bisher publizierten Ergebnissen aus Studien mit CCB-Radiochemotherapie.

Die Studien von Jeremic<sup>8</sup> und Wendt<sup>14</sup> zeigten hingegen signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben nach 12 und 24 Monaten (Fisher Exact Test p-Werte <0,05) gegenüber unserer Ergebnisse. Patienten in der Jeremic-Studie<sup>8</sup> zeigten außerdem noch ein signifikant höheres rezidivfreies Überleben nach 12 Monaten.

Eine der möglichen Erklärungen für dieses verbesserte Gesamtüberleben bei vergleichbarem rezidivfreiem Überleben in diesen zwei Studien wäre die Rate an Organmetastasen.

Organmetastasen traten in den Patientengruppen von Jeremic<sup>8</sup> und Wendt<sup>14</sup> mit einer Häufigkeit von nur 9% auf (5 von 55 und 12 von 130 Patienten entsprechend).

In unserer Patientenpopulation traten Metastasen mit einer Häufigkeit von 15% auf (9 von 61 Patienten). Obwohl dieser Unterschied kein statistisch signifikantes Niveau erreicht, ist der Trend zu einer niedrigeren Metastasenhäufigkeit bei diesen 2 Studien deutlich, die aggressivere Chemotherapieprotokolle (tägliches low dose Cisplatin bzw. Polychemotherapie mit Cisplatin, 5FU und Leukovorin) zum Einsatz gebracht haben.

Jedoch wurden in beiden diesen Studien Patienten mit niedrigerem Risikoprofil behandelt.

So findet man bei 40% der Patienten in der Jeremic<sup>8</sup>-Studie T1/2 Tumore, während die entsprechende Rate in unserer Patientenpopulation 12% beträgt. Daraus resultiert eine höhere lokale Tumorkontrolle nach vergleichbarer Therapie und ein geringeres Risiko für Organmetastasen. Aus der Studie von Wendt<sup>14</sup> wurden Patienten prinzipiell ausgeschlossen, die wegen schwerwiegender Nebenerkrankungen inoperabel waren. Die Anzahl solcher Fälle in unserer Patientenpopulation betrug acht Patienten (13%) und führte zum Teil dazu, dass bei diesen Patienten eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden konnte.

## 5.6. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Radio(chemo)therapie von 61 Patienten im Klinikum Rechts der Isar, zeigen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tumorstadien, Begleiterkrankungen) keine großen Abweichungen von den Ergebnissen vergleichbarer Studien zur RCT.

Es konnte kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben beim Vergleich mit publizierten Ergebnissen aus CCB-Radiochemotherapie Studien gezeigt werden. Aus den bisher publizierten Studien zur akzelerierten Radiochemotherapie scheint das Behandlungsprotokoll von Jeremic<sup>8</sup> die besten Ergebnisse zu liefern, was sich auch in einem signifikant höheren Gesamt- und teilweise auch rezidivfreien Überleben widerspiegelte. Allerdings basierten diese Ergebnisse auf ein Patientenkollektiv mit zum Teil niedrigeren Tumorstadien.

Der Effekt und die optimale Auswahl einer simultanen Chemotherapie ist bei der Behandlung dieser Tumorentität noch ungewiss. Während aggressivere Protokolle auf der einen Seite das Fernmetastasenrisiko potentiell senken, können sie sich auch als gravierend toxisch erweisen und die Fortführung der Therapie gefährden. In diesem Sinne haben wir ein Therapieprotokoll mit einer moderaten Akzelerierung ausgewählt. Die optimale Chemotherapie sollte eine den „Zell-kill“ der Strahlenbehandlung erhöhen und eine geringe Hämatotoxizität aufweisen. Falls möglich sollten die angewendeten Substanzen eine akute Mucositis nicht verstärken, die als typische radiogene Nebenwirkung die zeitgerechte Durchführung der Therapie gefährden kann. Die Kombination aus 5FU / Mitomycin C hat sich als wenig hämatotoxisch erwiesen, allerdings besitzt 5FU eine bekannte schleimhautschädigende Wirkung.

In der Studie von Budach<sup>2</sup> waren die lokoregionären Kontrollraten und das Gesamtüberleben nach einer simultanen CCB-Radiochemotherapie mit 5FU/Mitomycin C und einer kumulativen Dosis von 70,6 Gy höher als nach einer alleinigen CCB-Strahlentherapie mit

einer kumulativen Dosis von 77,6 Gy. Insofern scheint die Applikation einer Chemotherapie mit Mitomycin C simultan zu einer hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie relativ unproblematisch zu sein, wie auch die Studie von Dobrowsky<sup>4</sup> gezeigt hatte.

Während akute strahlentherapieassoziierte Toxizität häufig auftritt, aber mit optimaler Supportivtherapie zu beherrschen ist, scheinen die relevanten chronischen Nebenwirkungen (Fistelbildungen, Radioosteonekrosen, Myelopathien) weitgehend oder ganz auszubleiben. Dieses könnte sich bei der Applikation einer höheren Gesamtdosis oder einer intensiveren Akzelerierung ändern.

## 5.7. Ein Ausblick über mögliche Therapieverbesserungen

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen ähnlicher Protokolle sind. Die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen sind nach wie vor nicht zufriedenstellend.

Die Hauptproblematik scheint die lokale Kontrolle des Primärtumors zu sein, während Lymphknotenmetastasen sich meistens gut behandeln lassen und Organmetastasen selten auftreten. Da 61 Patienten mit durchaus unterschiedlichen prognostischen Faktoren (TNM, Alter, Tumorsitz, Tumolvolumen, u.a.) nach dem gleichen Protokoll behandelt wurden aber durchaus verschiedene Ergebnisse resultierten, erscheint die Individualisierung der Therapie notwendig. Dabei könnten neue Techniken zur Anwendung kommen, wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit der Möglichkeit zur Planung individueller Dosisverteilungen innerhalb des PTV und steilem Dosisabfall zum gesunden Gewebe. Damit könnte vor allem bei Patienten mit günstiger Prognose und hoher Lebenserwartung die resultierende Toxizität in Grenzen gehalten werden. Patienten mit erfahrungsgemäß therapieresistenten Tumoren würden im Unterschied gezielt mit höheren Dosen bestrahlt. Eine interessante Fraktionierung stellt das Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy (SMART) Boost Prinzip<sup>3</sup> dar, womit die tumorbiologisch wichtige Akzelerierung zu erzielen ist. Dieses Prinzip basiert auf eine konventionell 3D-geplanten Strahlentherapie des PTV und einem integrierten Boost mittels IMRT-Behandlung von Subregionen des Tumors, innerhalb einer Fraktion. Damit könnten Dosen von weit über 70 Gy kleinvolumig appliziert werden<sup>16</sup>.

Für die Planung und Durchführung solch komplexer Bestrahlungsserien sind eine Zielvolumen- und Zielvolumen-Definition mittels biologischer Bildgebung (z.B. FDG-PET, MRT) und Bildfusion mit der Computertomographie sowie der Einsatz moderner Lagerungssysteme notwendig. Damit können im Rahmen einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie auch Verfahren wie das Dose-Painting mit einer selektiven Dosiserhöhung von strahlenresistenten Regionen innerhalb des Tumors zum Einsatz gebracht werden.

Therapiepausen sind bei der Durchführung der Therapie zu vermeiden und eine Sicherstellung der Ernährung ist mittels PEG immer anzustreben.

Weiterhin sollte anhand prognostischer Faktoren strenger überprüft werden, inwiefern sich dieser kurative aber hochtoxische Therapieansatz im Einzelfall für die Patienten zur definitiven Radiochemotherapie eignet. Eine Reihe von Patienten, die kurze Zeit nach Therapieende meistens an lokaler Tumorprogression verstorben sind, hätten auch mit einem weniger aggressiven und toxischen Protokoll (beispielsweise hypofraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis um die 40 Gy) palliativ behandelt werden können.

Auf eine simultane Chemotherapie sollte nach Möglichkeit trotz fehlender zwingender Datenlage nicht verzichtet werden. Die Monochemotherapie mit niedrig dosierter täglicher Gabe von Cisplatin, analog dem Protokoll von Jeremic<sup>8</sup> scheint ein guter Ansatz zu sein. Eine erhöhte Hämatotoxizität ist zu erwarten, ist aber bei entsprechender Patientenselektion

beherrschbar. Mitomycin C bleibt weiterhin eine viel versprechende Substanz, wie die Studien von Budach<sup>2</sup> und Dobrowksy<sup>4</sup> gezeigt haben. Eine interdisziplinäre Optimierung der Therapiekonzepte sollte in jedem Fall erfolgen. Adjuvante systemische Chemotherapien könnten bei ausgedehntem Lymphknotenbefall das Risiko einer systemischen Metastasierung reduzieren, während Salvage-Operationen von Tumorresten frühzeitig unternommen werden sollten.

## **6. Zusammenfassung:**

Lokal fortgeschrittene Karzinome der Kopf-Hals-Region (T3-4 bzw. N+) sind prognostisch äußerst ungünstig für die betroffenen Patienten. Die Standardtherapie zur Behandlung solcher inoperabler Tumore besteht aus einer simultanen konventionell fraktionierten Radiochemotherapie. In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse einer simultanen, akzelerierten-hyperfraktionierten Radiochemotherapie nach dem Concomitant Boost Schema bezüglich Tumorkontrolle, Überleben und Toxizität bei 61 Patienten untersucht.

Eine partielle oder komplette Remission fand sich bei insgesamt 78% aller Patienten. 22% der Patienten mit einer kompletten Remission entwickelten einen Rezidivtumor, 75% der Patienten mit einer partiellen Remission zeigten im weiteren Verlauf einen Tumorprogress. Nach 24 Monaten betrug das lokale und lokoregionäre rezidivfreie Überleben 44%, das Gesamtüberleben 39%.

Eine akute radiogene Schleimhautreaktion °III fand sich bei 74% der behandelten Patienten. Bis auf wenige Fälle von schwerer Spättoxizität am Knochen und Weichgewebe fand sich im Allgemeinen nur eine mäßige Xerostomie und Einschränkung des Geschmacksinnes.

Das Hauptproblem bleibt insgesamt die lokale und lokoregionäre Tumorkontrolle. Neue Bestrahlungstechniken mit lokaler Dosiserhöhung an hypoxischen und schnell proliferierenden Tumorarealen, sowie die Anwendung von modernen Zytostatika könnten zu einer besseren lokoregionären Kontrolle und damit hoffentlich einem längeren Gesamtüberleben beitragen.

## 7. **Bibliographie:**

1. Berger C, Chapet S, Reynaud-Bougnoix A, Garand G, Le Floch O, Calais G.  
Enhanced acute toxicity in oropharynx carcinoma treated with radiotherapy and concomitant cisplatin, 5-fluorouracil and mitomycin C.  
*Eur J Cancer.* 32A (1996) 1707-1711.
2. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD.  
Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial.  
*J Clin Oncol.* 20 (2005) 1125-35.
3. Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, Donovan DT, Woo SY.  
Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 45 (1999) 21-32.
4. Dobrowsky W, Naude J.  
Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers.  
*Radiother Oncol.* 57 (2000) 119-124.
5. Fowler JF, Lindstrom MJ.  
Loss of local control with prolongation in radiotherapy.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 23 (1992) 457-467.
6. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK.  
A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTO G9003.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 48 (2000) 7-16.
7. Harrison LB, Raben A, Pfister DG, Zelefsky M, Strong E, Shah JP, Spiro RH, Shaha A, Kraus DH, Schantz SP, Carper E, Bodansky B, White C, Bosl G.  
A prospective phase II trial of concomitant chemotherapy and radiotherapy with delayed accelerated fractionation in unresectable tumors of the head and neck.  
*Head Neck.* 20 (1998) 497-503.
8. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L.

- Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial.  
*J Clin Oncol.* 18 (2000) 1458-1464.
9. Kuhnt T, Becker A, Pigorsch S, Pelz T, Bloching M, Passmann M, Lotterer E, Hansgen G, Dunst J.  
 Aggressive simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with accelerated hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. Results of a phase I-II trial.  
*Strahlenther Onkol.* 179 (2003) 673-681.
  10. Leborgne F, Leborgne JH, Fowler J, Zubizarreta E, Mezzera J.  
 Accelerated hyperfractionated irradiation for advanced head and neck cancer: effect of shortening the median treatment duration by 13 days.  
*Head Neck.* 23 (2001) 661-668.
  11. Nguyen LN, Ang KK.  
 Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens.  
*Lancet Oncol.* 3 (2002) 693-701.
  12. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.  
 Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.  
*Lancet.* 355 (2000) 949-955.
  13. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP.  
 Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 50 (2001) 1161-1171.  
 Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001) 569.
  14. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A.  
 Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study.  
*J Clin Oncol.* 16 (1998) 1318-1324.
  15. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B.  
 The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy.  
*Acta Oncol.* 27 (1988) 131-46.
  16. Zhou J, Fei D, Wu Q.  
 Potential of intensity-modulated radiotherapy to escalate doses to head-and-neck cancers: what is the maximal dose?  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 57 (2003) 673-682.

## 8. Anhang

Auszug aus:

Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 1998.

[https://webapps.ctep.nci.nih.gov/ctcv2/plsql/ctc000w\\$ctc.Startup2](https://webapps.ctep.nci.nih.gov/ctcv2/plsql/ctc000w$ctc.Startup2)

### Mucositis due to radiation

Grade 1: erythema of the mucosa

Grade 2: patchy pseudomembranous reaction  
(patches generally  $\leq$  1.5 cm in diameter and non-contiguous)

Grade 3: confluent pseudomembranous reaction  
(contiguous patches generally  $>$  1.5 cm in diameter)

Grade 4: necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced  
by minor trauma or abrasion

Grade 5: death related to toxicity

### Dry mouth/salivary gland (xerostomia)

Grade 1: Symptomatic (dry or thick saliva) without significant dietary alteration;  
unstimulated saliva flow  $>0.2$  ml/min

Grade 2: Symptomatic and significant oral intake alteration  
(e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft,  
moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min

Grade 3: Symptoms leading to inability to adequately aliment orally;  
IV fluids, tube feedings, or TPN indicated; unstimulated saliva  $<0.1$  ml/min

### Voice changes/stridor/larynx (e.g., hoarseness, loss of voice, laryngitis)

Grade 1: mild or intermittent hoarseness

Grade 2: persistent hoarseness, but able to vocalize; may have mild to moderate edema

Grade 3: whispered speech, not able to vocalize; may have marked edema

Grade 4: marked dyspnea/stridor requiring tracheostomy or intubation

Grade 5: death related to toxicity

### Sense of smell

Grade 1: slightly altered

Grade 2: markedly altered

### Hearing:

Grade 2: Hearing loss not requiring hearing aid or intervention (i.e., not interfering  
with ADL)

Grade 3: Hearing loss requiring hearing aid or intervention (i.e., interfering with ADL)

Grade 4: Profound bilateral hearing loss ( $>90$  dB)

### Dermatitis associated with radiation

Grade 1: Faint erythema or dry desquamation

Grade 2: Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation,  
mostly confined to skin folds and creases; moderate edema

Grade 3: Moist desquamation other than skin folds and creases;  
bleeding induced by minor trauma or abrasion

Grade 4: Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis;  
spontaneous bleeding from involved site

Grade 5: Death

Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)

Grade 1: increased fatigue over baseline, but not altering normal activities

Grade 2: moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level or 20% Karnofsky or Lansky) or causing difficulty performing some activities

Grade 3: severe (e.g., decrease in performance status by  $\geq 2$  ECOG levels or 40% Karnofsky or Lansky) or loss of ability to perform some activities

Grade 4: bedridden or disabling

Grade 5: death related to toxicity

Anorexia

Grade 1: loss of appetite

Grade 2: oral intake significantly decreased

Grade 3: requiring IV fluids

Grade 4: requiring feeding tube or parenteral nutrition

Grade 5: death related to toxicity

Weight loss

Grade 1: 5 - <10%

Grade 2: 10 - <20%

Grade 3:  $\geq 20\%$

Grade 5: death related to toxicity

Fever (in the absence of neutropenia  $<1.0 \times 10^9/L$ )

Grade 1: 38.0 - 39.0 C (100.4 - 102.2 F)

Grade 2: 39.1 - 40.0 C (102.3 - 104.0 F)

Grade 3:  $>40.0$  C ( $>104.0$  F) for  $<24$ hrs

Grade 4:  $>40.0$  C ( $>104.0$  F) for  $> 24$ hrs

Grade 5: death related to toxicity

Auszug aus:

Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria – Radiation Therapy Oncology Group

<http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html>

Salivary glands

Grade 1: no change over baseline

Grade 2: mild mouth dryness/ slightly thickened saliva/ may have slightly altered taste such as metallic taste/ these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals

Grade 3: moderate to complete dryness/ thick, sticky saliva/ markedly altered taste

Grade 5: acute salivary gland necrosis

Auszug aus:

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema

<http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html>

Skin

Grade 0: none

Grade 1: slight atrophy; pigmentation change; some hair loss

Grade 2: patch atrophy; moderate telangiectasia; total hair loss

Grade 3: marked atrophy; gross telangiectasia  
Grade 4: ulceration

#### Subcutaneous tissue

Grade 0: none  
Grade 1: slight induration (fibrosia) and loss of subcutaneous fat  
Grade 2: moderate fibrosis but asymptomatic slight field contracture;  
<10% linear reduction  
Grade 3: severe induration and loss of subcutaneous tissue field contracture;  
>10% linear measurement  
Grade 4: necrosis

#### Mucous membrane

Grade 0: none  
Grade 1: slight atrophy and dryness  
Grade 2: moderate atrophy and telangiectasia; little mucous  
Grade 3: marked atrophy with complete dryness; severe telangiectasia  
Grade 4: ulceration

#### Salivary glands

Grade 0: none  
Grade 1: slight dryness of mouth; good response on stimulation  
Grade 2: moderate dryness of mouth; poor response on stimulation  
Grade 3: complete dryness of mouth; no response on stimulation  
Grade 4: fibrosis

Auszug aus:

“WHO Handbook for reporting results of cancer treatment”, World Health Organization,  
Geneva 1979

#### Anemia (Haemoglobin g/dl)

Grade 0:  $\geq 11,0$   
Grade 1: 9,5 –10,9  
Grade 2: 8,0-9,4  
Grade 3: 6,5-7,9  
Grade 4:  $< 6,5$

#### Leukopenia (Leukocytes 1000/mm<sup>3</sup>)

Grade 0:  $\geq 4,0$   
Grade 1: 3,0 –3,9  
Grade 2: 2,0-2,9  
Grade 3: 1,0-1,9  
Grade 4:  $<1,0$

#### Thrombocytopenia (Plateletes 1000/mm<sup>3</sup>)

Grade 0:  $\geq 100$   
Grade 1: 75-99  
Grade 2: 50-74  
Grade 3: 25-49  
Grade 4:  $<25$

## Danksagung

Herrn PD Dr. F. Zimmermann möchte ich herzlich für seine ausgezeichnete Betreuung danken. Mit seiner konstruktiven Kritik und Geduld wurde ich stets unterstützt und motiviert. Ohne seinen Einfluss würde mein Lebenslauf heute wohl anders aussehen.

Herrn Prof. Dr. M. Molls gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit an der Klinik die Doktorarbeit zu schreiben.

Frau Dr. K. Fleckenstein möchte ich für die Einarbeitung in die Methodik und das Thema der Doktorarbeit danken.

Herrn R. Thamm danke ich für die Erstellung der Patientendatenbank. Damit ermöglichte er mir eine reibungslose Dateneingabe und Auswertung.