



Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

## Ergebnisse nach Neutronentherapie eines an der Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) bestrahlten Patientenkollektivs

Teresa Neff

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv.-Doz. Dr. Thomas Baum

Die Dissertation wurde am 24.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| Abbildungsverzeichnis.....  | 3         |
| Tabellenverzeichnis.....  | 4         |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                       | 5         |
| <b>1 Hintergrund und Fragestellung .....</b>                      | <b>7</b>  |
| <b>2 Neutronentherapie.....</b>                                   | <b>9</b>  |
| 2.1 Theoretische Grundlagen.....                                  | 9         |
| 2.2 Neutronen in der medizinischen Praxis .....                   | 12        |
| 2.3 Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) ..... | 15        |
| <b>3 Patienten und Methodik.....</b>                              | <b>17</b> |
| 3.1 Patientenkollektiv.....                                       | 17        |
| 3.2 Datenerfassung und Parameter.....                             | 19        |
| 3.3 Statistik.....  | 23        |
| <b>4 Ergebnisse.....</b>  | <b>24</b> |
| 4.1 Mammakarzinome .....  | 24        |
| 4.1.1 Patienten- und Behandlungscharakteristika .....             | 24        |
| 4.1.2 Lokales Ansprechen, PFS und OS.....                         | 25        |
| 4.1.3 Nebenwirkungen.....   | 28        |
| 4.1.3.1 Akute Nebenwirkungen.....                                 | 28        |
| 4.1.3.2 Chronische Nebenwirkungen .....                           | 30        |
| 4.2 Kopf-Hals-Tumore .....  | 30        |
| 4.2.1 Patienten- und Behandlungscharakteristika .....             | 31        |
| 4.2.2 Lokales Ansprechen, PFS und OS.....                         | 31        |
| 4.2.3 Nebenwirkungen.....   | 35        |
| 4.2.3.1 Akute Nebenwirkungen.....                                 | 36        |
| 4.2.3.2 Chronische Nebenwirkungen .....                           | 38        |
| 4.3 Weitere Tumorentitäten .....                                  | 38        |
| 4.3.1 Patienten- und Behandlungscharakteristika .....             | 39        |
| 4.3.2 Lokales Ansprechen, PFS und OS.....                         | 39        |
| 4.3.3 Nebenwirkungen.....   | 41        |
| 4.3.3.1 Akute Nebenwirkungen.....                                 | 41        |
| 4.3.3.2 Chronische Nebenwirkungen .....                           | 43        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5 Diskussion</b> .....   | <b>44</b> |
| 5.1 Mammakarzinome .....  | 44        |
| 5.1.1 Auswahl vergleichender Studien.....                                   | 45        |
| 5.1.2 Überleben .....   | 50        |
| 5.1.3 Nebenwirkungen.....   | 52        |
| 5.1.4 Vergleich der FRM II Therapiearme und anderer Untereinteilungen ..... | 53        |
| 5.1.4.1 Überleben .....   | 53        |
| 5.1.4.2 Nebenwirkungen.....   | 54        |
| 5.2 Kopf-Hals-Tumore .....  | 55        |
| 5.2.1 Auswahl vergleichender Studien.....                                   | 56        |
| 5.2.2 Überleben .....   | 64        |
| 5.2.3 Nebenwirkungen.....   | 66        |
| 5.2.4 Vergleich der FRM II Therapiearme und anderer Untereinteilungen ..... | 67        |
| 5.2.4.1 Überleben .....   | 67        |
| 5.2.4.2 Nebenwirkungen.....   | 68        |
| 5.3 Allgemeine Limitationen und Schwierigkeiten.....                        | 68        |
| <b>6 Zusammenfassung und Ausblick</b> .....                                 | <b>72</b> |
| <b>Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>74</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: OER und RBE als Funktion des LET (Desouky & Zhou, 2016) .....                 | 12 |
| Abbildung 2: Grundriss der Neutronentherapieanlage am FRM II (Specht et al., 2015) .....   | 16 |
| Abbildung 3: Grunddiagnosen der am FRM II behandelten Patienten .....                      | 18 |
| Abbildung 4: Behandlungsindikationen der am FRM II behandelten Patienten .....             | 18 |
| Abbildung 5: Mammakarzinome: PFS aller Patientinnen.....                                   | 26 |
| Abbildung 6: Mammakarzinome: PFS abhängig von der Behandlungsmodalität .....               | 26 |
| Abbildung 7: Mammakarzinome: OS aller Patientinnen.....                                    | 27 |
| Abbildung 8: Mammakarzinome: OS abhängig von der Behandlungsmodalität.....                 | 27 |
| Abbildung 9: Mammakarzinome: OS abhängig vom KPS.....                                      | 28 |
| Abbildung 10: Mammakarzinome: OS abhängig vom Vorhandensein systemischer Metastasen ....   | 28 |
| Abbildung 11: Kopf-Hals-Tumore: PFS aller Patienten .....                                  | 32 |
| Abbildung 12: Kopf-Hals-Tumore: PFS für die zwei Haupthistologien PECA und ACC.....        | 32 |
| Abbildung 13: Kopf-Hals-Tumore: PFS abhängig von der Behandlungsmodalität .....            | 33 |
| Abbildung 14: Kopf-Hals-Tumore: OS aller Patienten.....                                    | 34 |
| Abbildung 15: Kopf-Hals-Tumore: OS für die zwei Haupthistologien PECA und ACC .....        | 34 |
| Abbildung 16: Kopf-Hals-Tumore: OS abhängig von der Behandlungsmodalität.....              | 35 |
| Abbildung 17: Kopf-Hals-Tumore: OS abhängig vom Vorhandensein systemischer Metastasen .... | 35 |
| Abbildung 18: Kopf-Hals-Tumore: OS abhängig vom KPS .....                                  | 35 |
| Abbildung 19: Weitere Tumorentitäten: PFS aller Patienten .....                            | 40 |
| Abbildung 20: Weitere Tumorentitäten: PFS abhängig von der Behandlungsmodalität .....      | 40 |
| Abbildung 21: Weitere Tumorentitäten: OS aller Patienten.....                              | 41 |
| Abbildung 22: Weitere Tumorentitäten: OS abhängig von der Behandlungsmodalität.....        | 41 |

# Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Einteilung der ionisierenden Strahlenarten (verändert nach Sauer (2012)) .....  | 9  |
| Tabelle 2: LET und Strahlungswichtungsfaktor verschiedener Bestrahlungsarten (eigene Darstellung nach Bundesamt für Strahlenschutz (2009); Friedberg and Copeland (2011); Heller and Langham (1967)) ..... | 11 |
| Tabelle 3: Anlage zur schnellen Neutronentherapie (IAEA, 2013) .....   | 14 |
| Tabelle 4: Übersicht der Patienten-, Diagnose- und Behandlungscharakteristika.....   | 21 |
| Tabelle 5: Mammakarzinome: Lokales Ansprechen initial und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge.....   | 25 |
| Tabelle 6: Mammakarzinome: Akute Nebenwirkungen nach Neutronentherapie.....  | 29 |
| Tabelle 7: Mammakarzinome: Akuter Vorbefund der kPNT .....   | 29 |
| Tabelle 8: Mammakarzinome: Chronische Nebenwirkungen nach Neutronentherapie .....  | 30 |
| Tabelle 9: Kopf-Hals-Tumore: Lokales Ansprechen initial und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge.....   | 32 |
| Tabelle 10: Kopf-Hals-Tumore: Akute Nebenwirkungen nach Neutronentherapie .....  | 36 |
| Tabelle 11: Kopf-Hals-Tumore: Akuter Vorbefund der kPNT.....   | 37 |
| Tabelle 12: Kopf-Hals-Tumore: Chronische Nebenwirkungen nach Neutronentherapie .....   | 38 |
| Tabelle 13: Weitere Tumorentitäten: Lokales Ansprechen initial und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge.....  | 39 |
| Tabelle 14: Weitere Tumorentitäten: Akute Nebenwirkungen nach Neutronentherapie .....  | 42 |
| Tabelle 15: Weitere Tumorentitäten: Akuter Vorbefund der kPNT.....   | 43 |
| Tabelle 16: Weitere Tumorentitäten: Chronische Nebenwirkungen nach Neutronentherapie .....   | 43 |
| Tabelle 17: Auswahl von Studien über (Re-)Bestrahlungen bei Mammakarzinom(rezidiven) mit Neutronen oder konventioneller Bestrahlung und Ergebnisse des FRM II Patientenkollektivs .....                    | 45 |
| Tabelle 18: Anzahl akuter Nebenwirkungen nach Neutronentherapie in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität .....   | 55 |
| Tabelle 19: Auswahl von Studien über (Re-)Bestrahlungen bei Kopf-Hals-Tumor(rezidiven) mit Neutronen oder konventioneller Bestrahlung und Ergebnisse des FRM II Patientenkollektivs .....                  | 56 |
| Tabelle 20: Anzahl akuter Nebenwirkungen nach Neutronentherapie in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität .....   | 68 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| ACC    | Adenoidzystisches Karzinom (adenoid cystic carcinoma)                   |
| ACCA   | Azinuszellkarzinom (acinar cell carcinoma)                              |
| ADCA   | Adenokarzinom (adenocarcinoma)  |
| aNT    | alleinige Neutronentherapie   |
| BNCT   | Bor-Neutroneneinfangtherapie (boron neutron capture therapy)            |
| CA     | Karzinom (carcinoma)  |
| CR     | Komplette Remission (complete remission)                                |
| CT     | Chemotherapie   |
| CUP    | Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor (cancer of unknown primary) |
| DFS    | Lokales krankheitsfreies Überleben (local disease-free survival)        |
| DFSA   | Dermatofibrosarkom  |
| ED     | Einzel dosis  |
| E      | Elektronen  |
| FFS    | Überleben ohne lokales Therapieversagen (local failure-free survival)   |
| FRM II | Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz                          |
| GD     | Gesamtdosis   |
| GeV    | Giga-Elektronenvolt   |
| Gy     | Gray  |
| HM     | Hautmetastase(n)  |
| HT     | Hyperthermie  |
| IAEA   | Internationale Atomenergiebehörde (International Atomic Energy Agency)  |
| J      | Jahr(e)   |
| keV    | Kilo-Elektronenvolt   |
| KI     | Konfidenzintervall  |
| kPNT   | kombinierte Photonen-Neutronentherapie                                  |
| KPS    | Karnofsky-Performance-Score   |
| kVp    | Scheitelwert der Röntgenröhrenspannung (peak tube voltage)              |
| LC     | Lokale Kontrolle (local control)  |
| LET    | lineares Energietransfervermögen  |
| M      | Monat(e)  |
| MCCA   | Merkelzellkarzinom (Merkel Cell Carcinoma)                              |

|                    |   |
|--------------------|---|
| MeV                | Mega-Elektronenvolt   |
| MM                 | Malignes Melanom  |
| N                  | Neutronen   |
| N/A                | Keine Angaben   |
| NET                | Neuroendokriner Tumor   |
| NT                 | Neutronentherapie (nicht aNT oder kPNT spezifisch)                                    |
| NW                 | Nebenwirkung(en)  |
| OER                | Sauerstoffanreicherungsverhältnis (Oxygen Enhancement Ratio)                          |
| OS                 | Gesamtüberleben (overall survival)  |
| o. z. B.           | ohne zeitlichen Bezug   |
| P                  | Photonen  |
| Pat.               | Patient(en)   |
| PECA               | Plattenepithelkarzinom  |
| PFS                | Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)                              |
| PK                 | Patientenkollektiv  |
| RBE                | Relative biologische Wirksamkeit (relative biological effectiveness)                  |
| RT                 | Radiotherapie   |
| SwLR               | Überleben ohne lokales Rezidiv (survival without local recurrence)                    |
| TNM-Klassifikation | Akronym aus Tumor, Nodus und Metastasen; System zur Stadieneinteilung maligner Tumore |
| TUM                | Technische Universität München  |
| WTG                | Weichteilgewebe   |
| -                  | Grad/Wert nicht vorhanden   |

# 1 Hintergrund und Fragestellung

Viele Tumorarten lassen sich heutzutage bereits mit Erfolg behandeln und neue Therapieansätze sowie präzisere Diagnosemöglichkeiten verringern das Risiko, an einer Krebserkrankung zu versterben. Jedoch sprechen nicht alle Tumore auf eine Behandlung gleichermaßen an und es gibt nach wie vor Patienten, die sich mit bisherigen Therapien nur unzureichend behandeln lassen. Besonders rezidivierende Malignome und Hautmetastasen haben meist eine deutlich schlechtere Prognose als die jeweiligen Grunderkrankungen. Zudem herrscht häufig Unsicherheit darüber, wie diese am besten behandelt werden sollen. Aber auch Tumore mit beispielsweise schlechter Sauerstoffversorgung, früher Infiltration in umliegendes Gewebe oder Strahlenresistenz lassen sich nur sehr eingeschränkt erfolgreich behandeln und machen es nötig, dass weiter an bestehenden und zukünftigen Therapiemöglichkeiten geforscht wird.

Eine wichtige Säule der Tumorbehandlung ist die Strahlentherapie, welche konventionell mit Photonen und Elektronen durchgeführt wird. Des Weiteren gibt es zusätzliche Bestrahlungsarten, die sich in unterschiedlichen Phasen der (experimentellen) Nutzung befinden. Eine von ihnen ist die Neutronenstrahlung, in deren Rahmen sogenannte schnelle Neutronen mit einer Energie größer 0,01 MeV genutzt werden. Für ihren Einsatz spricht vor allem ihre hohe biologische Wirksamkeit, die unter anderem durch einen hohen linearen Energietransfer bedingt ist, und ihre geringere Abhängigkeit vom Vorhandensein von Sauerstoff. Neutronen könnten damit prognostisch negative Tumoreigenschaften wie ein sauerstoffarmes Milieu, zellzyklusabhängige Strahlenschäden oder bisherige Strahlenresistenz abschwächen oder sogar überwinden (Technische Universität München, 2017a).

Seit Beginn der Neutronentherapie in den 1940er Jahren wurden aufgrund ihrer hohen relativen biologischen Wirksamkeit sehr hohe Erwartungen an diese Art der Bestrahlung gestellt. Jedoch konnte auf Grund ihrer ausgeprägteren Toxizität und den daraus resultierenden Nebenwirkungen nur bei wenigen Tumorarten ein Erfolg bei der Behandlung erzielt werden (Catterall, 1979). Für Indikationen wie Speicheldrüsentumore (Brackrock et al., 2005; Laramore, Krall, Griffin, et al., 1993), adenoidzystische Karzinome der Trachea (Bittner et al., 2008), Prostatakarzinome (Laramore, Krall, Thomas, et al., 1993; Lindsley et al., 1998), Pleuramesotheliome (Patel et al., 2015) sowie das maligne Melanom (Bremer et al., 1999; Liao et al., 2014) existieren Studien, die eine verbesserte lokale Kontrolle bei einer Neutronentherapie im Vergleich zu konventioneller Bestrahlung mittels Photonen zeigen. Bei bestimmten Voraussetzungen wie inoperable oder inkomplett resezierte

Speicheldrüsentumore ließ sich zusätzlich ein besseres Gesamtüberleben erzielen (Stannard et al., 2013). Es stellte sich heraus, dass Neutronen vor allem bei oberflächennahen Tumoren überzeugende Ergebnisse bei akzeptablen Nebenwirkungen lieferten. Häufig wird eine Neutronentherapie im Rahmen einer palliativen Therapie angewandt, jedoch gibt es auch Indikationen wie Prostata-, Lungentumore, ACC des Kopf-Hals-Bereiches - hier besonders Speicheldrüsentumore - sowie Brust- und seltener Schilddrüsentumore, welche kurativ behandelt werden können (IAEA, 2014).

Ein Großteil dieser Daten ist bereits mehrere Jahrzehnte alt, nach heutigen Standards sind die Veröffentlichungen mangelhaft in ihren Angaben zu Definition ihrer Parameter und mit veralteter Technik erzeugt. Obwohl bis heute etwa 30 000 Patienten mit Neutronen behandelt wurden, gibt es keine groß angelegten, randomisierten Studien, die Neutronen- und Photonenbestrahlung gegenüberstellen. Fraglich bleibt auch, ob es solche in Zukunft geben wird, da es nur noch wenige Zentren weltweit gibt, die diese Therapie anbieten und meist nur bei gescheiterten Erst- und Zweitlinientherapien für eher kleine Patientenkollektive. Neuere Studien existieren nur vereinzelt und sind nicht vorbehaltlos mit früheren Ergebnissen vergleichbar, da im Laufe der Jahre eine zunehmende Verbesserung der Bestrahlungsanlagen mit teilweise implementierter 3D-Planung stattfand (IAEA, 2014).

Aktuelle Studien sind daher nötig, um die Effektivität der Neutronentherapie zu evaluieren. Durch das Wissen über Vor- und Nachteile neuer Behandlungsregime können Therapiealgorithmen und Anlagentechnik zusätzlich weiter verbessert werden. Auch im Rahmen der allgemeinen Weiterentwicklung der Strahlentherapie hin zu Schwere-Ionen-Bestrahlungen ist es wichtig, Neutronen weiter zu erforschen und ihre Wirkung besser zu verstehen. So können gewonnene Erkenntnisse gegebenenfalls auch auf andere massereiche Bestrahlung übertragen und somit die Therapie, Symptomkontrolle und Prognose bei Tumorerkrankungen weiter verbessert werden. Deshalb soll im Rahmen dieser Arbeit ein Kollektiv von 124 Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen und Behandlungsindikationen retrospektiv untersucht werden, welches an der Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) in Garching zwischen 2007 und 2013 in insgesamt 136 Zyklen mit Neutronen bestrahlt wurde. Dabei liegt der Schwerpunkt auf dem lokalen progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS), dem Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie den akuten und chronischen Nebenwirkungen der Behandlung. Die Ergebnisse werden kritisch beleuchtet und in den Kontext der aktuellen Literatur gebracht.

## 2 Neutronentherapie

Diese Arbeit befasst sich mit Neutronen als Bestrahlungsquelle. Die Physik der Neutronen und ihren bisherigen Einsatz in der Medizin wird in den folgenden Kapiteln vermittelt.

### 2.1 Theoretische Grundlagen

Im medizinischen Alltag werden verschiedene Strahlungsarten für die Therapie von Malignomen genutzt. Häufig kommen dabei Photonen und Elektronen zum Einsatz, sowie seltener und zum Teil in Experimentierphasen befindlich Protonen, Neutronen, Alphateilchen und schwere Ionen (Richter & Baier, 1998). Allen ist gemeinsam, dass sie ionisierend auf Materie wirken und somit zu einem Ungleichgewicht der Ladungen in Atomkern und Atomhülle führen (Sauer, 2012). Tabelle 1 gibt eine Einteilung der gängigen Bestrahlungsarten wieder.

**Tabelle 1: Einteilung der ionisierenden Strahlenarten (verändert nach Sauer (2012))**

| <b>Strahlenart</b>   | <b>Direkt ionisierend<br/>(geladene Teilchen)</b>        | <b>Indirekt ionisierend<br/>(ungeladene Teilchen)</b> |
|----------------------|--|---|
| Korpuskularstrahlung | Elektronen<br>Protonen<br>Alphateilchen<br>Schwere Ionen | Neutronen   |
| Photonenstrahlung    |  | Röntgenstrahlung<br>Gammastrahlung                    |

Neutronen sind ungeladene Teilchen des Atomkerns. Sie besitzen eine Ruhemasse und werden daher zur Korpuskularstrahlung gezählt. Im Gegensatz zu geladenen Teilchen wirken Neutronen indirekt ionisierend, da sie nur durch Stöße und nicht mittels Ladung mit Atomkernen wechselwirken können. Diese Wechselwirkungen können je nach Energieniveau der Neutronen und Beschaffenheit des Absorbermaterials als elastische oder inelastische Streuung der Neutronen, als Spaltung und Spallation oder als Einfangprozesse mit Emission von geladener Teilchen- oder Gammastrahlung auftreten.

In wasserstoffreichen Medien wie dem menschlichen Körper und bei dem therapeutisch genutzten Energieniveau der Neutronen überwiegt die Streuung an den Wasserstoffkernen (Krieger, 2012; Sauer, 2012). Bedeutender hierbei ist die elastische Streuung vor allem an den Wassermolekülen, wobei die Bewegungsenergie sukzessive an Protonen abgegeben wird. Diese Rückstoßprotonen wirken direkt ionisierend und geben ihre Energie nahe des Kollisionsortes ab. Sie erzeugen den Großteil der Energiedosis von Neutronen im

menschlichen Körper. Zusätzlich entsteht durch inelastische Streuung Photonenstrahlung, vor allem an Mehrnukleonenkernen wie Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff. Diese ist hochenergetisch und stark durchdringend, weshalb sie ihre Energie in einem großen Bereich des bestrahlten Materials verteilt. Sie trägt etwa 10% zu der Energiedosis von Neutronen bei (Krieger, 2012).

Neutronen können nach ihrem Energie- bzw. Geschwindigkeitsniveau unterteilt werden, wobei die Grenzen nicht scharf definiert sind. Für die Bestrahlung von Malignomen zeigen schnelle Neutronen mit einer Energie größer 0,01 MeV beziehungsweise sogenannte Spaltneutronen mit einem Energiespektrum von 0,1 bis 10 MeV eine hohe therapeutische Wirksamkeit (Sauer, 2012; Technische Universität München, 2017a). Neutronenstrahlen können auf zwei Arten erzeugt werden. Sie können durch eine sich selbst erhaltende Kettenreaktion bei Neutronenbeschuss von schweren Kernen wie z.B. Uran entstehen. Des Weiteren können Materialien wie Blei oder Wismut z.B. mit Protonen beschossen werden, wobei durch Spallation Neutronen freigesetzt werden. Diese Reaktion ist nicht selbst erhaltend und endet mit Einstellung des Teilchenbeschusses (Technische Universität München, 2017a).

Messgrößen wie das lineare Energietransfervermögen (LET) und die relative biologische Wirksamkeit (relative biological effectiveness, RBE) geben die Effektivität ionisierender Strahlung wieder. Die LET beschreibt die Energieabgabe eines ionisierenden Teilchens an ein Absorbermaterial pro zurückgelegte Strecke. Die RBE ist von der LET und weiteren Faktoren wie beispielsweise der Art des Gewebes und des Zellzustandes, dem Zeitpunkt der Bestrahlung, dem beobachteten Endpunkt, der Anwesenheit von Sauerstoff und weiteren Einflussgrößen abhängig (Goretzki, 2004). Sie wird aus dem Quotienten der Energiedosis einer Referenzstrahlung für einen bestimmten biologischen Effekt in einem Gewebe (in der Regel 250 kVp Röntgenstrahlung oder 60-Kobalt-Gammastrahlung) und der Energiedosis der betrachteten Strahlung für dieselbe Wirkung gebildet. Die RBE steigt mit zunehmendem LET an, bis dieser einen Wert von 100 keV/ $\mu\text{m}$  erreicht, bei weiter steigendem LET fällt sie wieder ab. Grund dafür ist, dass bei einer Energieabgabe von 100 keV/ $\mu\text{m}$  der räumliche Abstand zwischen Ionisationsprozessen ähnlich des Durchmessers der DNA-Doppelhelix ist und somit viele Doppelstrangbrüche entstehen (Friedberg & Copeland, 2011). Diese direkte Art der Zellschädigung wird vor allem von hoher LET-Strahlung erzeugt. Im Gegensatz dazu schädigt niedrige LET-Strahlung Gewebe größtenteils indirekt über freie Radikale (Kauffmann et al., 2001).

Da die RBE von verschiedenen Faktoren abhängt und selbst innerhalb einer Gewebeart variiert, kann sie nur unter Einbezug der jeweiligen Rahmenbedingungen angegeben

werden. Für die praktische Anwendung wurden deshalb von der internationalen Strahlenschutzkommission Strahlungswichtungsfaktoren festgelegt, die die RBE ausreichend genau wiedergeben und mit deren Hilfe sich stochastische Strahlungsfolgen berechnen lassen (Bundesamt für Strahlenschutz, 2009).

Neutronen haben einen hohen LET sowie eine hohe RBE beziehungsweise einen hohen Strahlungswichtungsfaktor im Vergleich zu anderen Bestrahlungsarten (vgl. Tabelle 2). Für die hohe RBE sind vor allem die Rückstoßprotonen verantwortlich, die durch die schnellen Neutronen entstehen. Allerdings sind noch nicht alle Mechanismen verstanden, warum die RBE der Neutronen höher ist als die RBE der konventionellen Bestrahlung (Pignol & Slabbert, 2001).

**Tabelle 2: LET und Strahlungswichtungsfaktor verschiedener Bestrahlungsarten (eigene Darstellung nach Bundesamt für Strahlenschutz (2009); Friedberg and Copeland (2011); Heller and Langham (1967))**

| Art der Bestrahlung  | Strahlungswichtungsfaktor $W_R$                                 | LET (keV/ $\mu$ m) beispielhaft                                  |
|----------------------|---|--|
| Photonen, Elektronen | 1   | Kobalt-60 Gammastrahlung: 0,3<br>250 kV <sub>p</sub> Photonen: 2 |
| Protonen             | 2   | 10 MeV Protonen: 4,7<br>150 MeV Protonen: 0,5                    |
| Neutronen            | Stetige Funktion ihrer Energie:<br>17,3 (2 MeV)<br>5,6 (14 MeV) | 1,8 MeV Spaltneutronen: 40,0<br>14 MeV Neutronen: 12,0           |
| Alphateilchen        | 20  | 2,5 MeV Alphateilchen: 166                                       |
| Schwerionen          | 20  | 2 GeV Eisenionen: 1000   |

Ein weiterer Vorteil der Neutronen zeigt sich bei der Abhängigkeit des Bestrahlungseffekts von Sauerstoff. Konventionelle Bestrahlung mit niedrigem LET ist durch ihre vor allem indirekte Strahlenwirkung stärker abhängig davon, ob Sauerstoff zur Verfügung steht, da er zu einer vermehrten Oxidation der DNA durch zusätzliche Radikalbildung und Fixation der Radikalstelle der DNA führt (Kauffmann et al., 2001). Beispielsweise muss bei einer Photonenbestrahlung im sauerstoffarmen Milieu die Dosis um das Dreifache erhöht werden, um die gleiche biologische Wirkung zu erzielen, wie in einem sauerstoffreichen Milieu. Das Sauerstoffanreicherungsverhältnis (Oxygen Enhancement Ratio, OER) beträgt daher 3. Bei schnellen Neutronen sinkt es auf 1,5 bis 1,7, da Sauerstoff die direkte Strahlenwirkung nicht unterstützt (Gueulette et al., 2010). Das OER ist daher wie die RBE abhängig vom LET (vgl. Abbildung 1).

Zusätzlich sind Neutronen weniger abhängig von anderen Faktoren wie der Dosishöhe, der intrinsischen Radiosensivität, der Phase des Zellzyklus zum Zeitpunkt der Bestrahlung und der gleichzeitigen Anwesenheit von medikamentösen Wirkstoffen oder Wärme. Diese Eigenschaften tragen zu der hohen RBE bei (Gueulette et al., 2010).

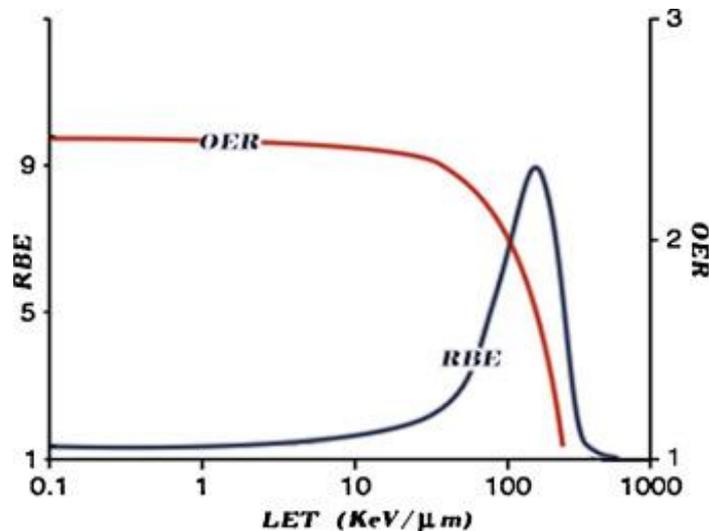


Abbildung 1: OER und RBE als Funktion des LET (Desouky & Zhou, 2016)

Dem Vorteil der hohen biologischen Wirksamkeit von Spaltneutronen steht die geringe Eindringtiefe in das menschliche Gewebe gegenüber. Daher können nur oberflächennahe Läsionen behandelt werden wie typischerweise Mammakarzinome, Melanome, Kopf-Hals-Tumore und Haut- oder Lymphknotenmetastasen verschiedener maligner Grunderkrankungen (IAEA, 2013; Technische Universität München, 2017b).

## 2.2 Neutronen in der medizinischen Praxis

Die Wirkung schneller Neutronen auf menschliches Tumorgewebe wird seit 1938 erforscht, als Dr. Robert Stone damit begann, die Auswirkungen von am Lawrence Zyklotron in Berkeley generierten Neutronen auf das fortgeschrittene Tumorleiden von 250 Patienten zu untersuchen. Viele dieser Patienten wurden zuvor erfolglos mit Photonen behandelt, sprachen aber deutlich auf die Bestrahlung mit Neutronen an. Allerdings traten bei fast allen Langzeitüberlebenden schwere Nebenwirkungen im gesunden Gewebe auf. Daraufhin wurde die Neutronentherapie zunächst nicht weiterverfolgt. Erst in den 1950er Jahren konnten durch die in-vitro Bestrahlung von menschlichen Zellkulturen niedrigere und besser geeignete Neutronendosen ermittelt werden (Mary Catterall, 1979; Griffin, 1980).

Zusätzlich erkannte man, dass die Wirkung von Hoch-LET Strahlung weniger abhängig von der Anwesenheit von Sauerstoff oder dem Zellalter und der Zelldifferenzierung ist.

Infolgedessen fanden weitere Studien zur Erforschung der Neutronenbestrahlung statt, wobei das Hammersmith Hospital in London in den 1970er Jahren eine führende Rolle einnahm. Die zunächst vielversprechenden Ansprechraten und niedrigen Nebenwirkungen führten zum Bau weiterer Neutronenquellen u.a. in Europa, Japan und den USA (Mary Catterall, 1979; Griffin, 1980).

Der anfänglich großen Erwartungshaltung konnte die Neutronentherapie jedoch nicht gerecht werden. Es zeigte sich, dass sich nur für wenige Tumorarten bessere lokale Kontrollraten erzielen ließen und dabei die Probleme der starren Anlagen sowie der starken Nebenwirkungen überwogen (Pignol & Slabbert, 2001). Zudem kam erschwerend hinzu, dass sich die Neutronenstrahlen der verschiedenen Einrichtungen nur schwer vergleichen ließen und selbst innerhalb einer Bestrahlungsanlage die RBE unter anderem abhängig von Gewebetiefe und Größe des Bestrahlungsfeldes variiert. Dies führte zu kontroversen Diskursen und zu weiteren in vivo und in vitro Studien an Mensch und Tier, um die Neutronenstrahlen besser charakterisieren zu können (Pignol & Slabbert, 2001).

Das Interesse an Neutronen für medizinische Anwendungen ließ in den späten 80er Jahren nach und viele Anlagen stellten ihren Betrieb ein. Erst in den letzten Jahren erlebt die Neutronentherapie einen erneuten Aufschwung. Wesentlich trugen dazu technisch verbesserte Anlagen mit beispielsweise flexiblerer Strahlungsführung und die Erforschung anderer hoch-LET Strahlungen wie schwere Ionen bei. Da diese Strahlungen teilweise ähnliche Eigenschaften besitzen, dienen Neutronen als Prototyp für ihre Erforschung und tragen zu einem verbesserten Verständnis der hoch-LET Strahlung bei (Britten et al., 2001; Griffin, 1980; Jones et al., 2011).

Heute existieren weltweit noch sechs Anlagen zur schnellen Neutronentherapie, von denen vier aktuell für die Behandlung von Tumorpatienten eingesetzt werden (IAEA, 2013).

Tabelle 3: Anlage zur schnellen Neutronentherapie (IAEA, 2013)

| Location  | Source reaction (MeV) | Mean n energy (MeV) | 50% depth (cm) | Beam direction | Collimator type     | First treatment | Patient number | Status            |
|---|-----------------------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------|-------------------|
| University of Washington Medical Center, Seattle, USA   | Cyclotron p(50.5)+Be  | 20                  | 14             | Isocentric     | Multi-leaf          | 1984            | 2960           | Treating patients |
| iThemba Laboratory for Accelerator Based Science (LABS), Somereste-West, South Africa                   | Cyclotron p(66)+Be    | 25                  | 16             | Isocentric     | Multi-blade trimmer | 1988            | 1788           | Treating patients |
| Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation   | Cyclotron d(13.6)+Be  | 6.3                 | 6              | Horizontal     | Inserts             | 1983            | 1500           | Treating patients |
| All-Russian Scientific Research Institute for Technical Physics (VNIITF), Snezhinsk, Russian Federation | d-t generator         | 10.5                | 8              | Horizontal     | Inserts             | 1999            | 1200           | Standby           |
| Essen University Hospital, Essen, Germany   | Cyclotron d(14.4)+Be  | 6.5                 | 8.0            | Isocentric     | Inserts             | 1978            | 769            | Standby           |
| FRM II, TUM, Garching, Germany  | Uranium converter     | 1.9                 | 5.0            | Horizontal     | Multi-leaf          | 2007            | 131            | Treating patients |

Aktueller Stand der Forschung ist, dass sich für viele Tumorarten mittels schneller Neutronen keine verbesserten lokalen Kontrollraten erzielen lassen. Zusätzlich kommen verschiedene Studien mit ähnlichem Patientenkollektiv zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Überlegenheit der Neutronen gegenüber konventioneller Bestrahlung (Duncan, 1994; Laramore & Griffin, 1995). Weiterhin erschwerend für die Evaluierung ihrer Wirksamkeit kommt hinzu, dass auch bei den heute genutzten Neutronenquellen immer noch deutlich verschiedene Energieniveaus genutzt werden und sich dadurch auch die Tiefendosiskurven stark unterscheiden (IAEA, 2013). Mehrheitlich Vorteile zeigen Studien aber bei der Bestrahlung von oberflächennahen Tumoren wie adenoidzystischen Karzinomen, Speicheldrüsentumoren, Prostatakarzinomen, Pleuramesotheliomen und malignen Melanomen. Besonders bei den adenoidzystischen Karzinomen führte die Behandlung neben einer verbesserten lokalen Kontrolle auch zu einem verlängerten Gesamtüberleben. Allerdings haben diese Studien häufig nur ein kleines Patientenkollektiv,

sodass solche Beobachtungen mit Vorsicht betrachtet und weiter validiert werden müssen. Die Neutronentherapie existiert heute vor allem als individuelle Behandlungsoption für ausgewählte Patienten mit spezifischen Diagnosen (Specht et al., 2015).

Beziehen sich bisher alle Angaben auf den Einsatz von schnellen Neutronen in der Medizin, sollte der Vollständigkeit halber noch erwähnt werden, dass auch Bestrahlungen mit langsamen - sogenannten thermischen - Neutronen mit einer Energie von unter 1 eV durchgeführt werden. Diese Bor-Neutroneneinfangtherapie (boron neutron capture therapy, BNCT) setzt allerdings voraus, dass möglichst viel Bor mittels spezifischer Träger vor der Bestrahlung in das Tumorgewebe eingeschleust wird. (Gabel, 1997). Diese Art der Neutronentherapie wird nicht am Forschungsreaktor Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) durchgeführt und wird deshalb im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter thematisiert.

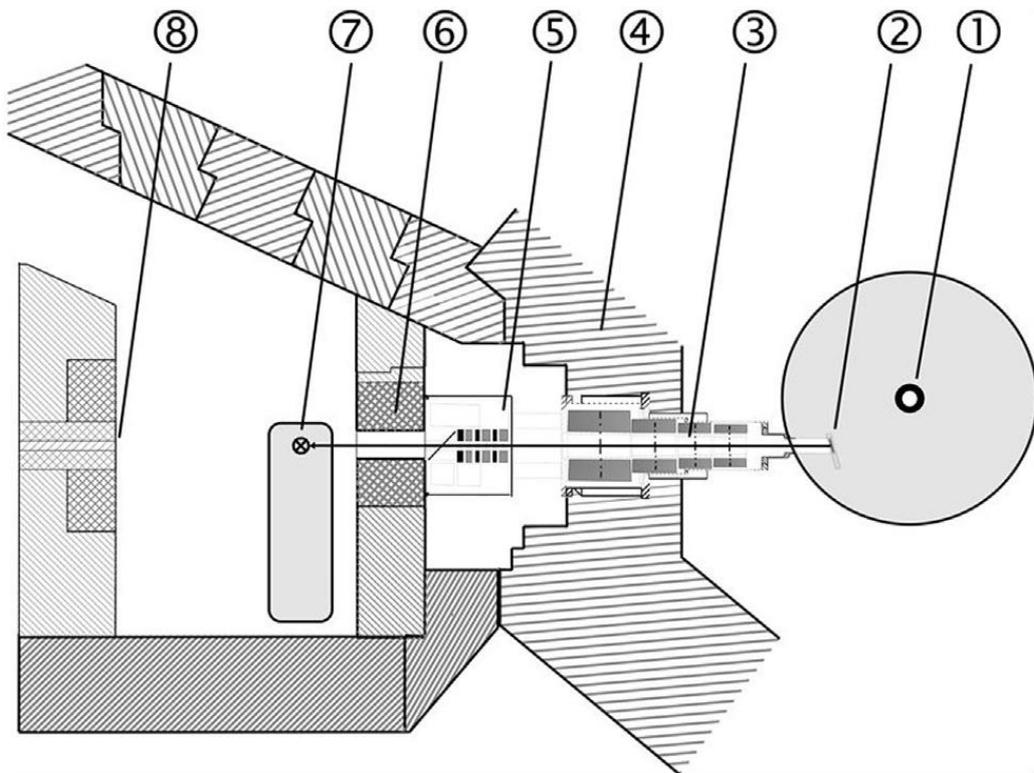
### **2.3 Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II)**

Die hier für die Bestrahlung von Patienten genutzten Neutronen wurden an der Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) in Garching generiert. Der Forschungsreaktor der Technischen Universität München (TUM) wird seit dem 29. April 2005 betrieben und ist eine der leistungsfähigsten Neutronenquellen weltweit. In der Regel erzeugt der Reaktor pro Jahr in vier Zyklen für die Dauer eines Brennelements von 60 Tagen Neutronen, die für wissenschaftliche, industrielle und medizinische Zwecke verwendet werden. Zwischen den Zyklen finden Wartungsphasen statt.

Mittels Kernspaltung von Uran werden über  $10^{14}$  freie Neutronen pro Quadratzentimeter erzeugt, die zunächst mittels Wasserstoffatomen des Kühlwassers abgebremst werden müssen, um die Kettenreaktion aufrecht zu erhalten. Diese langsamen, sogenannten thermischen Neutronen werden anschließend über Strahlführungssysteme weitergeleitet und zum Teil modifiziert, um verschiedene Energieniveaus für wissenschaftliche Experimente und industrielle Anwendungen zu erhalten.

Für die therapeutische Bestrahlung von malignen Tumoren werden Spaltneutronen mit einer mittleren Energie von 1,9 MeV erzeugt. Wie in Abbildung 2 dargestellt, wird dafür eine Konverteranlage aus zwei Uranplatten, die sich in einem Abstand von ca. 1 Meter zum Reaktorkern befindet, mit den von dem Brennelement stammenden thermischen Neutronen bestrahlt. Hierbei entstehen u.a. schnelle Neutronen, die im Anschluss nicht abgebremst werden. Anschließend wird die erzeugte Strahlung durch ein Filtersystem geleitet, welches die Strahlenzusammensetzung verändern kann, indem es beispielsweise die Gammakomponente der Spaltstrahlung verringert oder niedrigenergetische Neutronen herausfiltert (Technische Universität München, 2017a, 2017b).

Die Dosimetrie im Wasserphantom ergibt für die Neutronen-Gamma-Mischstrahlung in 2 cm Tiefe eine Dosisleistung von 0,52 Gy/min für Neutronen und 0,20 Gy/min für Photonen. Dabei haben die Neutronen eine Halbwertstiefe von 5,4 cm (Wagner et al., 2008). Im Anschluss an das Filtersystem werden die Neutronen durch ein verstellbares Blendensystem geleitet. Dieser sogenannte Lamellenkollimator - in Strahlungsrichtung bestehend aus Eisen, Polyethylen und Blei - ermöglicht es, das Bestrahlungsfeld gemäß der Tumorausdehnung einzustellen, wobei die größtmögliche Fläche 20 x 30 cm<sup>2</sup> beträgt (Technische Universität München, 2017a; Wagner et al., 2008).



**Abbildung 2: Grundriss der Neutronentherapieanlage am FRM II (Specht et al., 2015)**

1 Reaktorkern, 2 Neutronenkonverter, 3 Strahlrohr mit Verschlüssen, 4 Beckenwand, 5 Filtereinheiten, 6 Lamellenkollimator, 7 Bestrahlungstisch, 8 Strahlfänger

## 3 Patienten und Methodik

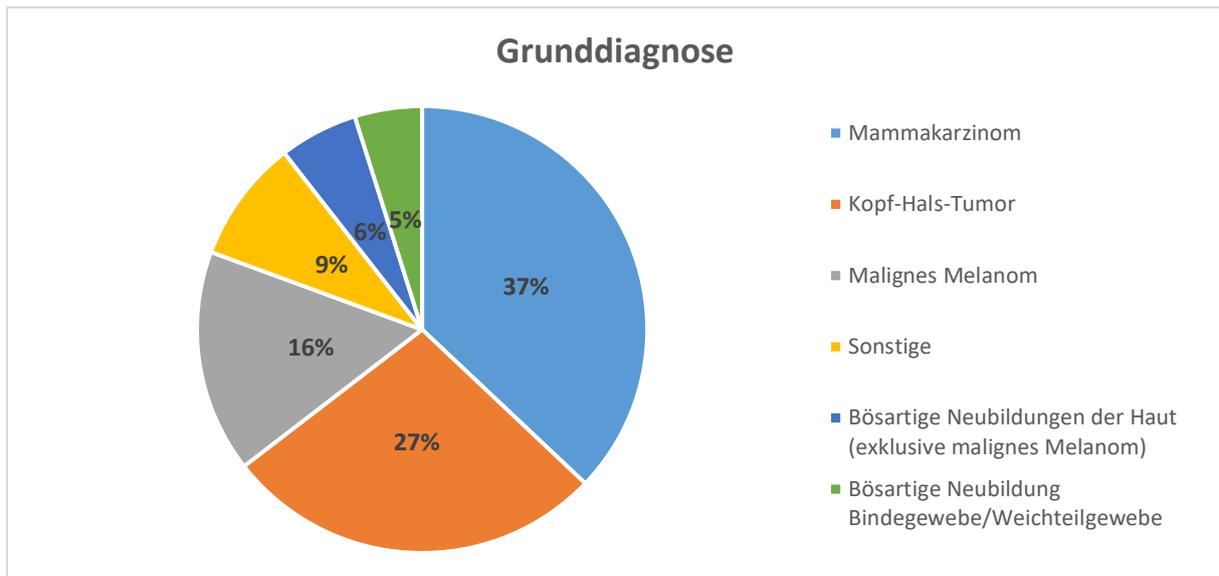
Im Folgenden werden das Patientenkollektiv sowie die Methoden der Datenerfassung vorgestellt. Des Weiteren wird auf die angewandte Statistik eingegangen.

### 3.1 Patientenkollektiv

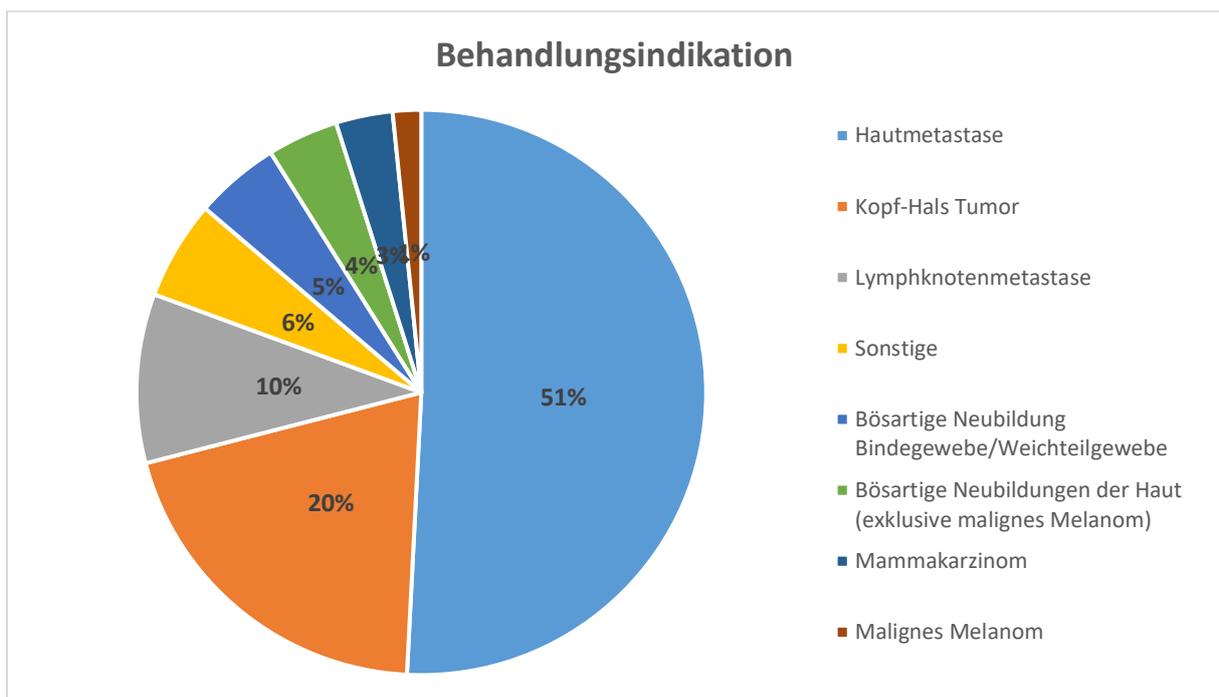
Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von 124 Patienten, welches zwischen 2007 und 2013 in insgesamt 136 Zyklen am FRM II mit Neutronen bestrahlt wurde, retrospektiv analysiert. Die Patienten stammten aus Deutschland (54%), Österreich (38%) sowie Italien (8%) und wurden von der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar betreut. 64% von ihnen waren Frauen, 36% Männer. Ihr medianes Alter bei Bestrahlungsbeginn mit Neutronen betrug 67 Jahre (Spannweite: 18 – 94 Jahre). Zu Beginn des Jahres 2015 lebten noch 22 Patienten (18%), 96 (77%) waren verstorben. Die Patienten wurden vor allem in palliativer aber auch in kurativer Intension behandelt.

In 59% der Fälle fand eine kombinierte Photonen-Neutronenbestrahlung (kPNT) statt, wobei der Abstand zwischen den Bestrahlungsarten maximal acht Wochen betrug. In der Regel wurde dieses Behandlungsschema gewählt, wenn die jeweiligen Läsionen noch nicht bzw. noch nicht mehrfach bestrahlt wurden. Die Patienten wurden dabei meist zuerst mit Photonen behandelt, jedoch wurde abhängig vom Betriebszyklus des FRM II die Reihenfolge in manchen Fällen geändert. Bei 40% der Patienten wurde eine alleinige Neutronentherapie (aNT) durchgeführt. Um im Folgenden Verwechslungen auszuschließen, werden die spezifischen Abkürzungen (kPNT, aNT) gewählt, wenn sich die Angaben auf ein bestimmtes Behandlungsschema beziehen. Die Bezeichnung Neutronentherapie (NT) dahingegen wird allgemein für die Anwendung von Neutronen verwendet.

Das Patientenkollektiv stellt eine inhomogene Gruppe bezüglich der Grunderkrankung und der Behandlungsindikation dar (vgl. Abbildung 3 und 4). Ebenso unterscheiden sich die Histologien, die TNM-Stadien und der Differenzierungsgrad der verschiedenen Tumorarten sowie die Vorbehandlungsschemata. Eingeschlossen wurden vor allem Patienten mit lokal fortgeschrittenen Erkrankungen oder Rezidiven.



**Abbildung 3: Grunddiagnosen der am FRM II behandelten Patienten**  
 Tumorentitäten mit einer Fallzahl  $\leq 3$  wurden unter Sonstige zusammengefasst



**Abbildung 4: Behandlungsindikationen der am FRM II behandelten Patienten**  
 Tumorentitäten mit einer Fallzahl  $\leq 3$  wurden unter Sonstige zusammengefasst

Die größte Untergruppe der Grunderkrankungen stellen mit 37% (46/124) die Mammakarzinompatientinnen dar. Darauf folgen die Kopf-Hals-Tumore mit 27% und das maligne Melanom mit 16% der Patienten. In geringeren Fallzahlen wurden ebenso maligne Neoplasien der Haut und des Weichteilgewebes behandelt, sowieso vereinzelt auftretende Erkrankungen wie beispielsweise Schilddrüsenkarzinome oder Mesotheliome. Alle

Untergruppen setzen sich aus verschiedenen Histologien und besonders die Gruppe der Kopf-Hals-Tumore zusätzlich aus einer Vielzahl von Tumorentitäten zusammen, die der besseren Übersicht halber zu größeren Gruppen zusammengefasst werden müssen und auf deren Zusammensetzung in Kapitel 3.2 näher eingegangen wird.

Mit Abstand wichtigste Behandlungsindikation für eine Neutronentherapie waren in 51% (63/124) der Fälle Hautmetastasen verschiedener Genese, wobei vor allem das Mammakarzinom und das maligne Melanom als ursächliche Grunderkrankung verantwortlich waren. Zu beachten ist hierbei, dass auch Brustwandrezidive nach Mammakarzinom hier zu den Hautmetastasen gezählt werden, da eine genaue Differenzierung retrospektiv oft nicht möglich war. Darauf folgen die Kopf-Hals-Tumore (20%), Lymphknotenmetastasen (10%), maligne Neubildungen des Weichteilgewebes (5%) und der Haut (4%) sowie vereinzelt auftretende Diagnosen (6%). In wenigen Fällen wurde bei Mammakarzinomen die Grunderkrankung und beim malignen Melanom ein Lokalrezidiv mit Neutronen behandelt, daher zählen diese Fälle nicht zu den Hautmetastasen und werden separat als Behandlungsindikation aufgeführt.

### **3.2 Datenerfassung und Parameter**

Die im Rahmen dieser Arbeit genutzten Daten wurden mittels Krankenhausakten des Klinikums rechts der Isar und des Landeskrankenhauses Innsbruck, anhand von Arztbriefen, Telefoninterviews mit Patienten, Angehörigen und behandelnden Ärzten sowie mittels Anschreiben der jeweiligen Einwohnermeldeämter erfasst. Es wurden unter anderem Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort, überweisende Klinik, Grunderkrankung, Behandlungsindikation, TNM-Stadien und Differenzierungsgrad sowie Histologie und Lokalisation der Grund- und Behandlungsdiagnosen festgehalten. Ebenso wurden Lymph-, Venen- und perineurale Infiltration der Grunddiagnose, Vorbestrahlungen mit Einzel(ED)- und Gesamtdosiswerten (GD) und Vorbehandlungen mittels Chemotherapie oder Operation dokumentiert. Des Weiteren wurde das Vorhandensein von weiteren systemischen Metastasen und der Karnofsky-Performance-Score (KPS) bei Beginn der Behandlung am FRM II sowie Einstellungen, Zahl der Bestrahlungsfelder, ED und GD der aNT und der kPNT erfasst.

Ebenso gingen der Zeitpunkt des Todes, der lokale Status bei der ersten - in der Regel null bis sechs Wochen nach Bestrahlung durchgeführten - und bei der zuletzt stattgefundenen Nachuntersuchung in die Daten mit ein. Der lokale Befund konnte in die Kategorien komplette Remission, partielle Remission, stabil und progressiv eingeteilt werden. Dabei ist zu beachten, dass ein stabiler Befund in zwei Fällen auftreten konnte. Einerseits wenn sich

eine sichtbare Läsion nach Bestrahlung in ihrer Ausdehnung nicht wesentlich veränderte und andererseits, wenn eine Operation – mit R0, R1 oder Rx Status – vor der Bestrahlung stattgefunden hat und sich nach der Neutronenbestrahlung kein erneutes makroskopisches Wachstum zeigte.

Zusätzlich wurden die akuten und chronischen Nebenwirkungen nach der Neutronentherapie festgehalten. Dabei wurde jeweils die stärkste Ausprägung im Verlauf der Nachsorge festgehalten. Akute Nebenwirkungen konnten bis zu drei Monaten nach Bestrahlung auftreten und wurden mit der von der deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren empfohlenen modifizierten Common Toxicity Criteria (CTC) erfasst. Die chronischen Nebenwirkungen wurden mittels der Late Effects of Normal Tissues - Klassifikation (LENT-SOMA) ermittelt (Wannemacher et al., 2013).

Chronische Nebenwirkungen treten definitionsgemäß ab dem 91. Tag nach Strahlentherapie auf und wurden in der Regel erst in diesem Zeitraum erfasst. Vereinzelt traten sie auch schon innerhalb der ersten drei Monate auf und wurden bereits zu diesem Zeitpunkt erfasst. Dadurch ist es in seltenen Fällen möglich, dass für Patienten mit einem Nachsorgezeitraum von unter drei Monaten chronische Nebenwirkungen dokumentiert sind. Zusätzlich wurden akute und chronische Strahlungsschäden vor der Neutronentherapie festgehalten, welche im Folgenden als akuter bzw. chronischer Vorbefund bezeichnet werden. Der akute Vorbefund wurde in der Regel von der zuerst durchgeführten Photonenbestrahlung im Rahmen einer kPNT verursacht, wohingegen der chronische Vorbefund meist von einer Vorbestrahlung und selten von den Photonen der kPNT stammt. Die Bezeichnung niedriggradig bezieht sich auf Grad 1 – 2, der Ausdruck höhergradig auf Grad 3 – 4 Nebenwirkungen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Patienten-, Diagnose- und Therapiecharakteristika der behandelten Patienten, auf die in Kapitel 4 nochmals eingegangen wird. Ergeben die jeweiligen prozentualen Angaben nicht 100%, so lagen hier nicht zu allen Patienten Informationen vor.

Tabelle 4: Übersicht der Patienten-, Diagnose- und Behandlungscharakteristika

| Parameter              | Mammakarzinom  | Kopf-Hals-Tumor   | Malignes Melanom | Neoplasie Haut                | Neoplasie Weichteil-/ Bindegewebe | Sonstige   |
|------------------------|--|---|------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--|
| Anzahl Patienten       | 46 (37%)   | 34 (27%)  | 20 (16%)         | 7 (6%)                        | 6 (5%)                            | 11 (9%)  |
| Geschlecht             |  |   |                  |                               |                                   |  |
| Weiblich               | 46 (100%)  | 17 (50%)  | 7 (35%)          | 1 (14%)                       | 4 (67%)                           | 4 (36%)  |
| Männlich               | 0 (0%)   | 17 (50%)  | 13 (65%)         | 6 (86%)                       | 2 (33%)                           | 7 (64%)  |
| Ursprungsorgan/-gewebe | Brustdrüse   | Speicheldrüsen: 21<br>Mund: 4<br>Pharynx: 4<br>Zunge: 3<br>Larynx: 1<br>Zervikaler Ösophagus: 1 | Haut             | Haut                          | Weichteil-/ Bindegewebe           | CUP: 3<br>Ovarien: 2<br>Analkanal: 2<br>Zäkum: 1<br>Schilddrüse: 1<br>Pleura: 1<br>Thorakaler Ösophagus: 1 |
| Histologie             | Duktales CA: 37<br>Lobuläres CA: 5<br>Medulläres CA: 1 | PECA: 15<br>ACC: 13<br>ADCA: 5<br>ACCA: 1   | Melanom          | PECA: 4<br>DFSA: 2<br>MCCA: 2 | Sarkom                            | PECA: 4<br>ADCA: 4<br>NET: 2<br>Mesotheliom: 1   |

|        |          |          |          |          |          |          |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Vor-OP |          |          |          |          |          |          |
| Ja     | 35 (76%) | 31 (91%) | 16 (80%) | 7 (100%) | 6 (100%) | 5 (45%)  |
| Nein   | 7 (15%)  | 3 (9%)   | 1 (5%)   | 0 (0%)   | 0 (0%)   | 5 (45%)  |
| Vor-RT |          |          |          |          |          |          |
| Ja     | 37 (80%) | 16 (47%) | 2 (10%)  | 5 (71%)  | 2 (33%)  | 10 (91%) |
| Nein   | 8 (17%)  | 18 (53%) | 18 (90%) | 2 (29%)  | 4 (67%)  | 1 (9%)   |

|   |                 |                 |                 |                 |                 |                 |  |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| Vor-CT  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |  |
| Ja  | 42 (91%)        | 15 (44%)        | 8 (40%)         | 4 (57%)         | 2 (33%)         | 9 (82%)         |  |
| Nein  | 3 (7%)          | 19 (56%)        | 12 (60%)        | 3 (43%)         | 4 (67%)         | 2 (18%)         |  |
| Medianes Alter<br>(Spannweite) bei<br>aNT/kPNT-Beginn       | 63<br>(31 - 85) | 67<br>(18 - 90) | 72<br>(37 - 94) | 72<br>(59 - 87) | 73<br>(45 - 82) | 67<br>(44 - 88) |  |
| Weitere<br>systemische<br>Metastasen bei<br>aNT/kPNT-Beginn |                 |                 |                 |                 |                 |                 |  |
| Ja  | 29 (63%)        | 5 (15%)         | 9 (45%)         | 1 (14%)         | 2 (33%)         | 5 (45%)         |  |
| Nein  | 15 (33%)        | 29 (85%)        | 10 (50%)        | 6 (86%)         | 3 (50%)         | 6 (55%)         |  |

CA: Karzinom, PECA: Plattenepithelkarzinom, ACC: adenoidzystisches Karzinom, ADCA: Adenokarzinom, ACCA: Azinuszellkarzinom, DFSA: Dermatofibrosarkom, MCCA: Merkelzellkarzinom, NET: Neuroendokriner Tumor, CUP: Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor

### 3.3 Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2013 verwaltet und mit der Statistiksoftware SPSS Statistics Version 22 von IBM ausgewertet. Es wurden deskriptive Parameter für die Beschreibung der Daten angewendet und Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier durchgeführt.

Das lokale progressionsfreie Überleben (PFS) erstreckt sich vom ersten Bestrahlungstag der kPNT/aNT bis zum Zeitpunkt des Voranschreitens der bestrahlten Läsion oder der letzten unauffälligen Nachsorge. Im Folgenden wird das lokale PFS der Einfachheit halber immer nur als PFS bezeichnet. Zu beachten ist, dass in den Fällen, wo sich schon während oder direkt nach der NT ein Progress zeigt, der erste Bestrahlungstag auch als Endpunkt des PFS definiert wurde. Dadurch werden die von Anfang an progredienten Patienten mit einem PFS von null Tagen eingerechnet.

Das Gesamtüberleben (OS) wird vom Tag der ersten Bestrahlung bis zum Versterben des Patienten beziehungsweise bis zu seinem letzten dokumentierten Lebenszeichen definiert. Der Nachsorgezeitraum erstreckt sich vom letzten Tag der NT bis zum Datum der letzten Nachsorge. Wurden Patienten mehrfach konventionell vorbestrahlt oder mit Neutronen behandelt, ging nur die erste Bestrahlung in die Berechnung der medianen Einzel- und Gesamtdosen ein.

Mittels des Log-rank-Tests wurden die beiden Therapieschemata kPNT und aNT verglichen und die Signifikanzen angegeben. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Durch die gegebenen Umstände wie die hochpalliative Situation der Patienten sowie die jeweils unterschiedlich hohen, bereits erhaltenen Strahlendosen fand die Einteilung der Gruppen jedoch nicht randomisiert statt. Dadurch ergibt sich eine eingeschränkte Aussagekraft des Log-rank-Tests.

Sind Patienten während der Bestrahlung verstorben, gingen die eventuell bereits erfassten Nebenwirkungen und Vorbefunde nicht in die Statistik der Toxizitäten mit ein. In dem seltenen Fall, dass es mittels Akten, SAP und Telefonaten nicht nachvollziehbar war, welches Therapieschema angewendet wurde und nur die Informationen zur Neutronenbestrahlung vorlagen, wurden diese Patienten dem aNT-Zweig zugeordnet.

## **4 Ergebnisse**

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Arbeit vorgestellt. Dabei liegt der Fokus auf den - nach der Grunderkrankung eingeteilten - zwei größten Patientengruppen, denen der Mammakarzinom- und der Kopf-Hals-Tumor-Patienten. Patienten mit anderen Grunderkrankungen werden zusammengefasst im Kapitel 4.3 unter weitere Tumorentitäten vorgestellt.

### **4.1 Mammakarzinome**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Mammakarzinompatientinnen vorgestellt. Dabei wird auf die Patienten- und Behandlungscharakteristika, das initiale Ansprechen, das PFS und OS sowie auf die akuten und chronischen Nebenwirkungen eingegangen.

#### **4.1.1 Patienten- und Behandlungscharakteristika**

Die Gruppe der Mammakarzinome stellt mit 46 Patientinnen die größte Untergruppe der Neutronenpatienten dar und beinhaltet als Behandlungsindikation hauptsächlich lokale Brustwandrezidive und Hautmetastasen (zusammen 89%), aber auch wenige Mammakarzinome, die bereits nach Erstdiagnose mit Neutronen behandelt wurden (9%). Ebenso wird eine Patientin mit einer Weichteilmetastase (2%) nach Mammakarzinom behandelt. Histologisch handelte es sich um duktales Karzinome (80%), es traten aber auch lobuläre (11%) und ein medulläres (2%) Karzinom auf (vgl. Tabelle 4 in Kapitel 3.2).

Die meistens Patientinnen wurden bereits vorbehandelt. 91% erhielten eine Chemotherapie, 76% eine Operation und 80% eine konventionelle Bestrahlung in einem Zyklus (67%) bzw. zwei Zyklen (13%). Die mediane Gesamtdosis des ersten Zyklus betrug dabei 58,4 Gy (Spannweite: 39,1 - 66,4 Gy). Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Spannweite: 31 - 85 Jahre) bei Bestrahlungsbeginn mit Neutronen - bzw. mit Photonen bei der kPNT und wenn diese zuerst angewendet wurden. Bei knapp zwei Drittel der Patientinnen bestanden zum Zeitpunkt der Neutronenbehandlung bereits (weitere) systemische Metastasen (63%), die sich häufig als lebenslimitierende Faktoren herausstellten.

Die mediane Gesamtdosis betrug 6,0 Gy (Spannweite: 2,0 - 10,0 Gy) und die mediane Einzeldosis 2,0 Gy (Spannweite: 1,5 - 2,3 Gy). Dabei wurden 1 bis 6 Bestrahlungsfelder (Median: 1) eingerichtet. Die mediane Bestrahlungszeit betrug 168 s (Spannweite: 122 - 208 s) und die mediane Eindringtiefe 0 cm (Spannweite: 0 - 5 cm).

Die Hälfte der Patientinnen wurde mit einer kPNT behandelt. Dabei wurden Photonen mit einer medianen Gesamtdosis von 39,0 Gy (Spannweite: 12,0 - 52,0 Gy) und einer medianen

Einzeldosis von 2,0 Gy (Spannweite: 1,8 – 4,0 Gy) appliziert. Der mediane Nachsorgezeitraum lag bei 7 Monaten (Spannweite: 0 – 74 Monate).

#### 4.1.2 Lokales Ansprechen, PFS und OS

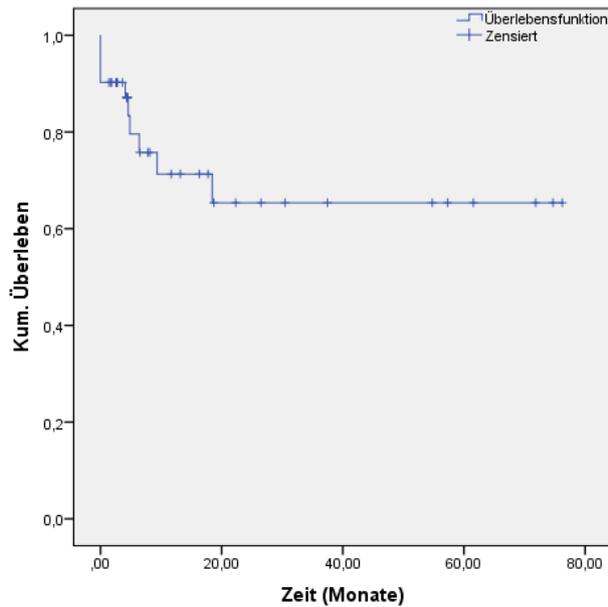
Das initiale Ansprechen nach Neutronentherapie konnte für 41 der 46 Patientinnen ermittelt werden. 29% (12/41) zeigten eine komplette Remission der bestrahlten Läsionen, 46% eine partielle Remission und 15% wurden als stabil klassifiziert. 10% der Patientinnen zeigten weiterhin eine Progression der Läsion (vgl. Tabelle 5). Im weiteren Verlauf der Nachsorge, die bei 36 der 37 Patientinnen mit einem initial progressionsfreien Befund stattfand, zeigte sich bei 6 zusätzlichen Patientinnen eine lokale Progression.

**Tabelle 5: Mammakarzinome: Lokales Ansprechen initial und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge**

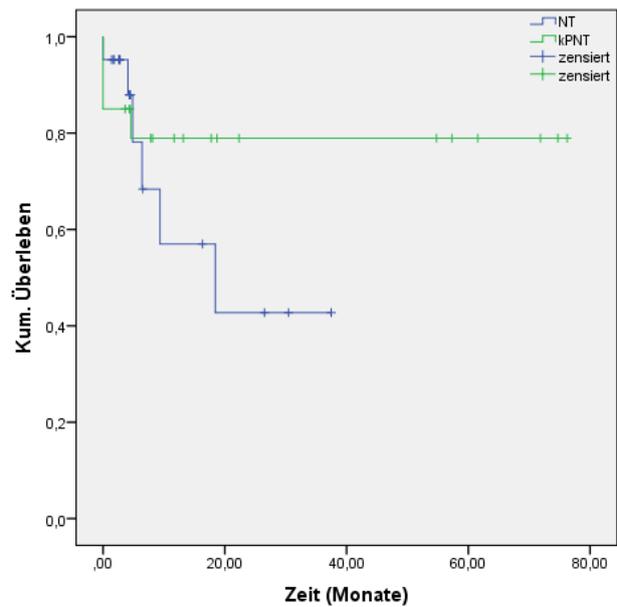
| Status              | Initial   | Letzte Nachsorge |
|---------------------|-----------|------------------|
| Komplette Remission | 12 (29%)  | 11 (28%)         |
| Partielle Remission | 19 (46%)  | 15 (38%)         |
| Stabil              | 6 (15%)   | 4 (10%)          |
| Progressiv          | 4 (10%)   | 10 (25%)         |
| Gesamt              | 41 (100%) | 40 (100%)        |

Für die Gesamtgruppe der Mammakarzinome wurde das mediane PFS nicht erreicht. Der Mittelwert des PFS lag bei 52 Monaten (95%-KI: 39 – 65 Monate). Das PFS nach einem Jahr betrug 71%, nach 19 Monaten zeigte sich kein neu auftretender Progress mehr, sodass das PFS nach drei und fünf Jahren bei 65% lag (vgl. Abbildung 5).

Die Ergebnisse nach Behandlungsmodalität aufgeteilt zeigt Abbildung 6. Das mediane PFS wurde nur in der aNT-Gruppe erreicht und trat bei 18 Monaten (95%-KI: 0 – 40 Monate) auf, der Mittelwert des PFS lag bei 21 Monaten (95%-KI: 12 – 30 Monaten) bei der aNT und bei 60 Monaten (95%-KI: 47 – 74 Monaten) bei der kPNT. Das PFS betrug bei der aNT-Gruppe nach einem Jahr 57% und nach drei Jahren 43%. Nach rund 37 Monaten sind alle Patienten entweder verstorben oder zensiert, sodass das PFS nach fünf Jahren nicht erreicht wurde. Bei der kPNT lag das PFS nach einem, drei und fünf Jahren konstant bei 79%. Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,285.



**Abbildung 5: Mammakarzinome: PFS aller Patientinnen**



**Abbildung 6: Mammakarzinome: PFS abhängig von der Behandlungsmodalität (p= 0,285)**

Das mediane OS der Patientinnen betrug 12 Monate (95%-KI: 5 – 19 Monate) und das mittlere OS 25 Monate (95%-KI: 17 – 33 Monate). Nach einen, drei und fünf Jahren lag das OS bei 51%, 25% und 17% (vgl. Abbildung 7). Nach Therapieschema differenziert ergaben sich bei der aNT Werte für das mediane OS von 7 Monaten (95%-KI: 5 – 10 Monate) und für das mittlere OS von 14 Monaten (95%-KI: 8 – 19 Monate). Bei der kPNT lag der Median bei 22 Monaten (95%-KI: 9 – 35) und der Mittelwert bei 35 Monaten (95%-KI: 22 – 48 Monaten). Nach einem und drei Jahren lag das OS bei der aNT bei 36% und 14% (wobei fünf Jahre nicht erreicht wurden), bei der kPNT bei 67%, 38% und 29% (vgl. Abbildung 8). Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,008.

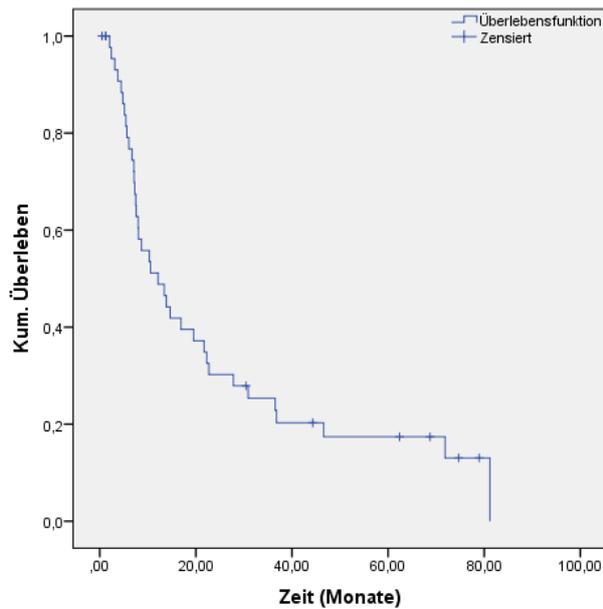


Abbildung 7: Mammakarzinome: OS aller Patientinnen

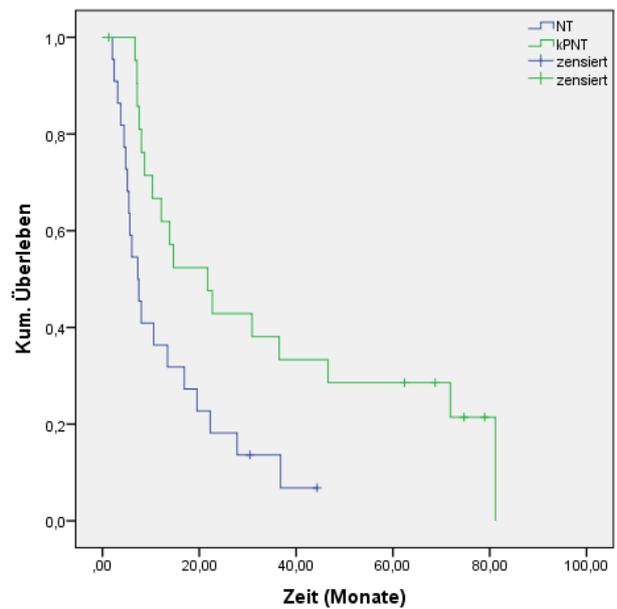


Abbildung 8: Mammakarzinome: OS abhängig von der Behandlungsmodalität (p=0,008)

Bei Betrachtung des OS abhängig von anderen Faktoren wie dem KPS der Patienten und dem Vorhandensein (weiterer) systemischer Metastasen bei Bestrahlungsbeginn zeigten sich folgende Ergebnisse. Das mediane OS bei einem KPS  $\geq 90\%$  betrug 23 Monate (95%-KI: 5 – 41 Monate), bei einem KPS von 70 bis 80% 8 Monate (95%-KI: 4 – 12 Monate) und einem KPS  $\leq 60\%$  7 Monate (95%-KI: 2 – 12 Monate). Der p-Wert betrug 0,009. Waren zu Bestrahlungsbeginn keine weiteren systemischen Metastasen vorhanden, lag das mediane OS bei 47 Monaten (95%-KI: 21 – 73 Monate) im Vergleich zu einem medianen OS von 7 Monaten (95%-KI: 6 – 9 Monate) bei existierenden zusätzlichen systemischen Metastasen. Der p-Wert lag bei 0,000 (vgl. Abbildungen 9 und 10).

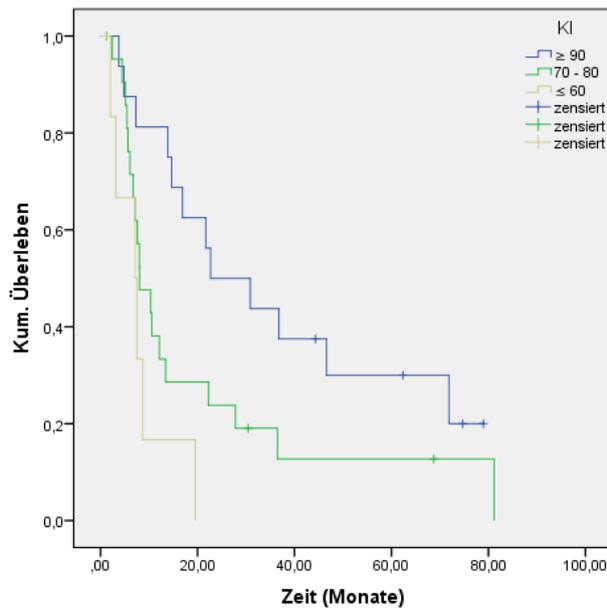


Abbildung 9: Mammakarzinome: OS abhängig vom KPS ( $p=0,009$ )

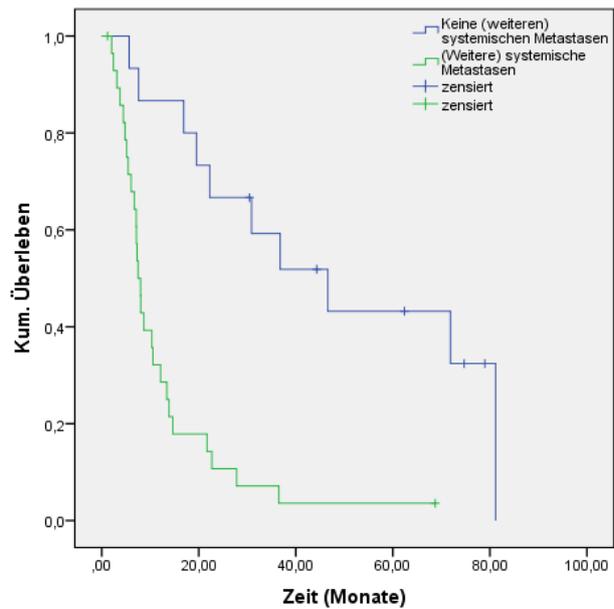


Abbildung 10: Mammakarzinome: OS abhängig vom Vorhandensein systemischer Metastasen ( $p=0,000$ )

### 4.1.3 Nebenwirkungen

Im Folgenden wird auf die akuten und chronischen Nebenwirkungen eingegangen.

#### 4.1.3.1 Akute Nebenwirkungen

42 der 46 Patientinnen standen für die Erfassung der akuten Nebenwirkungen zur Verfügung. Diese wurde nach der Neutronentherapie durchgeführt. Bei beinahe allen Patientinnen (40/42) zeigte sich nach der Neutronentherapie eine akute Radiodermatitis im Bestrahlungsfeld. Bei 79% (33/42) beschränkte sich diese auf eine Grad 1 - 2 Radiodermatitis. 17% zeigten eine Grad 3 - 4 Radiodermatitis. Weitere akute Nebenwirkungen waren Übelkeit, Husten, Dyspnoe und Appetitlosigkeit. Hierbei handelte es sich bis auf eine Grad 3 Dyspnoe um Grad 1 - 2 Nebenwirkungen (vgl. Tabelle 6).

Von 22 der 23 Patientinnen mit einer aNT konnten Nebenwirkungen erfasst werden, bei der kPNT von 20 der 23 Patientinnen. Hierbei erhielt eine Patientin zuerst die Neutronen. Da die akuten Nebenwirkungen nach der Neutronenapplikation erfasst wurden und somit bei der Patientin zu diesem Zeitpunkt zunächst nur Nebenwirkungen der Neutronen festgehalten werden konnten, wurde diese Patientin nicht für eine Gegenüberstellung der akuten Nebenwirkungen der aNT und kPNT miteinbezogen. Daher ergeben in seltenen Fällen die addierten aNT und kPNT Patientenzahlen nicht die gleiche Anzahl wie das gesamte Patientenkollektiv (PK).

**Tabelle 6: Mammakarzinome: Akute Nebenwirkungen nach Neutronentherapie**

| <u>Akute Nebenwirkungen</u>  |                 |                 |               |                |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|
| <b>Gesamtes PK (42 Pat.)</b> | <b>Grad 1</b>   | <b>Grad 2</b>   | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b>  |
| aNT (22 Pat.)                |                 |                 |               |                |
| kPNT (19 Pat.)               |                 |                 |               |                |
| <u>Radiodermatitis</u>       |                 |                 |               |                |
| <b>Gesamtes PK</b>           | <b>15 (36%)</b> | <b>18 (43%)</b> | <b>3 (7%)</b> | <b>4 (10%)</b> |
| aNT                          | 9 (41%)         | 8 (36%)         | 3 (14%)       | 1 (5%)         |
| kPNT                         | 5 (26%)         | 10 (52%)        | 0 (0%)        | 3 (16%)        |
| <u>Übelkeit</u>              |                 |                 |               |                |
| <b>Gesamtes PK</b>           | <b>6 (14%)</b>  | <b>1 (2%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>-</b>       |
| aNT                          | 5 (23%)         | 0 (0%)          | 0 (0%)        |                |
| kPNT                         | 0 (0%)          | 1 (5%)          | 0 (0%)        |                |
| <u>Husten</u>                |                 |                 |               |                |
| <b>Gesamtes PK</b>           | <b>2 (5%)</b>   | <b>1 (2%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>-</b>       |
| aNT                          | 2 (9%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        |                |
| kPNT                         | 0 (0%)          | 1 (5%)          | 0 (0%)        |                |
| <u>Dyspnoe</u>               |                 |                 |               |                |
| <b>Gesamtes PK</b>           | <b>0 (0%)</b>   | <b>1 (2%)</b>   | <b>1 (2%)</b> | <b>0 (0%)</b>  |
| aNT                          | 0 (0%)          | 1 (5%)          | 1 (5%)        | 0 (0%)         |
| kPNT                         | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)         |
| <u>Appetitlosigkeit</u>      |                 |                 |               |                |
| <b>Gesamtes PK</b>           | <b>1 (2%)</b>   | <b>1 (2%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b>  |
| aNT                          | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)         |
| kPNT                         | 1 (5%)          | 1 (5%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)         |

-: Grad nicht vorhanden

Bei den 19 Patientinnen mit einer kPNT und bei denen zuerst Photonen angewandt wurden, war ein Vorbefund von akuten Nebenwirkungen durch Photonen möglich. Auch hier war die häufigste Toxizität in 74 % (14/19) der Fälle eine Radiodermatitis Grad 1 - 2. Weitere, seltenere Nebenwirkungen waren Husten, Dyspnoe und Appetitlosigkeit (vgl. Tabelle 7).

**Tabelle 7: Mammakarzinome: Akuter Vorbefund der kPNT**

| <b>Akute Nebenwirkungen</b> | <b>Grad 1</b> | <b>Grad 2</b> | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Radiodermatitis             | 9 (47%)       | 5 (26%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Husten                      | 3 (16%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)        | -             |
| Dyspnoe                     | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        |
| Appetitlosigkeit            | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |

-: Grad nicht vorhanden

#### 4.1.3.2 Chronische Nebenwirkungen

36 Patientinnen standen für die Erfassung von chronischen Nebenwirkungen zur Verfügung. Wie bei den akuten Toxizitäten waren dies hauptsächlich leichte bis moderate Nebenwirkungen. Die häufigste chronische Nebenwirkung war eine Grad 1 – 2 Veränderung der Hautpigmentierung, die bei 72% der Patientinnen aufgetreten ist. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Teleangiektasien, Fibrosen, Lymphödeme des Armes sowie eine Schuppung der Haut. Andere Nebenwirkungen waren selten und in der Regel Grad 1 – 2 Toxizitäten (vgl. Tabelle 8). Da bereits bei manchen Patientinnen ein chronischer Strahlenschaden vor der NT bestand, den sie hauptsächlich durch eine Vorbestrahlung oder seltener im Rahmen der kPNT erhalten haben, wird hier aufgrund der geringen Aussagekraft und Unmöglichkeit der Zuordnung keine Unterteilung in aNT und kPNT vorgenommen.

**Tabelle 8: Mammakarzinome: Chronische Nebenwirkungen nach Neutronentherapie**

| <b>Chronische Nebenwirkungen</b> | <b>Grad 1</b> | <b>Grad 2</b> | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Änderung der Pigmentierung       | 7 (19%)       | 19 (53%)      | -             | -             |
| Teleangiektasien                 | 7 (19%)       | 6 (17%)       | 2 (6%)        | -             |
| Fibrose                          | 11 (31%)      | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Lymphödem des Armes              | 3 (8%)        | 2 (6%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        |
| Schuppung, Rauheit               | 4 (11%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)        | -             |
| Dyspnoe                          | 0 (0%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Husten                           | 0 (0%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        | -             |
| Ulkus                            | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        |
| Atrophie                         | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |

-: Grad nicht vorhanden

#### 4.2 Kopf-Hals-Tumore

Die Gruppe der Kopf-Hals-Tumore setzt sich aus verschiedenen Tumorerkrankungen zusammen. Zunächst wird auf die Gruppe als Gesamtes eingegangen, später folgt eine separate Betrachtung der am häufigsten behandelten Plattenepithel- (PECA) und adenoidzystischen Karzinome (ACC).

### **4.2.1 Patienten- und Behandlungscharakteristika**

Die Gruppe der Kopf-Hals-Tumore stellt mit 34 Patienten die zweitgrößte Untergruppe der Neutronenpatienten dar. Sie beinhaltet als Behandlungsindikation hauptsächlich die Grunderkrankung (35%) und lokale Rezidive (38%) aber auch Lymphknoten-(18%), Haut-(6%) und Weichteilmetastasen (3%). Mit Abstand das häufigste Ursprungsgewebe der Tumorerkrankungen waren mit 62% die großen Speicheldrüsen. Des Weiteren wurden malignen Neoplasien des Mundes (12%) und der Zunge (9%), des Pharynx (12%), des Larynx (3%) und des zervikalen Ösophagus (3%) behandelt. Histologisch handelte es sich größtenteils um Plattenepithel- (44%) und adenoidzystische Karzinome (38%). Seltener wurden Adenokarzinome und Azinuszellkarzinome behandelt (vgl. Tabelle 4 in Kapitel 3.2).

Die Gruppe setzt sich aus je 50% (17/34) Frauen bzw. Männern zusammen. Bei den meisten Patienten fand bereits vor der Neutronentherapie eine Resektion statt (88%). Jeweils knapp die Hälfte der Patienten erhielt eine Chemotherapie (44%) und/oder eine konventionelle Bestrahlung (47%) in einem Zyklus (35%) bzw. zwei Zyklen (12%). Die mediane Gesamtdosis des ersten Zyklus betrug dabei 65,0 Gy (Spannweite: 30,0 - 71,2 Gy). Das mediane Alter betrug 67 Jahre (Spannweite: 18 - 90 Jahre) bei Bestrahlungsbeginn mit Neutronen - bzw. mit Photonen bei der kPNT und wenn diese zuerst angewendet wurden. 85% der Patienten hatte noch keine (weiteren) systemischen Metastasen zu Beginn der Neutronentherapie.

Neutronen wurden mit einer medianen Gesamtdosis von 6,0 Gy (Spannweite: 2,0 - 12,0 Gy) und einer medianen Einzeldosis von 1,8 Gy (Spannweite: 1,5 - 3,0 Gy) appliziert. Im Median wurde ein Bestrahlungsfeld (Spannweite: 1 - 3) eingerichtet. Die mediane Bestrahlungszeit betrug 162 s (Spannweite: 118 - 236 s) und die mediane Eindringtiefe 2,5 cm (Spannweite: 0 - 5,5 cm).

68% (23/34) der Patienten haben eine kPNT erhalten. Dabei wurden Photonen mit einer medianen Gesamtdosis von 50,0 Gy (Spannweite: 30,0 - 70,0 Gy) und einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (Spannweite: 1,3 - 3,0 Gy) angewendet. Der mediane Nachsorgezeitraum betrug 12 Monate (Spannweite: 0 - 107 Monate).

### **4.2.2 Lokales Ansprechen, PFS und OS**

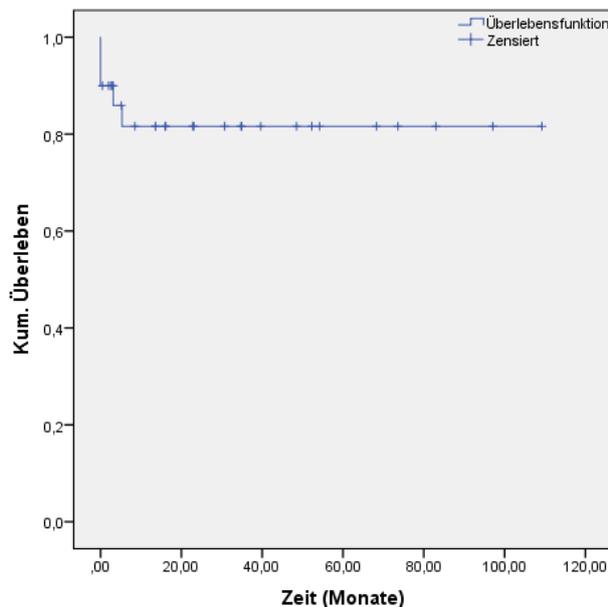
Für 30 der 34 Patienten konnte das initiale Ansprechen nach Neutronentherapie ermittelt werden. 3% zeigten eine komplette Remission, 17% eine partielle Remission und bei 70% ergab sich ein stabiler Befund. 10% der Läsionen waren weiterhin progressiv (vgl. Tabelle 9). Bei 26 der 27 Patienten mit initial progressionsfreiem Befund fand mindestens eine weitere Nachsorge statt. Hier zeigte sich bei 2 zusätzlichen Patienten ein lokaler Progress.

**Tabelle 9: Kopf-Hals-Tumore: Lokales Ansprechen initial und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge**

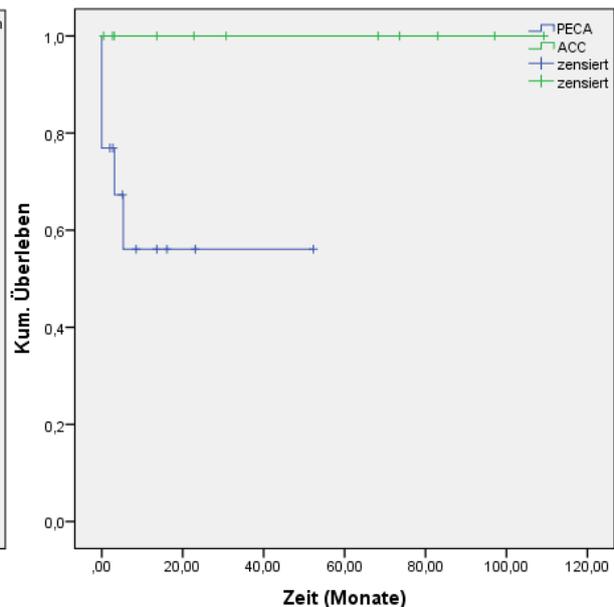
| Status              | Initial   | Letzte Nachsorge |
|---------------------|-----------|------------------|
| Komplette Remission | 1 (3%)    | 2 (7%)           |
| Partielle Remission | 5 (17%)   | 2 (7%)           |
| Stabil              | 21 (70%)  | 20 (69%)         |
| Progressiv          | 3 (10%)   | 5 (17%)          |
| Gesamt              | 30 (100%) | 29 (100%)        |

Das mediane PFS für alle Patienten gemeinsam wurde nicht erreicht, der Mittelwert betrug 90 Monate (95%-KI: 74 – 105 Monate). Das PFS nach einem, drei und fünf Jahren lag jeweils bei 82%, da sich nach 6 Monaten kein neu aufgetretener Progress mehr zeigte (vgl. Abbildung 11).

Bei Betrachtung des PFS in Abhängigkeit der zwei häufigsten Histologien zeigte sich, dass das mediane PFS in beiden Fällen nicht erreicht wurde und nur bei der Gruppe der PECA ein Mittelwert angegeben werden kann. Dieser lag bei 30 Monaten (95%-KI: 15 – 45 Monate). Nach einem und drei Jahren zeigte sich das PFS bei den PECA bei 56%, fünf Jahre wurden nicht erreicht. Bei den ACC lag das PFS konstant und somit auch nach einem, drei und fünf Jahren bei 100%, da hier alle Fälle zensiert wurden und kein dokumentierter Progress zu finden war (vgl. Abbildung 12). Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,024.

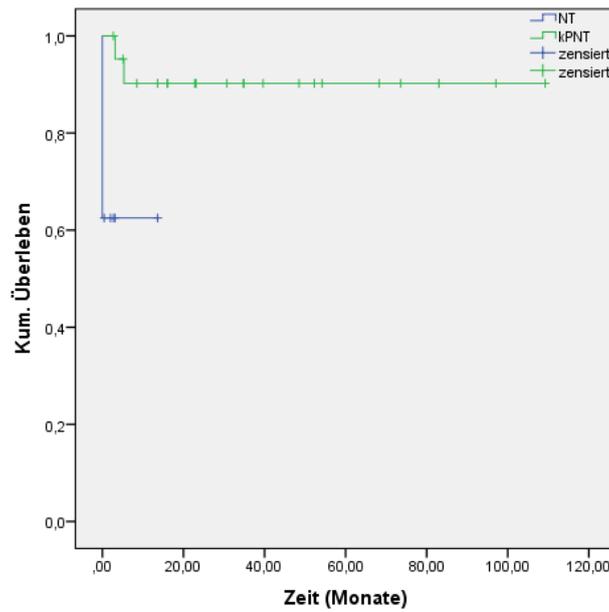


**Abbildung 11: Kopf-Hals-Tumore: PFS aller Patienten**



**Abbildung 12: Kopf-Hals-Tumore: PFS für die zwei Haupthistologien PECA und ACC (p=0,024)**

Die Ergebnisse nach Behandlungsmodalität aufgeteilt zeigt Abbildung 13. Es wurde ebenfalls nur ein mittleres PFS erreicht, welches bei der aNT bei 9 Monaten (95%-KI: 4 – 13 Monate) und bei der kPNT bei 99 Monaten (95%-KI: 85 – 112 Monate) lag. Das PFS betrug bei der aNT-Gruppe nach einem Jahr 63%, drei und fünf Jahre wurde nicht erreicht. Bei der kPNT lag das PFS nach einem bis fünf Jahre konstant bei 90%. Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,008.



**Abbildung 13: Kopf-Hals-Tumore: PFS abhängig von der Behandlungsmodalität (p=0,008)**

Das mediane OS aller Patienten gemeinsam betrug 20 Monate (95%-KI: 0 – 53 Monate), der Mittelwert 47 Monate (95%-KI: 31 – 63 Monate) (vgl. Abbildung 14). Nach einem und drei Jahren betrug das OS 56% und 36%, wobei fünf Jahre nicht erreicht wurden. Das mediane OS wurde bei den PECA Patienten nach 7 Monaten (95%-KI: 0 – 13 Monate), der Mittelwert nach 17 Monaten (95%-KI: 4 – 30 Monate) erreicht. In der Gruppe der ACC zeigte sich das mediane OS bei 83 Monaten (95%-KI: 0 – 173 Monate) und der Mittelwert bei 64 Monaten (95%-KI: 38 – 90 Monate). Nach einem, drei und fünf Jahren lag das OS bei den PECA Patienten bei 27% und jeweils 13% sowie bei den ACC Patienten bei 69% und jeweils 59%. Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,008 (vgl. Abbildung 15).

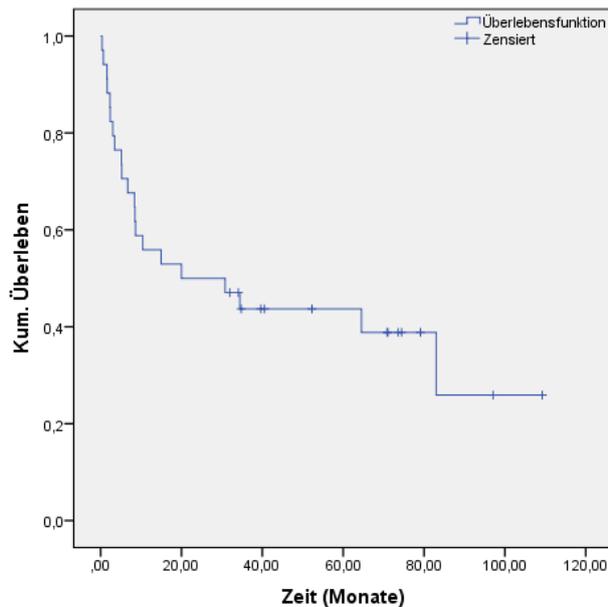


Abbildung 14: Kopf-Hals-Tumore: OS aller Patienten

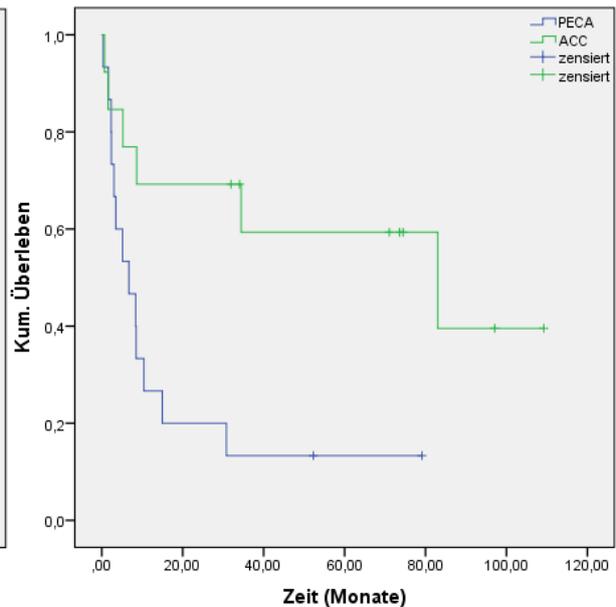


Abbildung 15: Kopf-Hals-Tumore: OS für die zwei Haupthistologien PECA und ACC (p=0,011)

Bei der aNT lag das mediane OS bei 2 Monaten (95%-KI: 1 – 4 Monate), der Mittelwert bei 6 Monaten (95%-KI: 0 – 11 Monate). Bei der kPNT zeigte sich der Median bei 83 Monaten (95%-KI: 20 – 146 Monate) sowie der Mittelwert bei 65 Monaten (95%-KI: 46 – 83 Monate) (vgl. Abbildung 16). Nach einem Jahr lag das OS bei der aNT bei 9%, drei und fünf Jahre wurden nicht erreicht. Bei der kPNT zeigte sich das OS nach einem, drei und fünf Jahren bei 78% und jeweils 61%. Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,008.

Bei Betrachtung des OS abhängig von anderen Faktoren wie dem KPS des Patienten und dem Vorhandensein (weiterer) systemischer Metastasen bei Bestrahlungsbeginn zeigten sich folgende Ergebnisse. Bei einem KPS  $\geq 90\%$  lag das mediane OS bei 83 Monaten (95%-KI: 9 – 157 Monate), bei einem KPS von 70 bis 80% bei 7 Monaten (95%-KI: 3 – 10 Monate) und bei einem KPS  $\leq 60\%$  bei 2 Monaten (95%-KI: 0 – 12 Monate), wobei der p-Wert des Log-rank-Tests 0,003 ergab. Waren zu Bestrahlungsbeginn keine weiteren systemischen Metastasen vorhanden, lag das mediane OS bei 31 Monaten (95%-KI: 0 – 46 Monate) im Vergleich zu einem medianen OS von 10 Monaten (95%-KI: 0 – 28 Monate) bei existierenden zusätzlichen systemischen Metastasen. Der p-Wert lag bei 0,341 (vgl. Abbildungen 17 und 18).

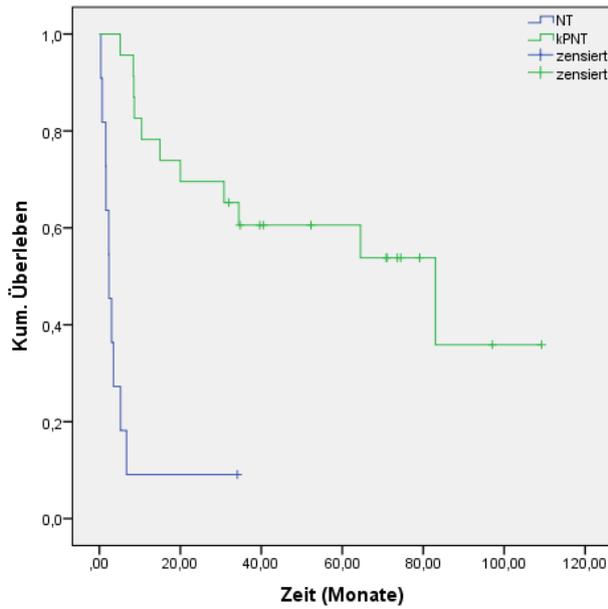


Abbildung 16: Kopf-Hals-Tumore: OS abhängig von der Behandlungsmodalität ( $p=0,000$ )

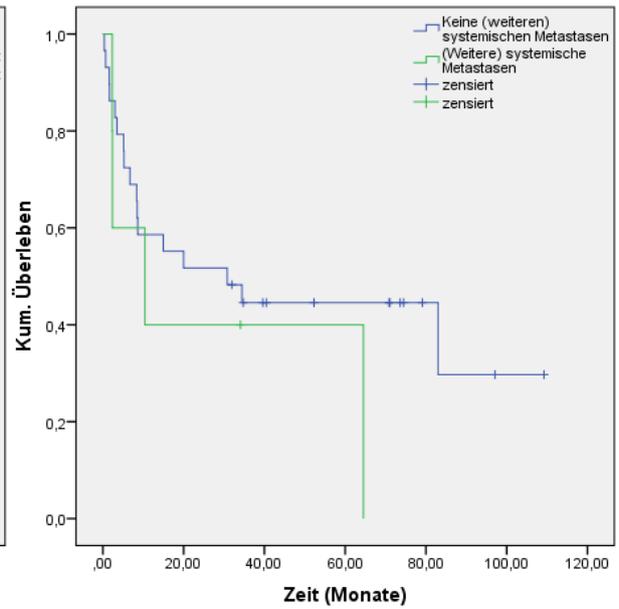


Abbildung 17: Kopf-Hals-Tumore: OS abhängig vom Vorhandensein systemischer Metastasen ( $p=0,341$ )

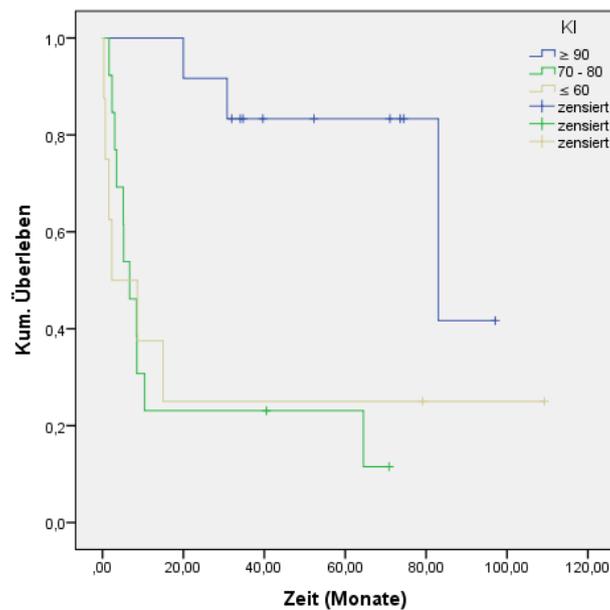


Abbildung 18: Kopf-Hals-Tumore: OS abhängig vom KPS ( $p=0,003$ )

### 4.2.3 Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Kopf-Hals-Tumor-Patienten dargestellt.

#### 4.2.3.1 Akute Nebenwirkungen

Für 31 der 34 Patienten konnten die akuten Nebenwirkungen nach der Bestrahlung mit Neutronen festgehalten werden. Mit 81% war die häufigste Nebenwirkung eine Radiodermatitis. Bei 77% trat sie als Grad 1 - 2 auf, bei 3% als Grad 4. Ebenfalls häufig zu beobachten waren eine Xerostomie und eine Mukositis. Hier waren 42% von einer Grad 1 - 2 Xerostomie und 35% von einer Grad 1 - 2 Mukositis sowie je 6% von einer Grad 3 Nebenwirkung betroffen. Des Weiteren traten in geringem Ausmaß Entzündungen des Ohres, der Speiseröhre und des Kehlkopfes, Übelkeit und Appetitlosigkeit auf. Diese Nebenwirkungen waren hauptsächlich als leicht bis moderat einzustufen (vgl. Tabelle 10).

Von 8 der 11 Patienten mit einer aNT konnten Nebenwirkungen erfasst werden, bei der kPNT von 23 der 23 Patienten. Hierbei erhielten 3 Patienten zuerst die Neutronen. Diese Fälle wurden nicht für eine Gegenüberstellung der akuten Nebenwirkungen der aNT und kPNT miteinbezogen, da wie bereits in Kapitel 4.1.3 beschrieben, die akuten Nebenwirkungen nach der Neutronenapplikation erfasst wurden und somit bei diesen Patienten zu diesem Zeitpunkt nur Nebenwirkungen der Neutronen bestehen konnten. Daher ergeben in seltenen Fällen die addierten aNT und kPNT Patientenzahlen nicht die gleiche Anzahl wie das gesamte Patientenkollektiv.

**Tabelle 10: Kopf-Hals-Tumore: Akute Nebenwirkungen nach Neutronentherapie**

| <u>Akute Nebenwirkungen</u>                                    |                 |                |               |               |
|--|-----------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Gesamtes PK (31 Pat.)</b><br>aNT (8 Pat.)<br>kPNT (20 Pat.) | <b>Grad 1</b>   | <b>Grad 2</b>  | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
| <u>Radiodermatitis</u>   |                 |                |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>   | <b>19 (61%)</b> | <b>5 (16%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>1 (3%)</b> |
| aNT  | 4 (50%)         | 2 (25%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT   | 14 (70%)        | 2 (10%)        | 0 (0%)        | 1 (5%)        |
| <u>Xerostomie</u>  |                 |                |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>   | <b>4 (13%)</b>  | <b>9 (29%)</b> | <b>2 (6%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT  | 1 (13%)         | 1 (13%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT   | 3 (15%)         | 7 (35%)        | 2 (10%)       | 0 (0%)        |
| <u>Mukositis</u>   |                 |                |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>   | <b>7 (23%)</b>  | <b>4 (13%)</b> | <b>2 (6%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT  | 1 (13%)         | 2 (25%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT   | 3 (15%)         | 2 (10%)        | 2 (10%)       | 0 (0%)        |
| <u>Appetitlosigkeit</u>  |                 |                |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>   | <b>2 (6%)</b>   | <b>0 (0%)</b>  | <b>1 (3%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT  | 1 (13%)         | 0 (0%)         | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT   | 1 (5%)          | 0 (0%)         | 1 (5%)        | 0 (0%)        |

|                    |               |               |               |               |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <u>Otitis</u>      |               |               |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b> | <b>1 (3%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>1 (3%)</b> | <b>-</b>      |
| aNT                | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |               |
| kPNT               | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 1 (5%)        |               |
| <u>Ösophagitis</u> |               |               |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b> | <b>2 (6%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT                | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT               | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| <u>Übelkeit</u>    |               |               |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b> | <b>1 (3%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>-</b>      |
| aNT                | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |               |
| kPNT               | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |               |
| <u>Laryngitis</u>  |               |               |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>1 (3%)</b> | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT                | 0 (0%)        | 1 (13%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT               | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |

-: Grad nicht vorhanden

20 der 23 Patienten der kPNT erhielten zuerst Photonen, sodass ein Vorbefund von akuten Nebenwirkungen durch Photonen möglich war. Hierbei traten Nebenwirkungen wie Radiodermatitis (80%), Mukositis (70%), Xerostomie (65%) und Ösophagitis (60%) auf, welche hauptsächlich mild bis moderat ausfielen (vgl. Tabelle 11). Weniger häufig und ebenfalls meist Grad 1 – 2 Nebenwirkungen waren Appetitlosigkeit, Alopezie, Laryngitis, Otitis, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.

**Tabelle 11: Kopf-Hals-Tumore: Akuter Vorbefund der kPNT**

| <b>Akute Nebenwirkungen</b> | <b>Grad 1</b> | <b>Grad 2</b> | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Radiodermatitis             | 7 (35%)       | 8 (40%)       | 1 (5%)        | 0 (0%)        |
| Mukositis                   | 6 (30%)       | 7 (35%)       | 1 (5%)        | 0 (0%)        |
| Xerostomie                  | 4 (20%)       | 8 (40%)       | 1 (5%)        | 0 (0%)        |
| Ösophagitis                 | 8 (40%)       | 4 (20%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Appetitlosigkeit            | 2 (10%)       | 1 (5%)        | 2 (10%)       | 0 (0%)        |
| Alopezie                    | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 1 (5%)        |
| Laryngitis                  | 1 (5%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Otitis                      | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        | -             |
| Übelkeit                    | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        | -             |
| Erbrechen                   | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Schwindel                   | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | -             |

-: Grad nicht vorhanden

#### 4.2.3.2 Chronische Nebenwirkungen

26 Patienten standen zur Erfassung der chronischen Nebenwirkungen zur Verfügung. Es zeigten sich vor allem Grad 1 - 2 Nebenwirkungen, wobei die häufigste eine Veränderung der Hautpigmentierung bei 62% der Patienten war. Des Weiteren traten mehrfach Fibrosen, Xerostomien, Trismen, Hörminderungen und Geschmacksveränderungen auf. Andere chronische Strahlenfolgen zeigten sich selten ( $\leq 12\%$ ) und lagen als Grad 1 - 2 Nebenwirkung vor mit Ausnahme von zwei Grad 3 Ulcera (vgl. Tabelle 12). Da bereits in einigen Fällen ein chronischer Strahlenschaden vor der NT bestand, der hauptsächlich durch eine Vorbestrahlung oder seltener im Rahmen der kPNT verursacht wurde, wird hier aufgrund der geringen Aussagekraft und Unmöglichkeit der Zuordnung keine Unterteilung in aNT und kPNT vorgenommen.

**Tabelle 12: Kopf-Hals-Tumore: Chronische Nebenwirkungen nach Neutronentherapie**

| Chronische Nebenwirkungen  | Grad 1   | Grad 2  | Grad 3 | Grad 4 |
|----------------------------|----------|---------|--------|--------|
| Änderung der Pigmentierung | 7 (27%)  | 9 (35%) | -      | -      |
| Fibrose                    | 10 (38%) | 3 (12%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Xerostomie                 | 6 (23%)  | 4 (15%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Trismus                    | 5 (19%)  | 3 (12%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hörminderung               | 1 (4%)   | 4 (15%) | 1 (4%) | 0 (0%) |
| Geschmacksveränderung      | 3 (12%)  | 2 (8%)  | -      | -      |
| Teleangiektasien           | 3 (12%)  | 0 (0%)  | 0 (0%) | -      |
| Ulkus                      | 0 (0%)   | 0 (0%)  | 2 (8%) | 0 (0%) |
| Ödem                       | 0 (0%)   | 2 (8%)  | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Tinnitus                   | 1 (4%)   | 1 (4%)  | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Störung des Kauvorgangs    | -        | 1 (4%)  | 0 (0%) | -      |
| Schuppung, Rauheit         | 1 (4%)   | 0 (0%)  | 0 (0%) | -      |
| Schwindel                  | 1 (4%)   | 0 (0%)  | 0 (0%) | -      |

#### 4.3 Weitere Tumorentitäten

Neben den Mammakarzinomen und Kopf-Hals-Tumoren wurde eine Vielzahl weiterer Tumorerkrankungen mit Neutronen behandelt. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Gruppe zusammengefasst und vorgestellt. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt nicht auf dieser Gruppe, da hier viele Tumorentitäten mit geringen Fallzahlen zusammengefasst werden, was eine sinnvolle Auswertung erschwert und einen Vergleich mit der internationalen Fachliteratur verhindert. Daher wird dieses Patientenkollektiv weniger ausführlich vorgestellt.

### 4.3.1 Patienten- und Behandlungscharakteristika

Zu den weiteren Tumorentitäten zählen mit 45% (20/44) das maligne Melanom, mit 16% maligne Neoplasien der Haut exklusive des malignen Melanoms und mit 14% maligne Neoplasien des Weichteil- und Bindegewebes. Mit 25% gehen sonstige maligne Grunderkrankungen, die maximal dreimal oder weniger im gesamten Patientenkollektiv auftreten, in diese Gruppe mit ein (vgl. Tabelle 4 in Kapitel 3.2). Die Behandlungsdiagnosen bestehen größtenteils aus Hautmetastasen (45%), Lokalrezidiven (32%) und Lymphknotenmetastasen (14%). Zusätzlich werden auch die Grunddiagnosen (5%) und jeweils eine Weichteil- und eine Knochenmetastase (je 2%) behandelt.

36% der Patienten waren weiblich, 64% männlich. Bei 68% wurde im Vorfeld eine Operation und bei 52% eine Chemotherapie durchgeführt. 43% erhielten eine konventionelle Bestrahlung in einem Zyklus (41%) bzw. zwei Zyklen (2%). Das mediane Alter bei aNT- bzw. kPNT-Beginn betrug 71 Jahre (Spannweite: 37 – 94 Jahre). 39% der Patienten hatten noch keine (weiteren) systemischen Metastasen bei Bestrahlungsbeginn mit Neutronen.

Die mediane Gesamtdosis der Neutronen betrug 6,0 Gy (Spannweite: 1,4 – 12,0 Gy), die mediane Einzeldosis 2,0 Gy (Spannweite: 1,2 – 2,3 Gy). Im Median wurde ein Bestrahlungsfeld (Spannweite: 1 – 6) eingerichtet. Die mediane Bestrahlungszeit betrug 171 s (Spannweite: 100 – 215 s) und die mediane Eindringtiefe 1 cm (Spannweite: 0 – 7 cm). 61% (27/44) haben eine kPNT mit einer medianen Gesamtdosis von 40,0 Gy (Spannweite: 13,0 – 59,4 Gy) und einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (Spannweite: 1,3 – 3,0 Gy) erhalten. Der mediane Nachsorgezeitraum betrug 5 Monate (Spannweite: 0 – 56 Monate).

### 4.3.2 Lokales Ansprechen, PFS und OS

Für 84% (37/44) der Patienten konnte das initiale Ansprechen nach der Neutronentherapie erfasst werden. Von diesen 37 Patienten zeigten 19% eine komplette lokale Remission, 35% eine partielle Remission und ebenfalls 35% einen stabilen Befund. 11% der Läsionen wurden weiterhin als progressiv eingestuft. Bei 97% der Patienten mit initial progressionsfreiem Befund wurde mindestens eine weitere Nachsorge durchgeführt, wobei sich bei 6 Patienten ein erneuter Progress zeigte (vgl. Tabelle 13).

**Tabelle 13: Weitere Tumorentitäten: Lokales Ansprechen initial und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge**

| Status              | Initial  | Letzte Nachsorge |
|---------------------|----------|------------------|
| Komplette Remission | 7 (19%)  | 6 (17%)          |
| Partielle Remission | 13 (35%) | 8 (22%)          |
| Stabil              | 13 (35%) | 12 (33%)         |

|        |            |           |           |
|--------|------------|-----------|-----------|
|        | Progressiv | 4 (11%)   | 10 (28%)  |
| Gesamt |            | 37 (100%) | 36 (100%) |

Das mediane PFS für die gesamte Gruppe wurde nicht erreicht, das mittlere PFS lag bei 35 Monaten (95%-KI: 23 – 48 Monate). Nach einem und drei Jahren betrug das PFS 70% und 53% (vgl. Abbildung 19). Fünf Jahre wurden weder beim PFS noch beim OS in dieser Gruppe erreicht, deshalb wird im Folgenden nicht mehr auf diese Zeitspanne eingegangen.

Betrachtet man nur die Patienten, die eine aNT erhalten haben, lag das PFS nach einem und drei Jahren bei 41%. Bei der kPNT betrug das PFS bei diesen Zeitspannen 74% und 53%. Das mediane PFS wird bei der aNT nicht erreicht, der Mittelwert liegt bei 20 Monaten (95%-KI: 2 – 38 Monate). Bei der kPNT liegt der Median bei 9 Monaten (95%-KI: 1 – 17 Monate) und der Mittelwert bei 38 Monaten (95%-KI: 22 – 48 Monate (vgl. Abbildung 20). Der p-Wert des Log-rank-Tests ergab 0,761.

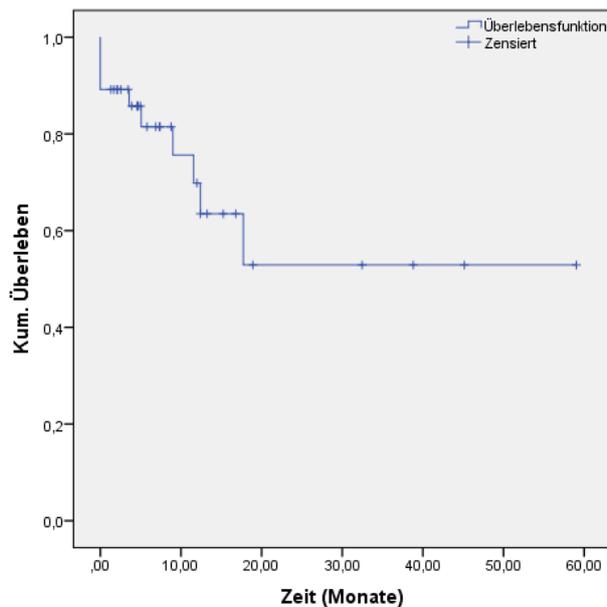


Abbildung 19: Weitere Tumorentitäten: PFS aller Patienten

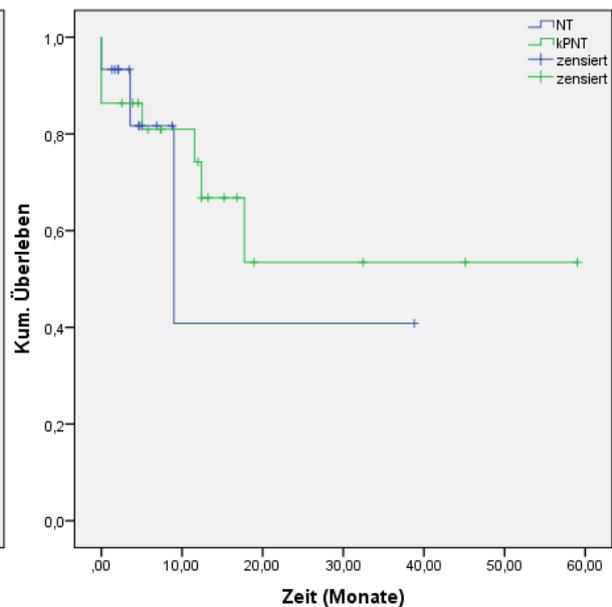


Abbildung 20: Weitere Tumorentitäten: PFS abhängig von der Behandlungsmodalität (p=0,761)

Das mediane OS aller Patienten zusammen betrug 9 Monate (95%-KI: 8 – 11 Monate), das mittlere OS 18 Monate (95%-KI: 12 – 24 Monate (vgl. Abbildung 21). Nach einem Jahr lag das PFS bei 43% und nach drei Jahren bei 21%.

Betrachtet man das OS nach Behandlungsmodalität, zeigt sich ein medianes OS von 8 Monaten (95%-KI: 4 – 11 Monate) und ein mittleres OS von 12 Monaten (95%-KI: 5 – 19 Monate) bei einer aNT. Bei der kPNT lag das mediane OS bei 15 Monaten (95%-KI: 3 – 26

Monate) und der Mittelwert bei 22 Monaten (95%-KI: 14 – 30 Monate) (vgl. Abbildung 22). Nach einem und drei Jahren betrug das PFS bei der aNT 24% und 12%, bei der kPNT 56% und 26%. Der p-Wert des Log-rank-Tests lag bei 0,066.

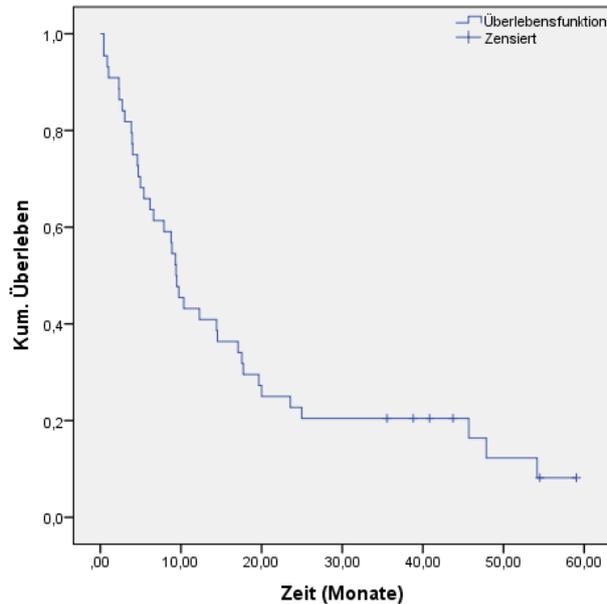


Abbildung 21: Weitere Tumorentitäten: OS aller Patienten

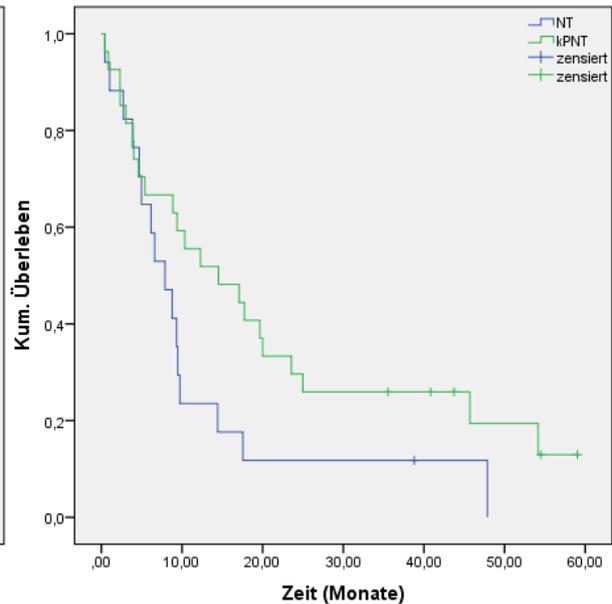


Abbildung 22: Weitere Tumorentitäten: OS abhängig von der Behandlungsmodalität (p=0,066)

### 4.3.3 Nebenwirkungen

Nachfolgend wird auf die akuten und chronischen Nebenwirkungen eingegangen.

#### 4.3.3.1 Akute Nebenwirkungen

37 der 44 Patienten standen für die Erfassung von akuten Nebenwirkungen zur Verfügung. Am häufigsten zeigte sich eine Radiodermatitis, welche bei 86% (32/37) der Patienten beobachtet werden konnte. Dabei trat sie bei 68% in Form einer Grad 1 - 2 und bei 16% Grad 3 - 4 Nebenwirkung auf. In wenigen Fällen traten andere Nebenwirkungen auf, deren Vorkommen alle im einstelligen prozentualen Bereich lagen und maximal eine Grad 2 Toxizität darstellten, wie beispielsweise Mukositis oder Xerostomie (vgl. Tabelle 14).

Von 15 der 17 Patienten mit einer aNT konnten Nebenwirkungen erfasst werden, bei der kPNT von 22 der 27 Patienten. Hierbei erhielten 3 Patienten zuerst oder gleichzeitig die Neutronen, diese Fälle wurden wie in den bisherigen Kapiteln nicht für eine Gegenüberstellung der akuten Nebenwirkungen der aNT und kPNT Therapiearme miteinbezogen.

**Tabelle 14: Weitere Tumorentitäten: Akute Nebenwirkungen nach Neutronentherapie**

| <b>Akute Nebenwirkungen</b><br>Gesamtes PK (37 Pat.)<br>aNT (15 Pat.)<br>kPNT (19 Pat.) | <b>Grad 1</b>   | <b>Grad 2</b>   | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
|---|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| <u>Radiodermatitis</u>  |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>11 (30%)</b> | <b>14 (38%)</b> | <b>3 (8%)</b> | <b>3 (8%)</b> |
| aNT   | 2 (13%)         | 6 (40%)         | 2 (13%)       | 2 (13%)       |
| kPNT  | 8 (42%)         | 8 (42%)         | 1 (5%)        | 1 (5%)        |
| <u>Xerostomie</u>   |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>3 (8%)</b>   | <b>0 (0%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT   | 1 (7%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT  | 1(5%)           | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| <u>Mukositis</u>  |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>1 (3%)</b>   | <b>1 (3%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT   | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT  | 1(5%)           | 1(5%)           | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| <u>Appetitlosigkeit</u>   |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>1 (3%)</b>   | <b>0 (0%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT   | 1 (7%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT  | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| <u>Lokale Epidermisreaktion</u>   |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>1 (3%)</b>   | <b>0 (0%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT   | 1 (7%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT  | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| <u>Ösophagitis</u>  |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>1 (3%)</b>   | <b>0 (0%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT   | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT  | 1(5%)           | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| <u>Übelkeit</u>   |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>1 (3%)</b>   | <b>0 (0%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | -             |
| aNT   | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        |               |
| kPNT  | 1(5%)           | 0 (0%)          | 0 (0%)        |               |
| <u>Laryngitis</u>   |                 |                 |               |               |
| <b>Gesamtes PK</b>  | <b>1 (3%)</b>   | <b>0 (0%)</b>   | <b>0 (0%)</b> | <b>0 (0%)</b> |
| aNT   | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| kPNT  | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)        | 0 (0%)        |

-: Grad nicht vorhanden

19 der 22 Patienten der kPNT mit erfassten Nebenwirkungen erhielten zuerst Photonen, sodass ein Vorbefund von akuten Nebenwirkungen durch Photonen möglich war. Bei 63% von ihnen ließ sich eine Radiodermatitis beobachten, die bis auf einen Fall als Grad 1 - 2

Nebenwirkung eingestuft wurde. Weitere seltene und maximal Grad 2 akute Strahlenfolgen der Photonen waren Mukositis, Xerostomie, Appetitlosigkeit und Husten (vgl. Tabelle 15).

**Tabelle 15: Weitere Tumorentitäten: Akuter Vorbefund der kPNT**

| <b>Akute Nebenwirkungen</b> | <b>Grad 1</b> | <b>Grad 2</b> | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Radiodermatitis             | 9 (47%)       | 2 (11%)       | 1 (5%)        | 0 (0%)        |
| Mukositis                   | 0 (0%)        | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Xerostomie                  | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Appetitlosigkeit            | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Husten                      | 1 (5%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | -             |

-: Grad nicht vorhanden

#### 4.3.3.2 Chronische Nebenwirkungen

33 der Patienten standen zur Erfassung von chronischen Nebenwirkungen zur Verfügung. Häufige Nebenwirkungen waren eine Änderung der Pigmentierung, Fibrosen und Schuppungen der Haut. Fast alle Nebenwirkungen waren auf Grad 1 – 2 beschränkt, es traten nur jeweils eine (3%) Grad 3 Hörminderung und eine (3%) Grad 4 Alopezie auf (vgl. Tabelle 16). Wie bereits bei den anderen Patientengruppen beschrieben, wird nicht auf den in einigen Fällen aufgetretenen Vorbefund chronischer Nebenwirkungen eingegangen bei mangelnder Möglichkeit, ihn einer Bestrahlung zuzuordnen zu können.

**Tabelle 16: Weitere Tumorentitäten: Chronische Nebenwirkungen nach Neutronentherapie**

| <b>Chronische Nebenwirkungen</b> | <b>Grad 1</b> | <b>Grad 2</b> | <b>Grad 3</b> | <b>Grad 4</b> |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Änderung der Pigmentierung       | 8 (24%)       | 11 (33%)      | -             | -             |
| Fibrose                          | 7 (21%)       | 3 (9%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Schuppung, Rauheit               | 5 (15%)       | 1 (3%)        | 0 (0%)        | -             |
| Teleangiektasien                 | 2 (6%)        | 2 (6%)        | 0 (0%)        | -             |
| Trismus                          | 3 (9%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Xerostomie                       | 4 (12%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Ödem                             | 2 (6%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Alopezie                         | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 1 (3%)        |
| Hörminderung                     | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        |
| Ulkus                            | 0 (0%)        | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Störung des Kauvorgangs          | -             | 1 (3%)        | 0 (0%)        | -             |
| Geschmacksveränderung            | 1 (3%)        | 0 (0%)        | -             | -             |
| Pharyngitis                      | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Gefühlsstörung                   | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |
| Atrophie                         | 1 (3%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        |

-: Grad nicht vorhanden

## **5 Diskussion**

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert und in den Kontext des aktuellen Forschungsstandes gebracht. Zusätzlich wird auf die Limitationen und Schwierigkeiten im Rahmen dieser Arbeit eingegangen.

### **5.1 Mammakarzinome**

In der hier untersuchten Gruppe befinden sich hauptsächlich Patientinnen mit Brustwandrezidiven bzw. Hautmetastasen. Für eine größtmögliche Übereinstimmung wurde daher neben den wenigen existierenden Neutronenstudien ein Vergleich mit konventionellen Rebestrahlung von lokoregionalen Rezidiven angestrebt (vgl. Tabelle 17).

## 5.1.1 Auswahl vergleichender Studien

Tabelle 17: Auswahl von Studien über (Re-)Bestrahlungen bei Mammakarzinom(rezidiven) mit Neutronen oder konventioneller Bestrahlung und Ergebnisse des FRM II Patientenkollektivs

| Autor/<br>Patienten-<br>kollektiv | Patientenanzahl und<br>Therapieform   | Überleben  | Nebenwirkungen   | Patientenkollektiv-<br>charakteristika/<br>Besonderheiten  |
|-----------------------------------|---|--|--|--|
| Ergebnisse<br>FRM II              | <p><u>N und N+P:</u> 46 Pat.:</p> <p><u>N:</u> Median: 6,0 Gy GD/<br/>2 Gy ED</p> <p><u>Bei 23 Pat.: + P:</u><br/>Median: 39,0 Gy GD/<br/>2 Gy ED</p> | <p><u>Gesamtes PK:</u><br/>PFS Median: -<br/>PFS 1, 3, 5 J:<br/>71%, 65%, 65%</p> <p>OS Median: 12 M<br/>OS 1, 3, 5 J:<br/>51%, 25%, 17%</p> | <p><i>Nebenwirkungen, die bei weniger als 10% der Pat. und nur als Grad 1 – 2 aufgetreten sind, werden nicht genannt und können in Kapitel 4.1 nachgeschlagen werden</i></p> <p><u>Akute NW:</u> <span style="float: right;"><u>Grad 1 – 2, 3 – 4</u></span><br/><i>42 von 46 Pat. standen für die Erfassung zur Verfügung</i></p> <p>Radiodermatitis: 33 (79%), 7 (10%)<br/>Übelkeit: 7 (16%), 0 (0%)<br/>Dyspnoe: 1 (2%), 1 (2%)</p> <p><u>Chronische NW:</u> <span style="float: right;"><u>Grad 1 – 2, 3 – 4</u></span><br/><i>36 von 46 Pat. standen für die Erfassung zur Verfügung</i></p> <p>Änderung Pigmentierung: 26 (72%), -<br/>Teleangiektasien: 13 (36%), 2 (6%)<br/>Fibrose: 12 (34%), 0 (0%)<br/>Lymphödem Arm: 5 (14%), 1 (3%)<br/>Schuppung, Rauheit: 4 (11%), 0 (0%)<br/>Ulkus: 0 (0%), 1 (3%)</p> | <p>Primarien (9%)<br/>Rezidive/HM (89%)<br/>WT-Metastase (2%)</p> <p>makroskopisch sichtbar (93%)</p> <p>vorbestrahlt (80%)</p> <p>metastasiert (63%)</p> <p>aNT und kPNT-Therapiearme</p> <p>verschiedene Histologien, v.a. duktal</p> <p>PFS als Summe aus kompletten und partiellen Remissionen sowie stabilen Befunden</p> |

|                            |  |   |  |   |
|----------------------------|--|---|--|---|
| M. Catterall et al. (1987) | <u>N</u> : 18 Pat.<br>15,6 Gy/12 Fraktionen  | LC (Angabe o. z. B.):<br>95%<br>LC Median: -<br>LC 1(v) ,3(v) ,5(v) J:<br>95%, 95%, 95%<br><br>OS Median: 26 M<br>OS 1(v) ,3(v) ,5(v) J:<br>69%, 30%, 23% | Haut: 3<br>Andere: 0   | Primarien (23%)<br>Rezidive (67%)<br><br>makroskopisch<br>sichtbar (100%)<br><br>vorbestrahlt (11%)<br><br>metastasiert (22%)<br><br>LC nicht definiert   |
| Murray et al. (2005)       | <u>P</u> : 10 Pat.<br>60 Gy GD/30 Fraktionen<br><br><u>N</u> : 12 Pat.<br>18 Gy GD/12 Fraktionen | <u>P</u> :<br>LC (Angabe o. z. B.):<br>60%<br><br>OS Median: 13 M<br><br><u>N</u> :<br>LC (Angabe o. z. B.):<br>50%<br><br>OS Median: 21,5 M              | <u>P</u> : NW Haut:<br>Grad 3 akut: 1<br>Grad 4 akut: 1<br>Grad 3 chron.: 4<br>Grad 4 chron.: 1<br><br><u>N</u> : NW Haut:<br>Grad 3 akut: 0<br>Grad 4 akut: 0<br>Grad 3 chron.: 5<br>Grad 4 chron.: 1 | Primarien (100%)<br><br>Makroskopisch<br>sichtbar (100%)<br><br>vorbestrahlt (0%)<br><br>metastasiert (N/A)<br><br>Studie abgebrochen<br><br>LC definiert als Summe aus<br>kompletter und partieller<br>Remission |

|                             |   |  |  |  |
|-----------------------------|---|--|--|--|
| Stadler and Kogelnik (1987) | <u>P</u> : 134 Pat.<br>20–70 Gy GD/2–5 Gy ED  | LC (Angabe o. z. B.):<br>57%<br>LC Median: -<br>LC 1, 3, 5 J:<br>64%, 24%, N/A<br><br>OS Median: 36 M<br>OS 1, 3, 5 J:<br>83%, N/A, 22%                    | N/A  | Rezidive (100%)<br><br>makroskopisch sichtbar (56%)<br><br>vorbestrahlt (51%)<br><br>metastasiert (0%)<br><br>LC nicht definiert                                     |
| Wahl et al. (2008)          | <u>P</u> : 81 Pat.<br>Median 48 Gy GD/<br>25 Fraktionen<br><br>54% der Pat. + HT<br>54% der Pat. + CT | CR (Angabe o. z. B.):<br>57%<br>DFS Median: 31 M<br>DFS 1, 3(v), 5(v) J:<br>66%, 48%, 39%<br><br>OS Median: N/A<br>OS 1, 3, 5 J:<br>64%, N/A, N/A          | Unbekannt, da Metaanalyse von mehreren Studien, wobei teilweise keine Nebenwirkungen erfasst wurden und unklar bleibt, auf welche Grundgesamtheit sich die jeweiligen absoluten Zahlen beziehen, daher hier keine Angabe | Rezidive (100%)<br><br>makroskopisch sichtbar (72%)<br><br>vorbestrahlt (100%)<br><br>metastasiert (30%)<br><br>DFS definiert als Abwesenheit eines lokalen Befundes |
| Vernon et al. (1996)        | <u>P</u> : 306 Pat.<br>28,8–50 Gy GD/<br>1,8–4 Gy ED<br><br>56% der Pat. + HT                         | <u>P ohne HT</u> :<br>CR (Angabe o. z. B.):<br>41%<br>FFS Median: 0 M<br>FFS 1(v), 3(v), 5 J:<br>33%, 23%, -<br><br>OS Median: 18 M<br>OS 1(v), 3(v), 5 J: | <u>Akute NW</u><br>Erythem 65 (Grad 1 - 2)<br>29 (Grad 3 - 4)<br>Fibrose 37<br>Pigmentierung 36<br>Teleangiektasie 18<br>Ulzerationen 3<br>Blasen 2<br>Nekrose 1   | Primarien/Rezidive (N/A)<br><br>makroskopisch sichtbar (100%)<br><br>vorbestrahlt (69%)<br><br>metastasiert (50%)  |

|                             |   |   |  |  |
|-----------------------------|---|---|--|--|
|                             |   | <p>65%, 38%, -</p> <p><u>P mit HT:</u><br/> CR (Angabe o. z. B.):<br/> 59%<br/> FFS: Median: 11 M<br/> FFS 1(v), 3(v), 5 J:<br/> 50%, 44%, -</p> <p>OS Median: 18 M<br/> OS 1(v), 3(v), 5 J:<br/> 60%, 23%, -</p> |  | <p>FFS definiert als komplette Remission mit anschließendem Ausbleiben eines Rezidivs</p>  |
| <p>Merino et al. (2015)</p> | <p><u>P:</u> 47 Pat.<br/> Median 50 Gy GD/<br/> 2 Gy ED</p> | <p>SwLR Median: 29 M<br/> SwLR 1, 3(v), 5 J:<br/> 62%, 40%, -</p> <p>OS Median: -<br/> OS 1, 3(v), 5(v) J:<br/> 73%, 67%, 67%</p>   | <p><u>Akute NW:</u> Grad 1 - 2, 3, 4<br/> <i>(bei 56 Bestrahlungen erfasst)</i></p> <p>Radiodermatitis 44, 4, 1<br/> Pneumonitis 2, 0, 0</p> <p><u>Chronische NW:</u><br/> <i>(bei 47 Bestrahlungen erfasst)</i></p> <p>Fibrose 11, 4, 0<br/> Teleangiektasie 4, 3, 0<br/> Nekrose 0, 0, 1<br/> Pigmentierung 6, 0, 0<br/> Lymphödem 4, 0, 0</p> | <p>Rezidive (100%)<br/> makroskopisch sichtbar (73%)<br/> vorbestrahlt (100%)<br/> metastasiert (N/A)<br/> insgesamt 56 Bestrahlung bei 47 Pat.<br/> SwLR definiert als Abwesenheit eines lokalen Progresses</p> |

|                      |  |  |   |  |
|----------------------|--|--|---|--|
| Muller et al. (2011) | <u>P</u> : 42 Pat.<br>Median 60 Gy GD/<br>2 Gy ED<br><br>69% der Pat. + HT | LC Median: -<br>LC 1(v), 3(v), 5 J:<br>83%, 77%, 62%<br><br>OS Median: -<br>OS 1(v), 3(v), 5 J:<br>94%, 74%, 59% | <u>Akute NW</u> : Grad 1, 2, 3, 4<br>Radiodermatitis 15, 25, 2, 0<br>Pneumonitis 2, 2, 0, 0<br><br><u>Chronische NW</u> :<br>Haut 7, 26, 8, 0<br>Rippenfrakturen 0, 0, 1, 0 | Rezidive (100%)<br><br>makroskopisch sichtbar (29%)<br><br>vorbestrahlt (100%)<br><br>metastasiert (0%)<br><br>LC definiert als Abwesenheit eines lokalen Rezidivs |
|----------------------|--|--|---|--|

N: Neutronen; P: Photonen; E: Elektronen; PK: Patientenkollektiv ; M: Monate; J: Jahre; LC: Lokale Kontrolle; CR: Komplette Remission; DFS: Lokales krankheitsfreies Überleben; FFS: Überleben ohne lokales Therapieversagen; SwLR: Überleben ohne lokales Rezidiv; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie; HT: Hyperthermie HM: Hautmetastasen; WT: Weichteil-; LK: Lymphknoten-; KPS: Karnofsky-Performance-Score; (v): visuell abgeschätzt aus Kaplan-Meyer-Kurve; o. z. B.: ohne zeitlichen Bezug; NW: Nebenwirkung(en); N/A: Keine Angaben; -: Wert nicht vorhanden

Für die Beschreibung der Therapieergebnisse der verschiedenen Studien wurden keine einheitlichen Zeitabstände für PFS und OS verwendet. Wenn möglich, wurde aus mitveröffentlichten Graphiken Überlebenszeiten nach einem, drei und fünf Jahren visuell abgeleitet und entsprechend gekennzeichnet. Mehrfach wurden lokale Kontrollraten (local control, LC) v.a. in älteren Veröffentlichungen ohne zeitlichen Bezug angegeben.

Es wurden statt eines PFS lokale Kontroll- bzw. komplette Remissionsraten (complete response, CR), ein lokales krankheitsfreies Überleben (local disease-free survival, DFS) oder ein Überleben ohne Therapieversagen (failure-free survival, FFS) bzw. ohne lokales Rezidiv (survival without local recurrence, SwLR) angegeben, wobei teilweise keine nähere Erläuterung erfolgte, wie diese Begriffe definiert wurden. Diese Bezeichnungen wurden im Rahmen dieser Arbeit daher beibehalten und nicht umbenannt bzw. zusammengefasst.

Häufig wurden die Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst und es wurden beispielsweise ausschließlich höhergradige, akute oder nur Strahlenschäden, die die Haut betreffen, festgehalten. Zudem wurden nur stellenweise Angaben gemacht, ob alle Patienten in die Auswertungen eingegangen sind. Manche Autoren wie beispielsweise Murray et al. (2005) gaben an, dass statt der ursprünglich 16 bzw. 11 Patienten in den Therapiearmen nur 12 bzw. 10 in die jeweiligen Berechnungen eingingen. In einigen Studien ist es nicht nachvollziehbar, ob sich die absoluten Zahlen besonders bei den Nebenwirkungen auf einen verkleinerten Patientenkreis beziehen, daher ist es möglich, dass die in den beiden folgenden Kapiteln zum Vergleich berechneten prozentuale Werte stellenweise zu niedrig ausfallen.

### **5.1.2 Überleben**

Für die Gesamtgruppe der Mammakarzinome am FRM II wurde das mediane PFS nicht erreicht. Das PFS nach einem Jahr betrug 71%, nach drei und fünf Jahren 65%. Das mediane OS der Patientinnen lag bei 12 Monate. Nach einem, drei und fünf Jahren zeigte sich das OS bei 51%, 25% und 17%. M. Catterall et al. (1987) untersuchten den Effekt von Neutronen bei 18 Patientinnen mit insgesamt 20 lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen. Die LC nach einem, drei und fünf Jahren lag bei 95%. Das mediane OS wurde nach 26 Monaten erreicht, nach einem, drei und fünf Jahren lag es bei 69%, 30% und 23%. Sowohl LC als auch OS schnitten hier somit besser ab als in der vorliegenden Arbeit. Dies kann unter anderem an einem gesünderen Patientenkollektiv liegen, da bei knapp der Hälfte der Patientinnen noch die Grunderkrankung behandelt wurde und nicht ein Rezidiv bzw. Hautmetastasen, wie es in der vorliegenden Kohorte meist der Fall war. Des Weiteren wiesen deutlich weniger Patientinnen bereits Fernmetastasen auf.

Murray et al. (2005) behandelten 16 Patientinnen mit Neutronen, 11 mit Photonen. Hier ergaben sich LC-Raten von 50% (Neutronen) bzw. 60% (Photonen), welche jedoch ebenfalls ohne zeitlichen Bezug angegeben wurden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich kein Vorteil der Neutronentherapie zeigte. Das mediane OS lag bei 21.5 Monaten (Neutronen) bzw. 13 Monaten (Photonen). Es wurden keine Angaben zu LC und OS zu bestimmten Zeitpunkten gemacht und keine Graphiken veröffentlicht, von denen diese hätten abgeleitet werden können. Die Studie ist mit ihrem sehr kleinen Patientenkollektiv und frühzeitigen Abbruch jedoch nicht vergleichbar mit den vorliegenden Daten.

Bei den (teilweise) Rebestrahlungen mit konventioneller Bestrahlung ergaben sich ebenfalls deutliche Unterschiede bei lokaler Kontrolle und Überleben. Besonders die drei Studien, in denen alle Patientinnen vorbestrahlt waren und Rezidive behandelt wurden, bieten sich hier für einen Vergleich mit den Patientinnen am FRM II an, da diese ebenfalls zu 80% bereits vorbestrahlt waren und zu 89% Rezidive bzw. Hautmetastasen behandelt wurden. Wahl et al. (2008) untersuchten in einer multizentrischen Studie 81 Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiven. Es wurden je 54% der Patientinnen zusätzlich mit einer Hyperthermie und/oder einer Chemotherapie behandelt. Hier ergab sich ein lokales DFS von 66%, 48% und 39% nach einem, drei und fünf Jahren. Das OS nach einem Jahr lag bei 64%. Merino et al. (2015) untersuchten eine Gruppe von 47 Patientinnen, dabei ergaben sich ein ein- und dreijähriges SwLR von 62% und 40%. Der Median lag bei 29 Monaten. Das OS nach einem, drei und fünf Jahren lag bei 73% und jeweils 67%. Muller et al. (2011) schlossen 42 Patientinnen in ihre Studie ein, von denen 69% zusätzlich mit Hyperthermie behandelt wurden. Hier lag die LC nach einem, drei und fünf Jahren bei 83%, 77% und 62%, das OS bei 94%, 74% und 59%.

Bei allen drei Studien fällt somit auf, dass sich am FRM II (leicht) verbesserte lokale Kontrollen erzielen ließen (bei Muller et al. (2011) erst nach fünf Jahren), jedoch wurde das Überleben bezüglich des lokalen Befundes meist unterschiedlich definiert. Bei Wahl et al. (2008) wurde das DFS als Abwesenheit eines lokalen Befundes, bei Muller et al. (2011) die LC als Abwesenheit eines lokalen Rezidivs definiert. Somit sind diese Parameter mit dem PFS der vorliegenden Arbeit nicht deckungsgleich. Neben kompletten und partiellen Remissionen wurden hier auch stabile Befunde eingerechnet, was gerade im Bereich palliativer Therapien sinnvoll erscheint. Bei Merino et al. (2015) wurde dahingegen das SwLR als Abwesenheit eines lokalen Progresses definiert und ist somit mit dem PFS der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Zusätzlich fällt auf, dass das OS am FRM II schlechter ausfällt als bei den vergleichenden Studien. Gründe dafür liegen am ehesten darin, dass sich

diese Patientenkollektive insgesamt in einer weniger palliativen Situation befunden haben. Bei Wahl et al. (2008) traten beispielsweise nur bei 30% Fernmetastasen auf, Muller et al. (2011) schlossen eine Fernmetastasierung aus. Die Patienten am FRM II hatten in 63% der Fälle bereits Fernmetastasen und zeigten somit trotz häufig erreichter lokaler Kontrolle ein Gesamtprogress der Grunderkrankung.

### **5.1.3 Nebenwirkungen**

Im Folgenden wird nur auf Nebenwirkungen eingegangen, die bei mehr als 10% der Patientinnen aufgetreten sind oder als höhergradig eingestuft wurden. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen der FRM II Patientinnen waren mit 79% (33/42) Grad 1 - 2 und 17% Grad 3 - 4 Radiodermatiden. Deutlich seltener mit 17% und nur als moderate Nebenwirkung auftretend, zeigte sich eine Übelkeit nach Bestrahlung. Als Grad 1 - 2 eingestufte chronische Nebenwirkungen waren vor allem eine Änderung der Pigmentierung mit 72% (26/36), Teleangiektasien mit 36%, Fibrosen mit 33%, ein Lymphödem des Armes mit 14% sowie Schuppung/Rauheit der Haut mit 11%. An höhergradigen chronischen Nebenwirkungen und nur als Grad 3 auftretend, zeigten sich Teleangiektasien (6%) und ein Lymphödem (3%).

Die ausführliche und nachvollziehbare Dokumentation von Nebenwirkungen hat in vielen Studien nur eine untergeordnete Rolle eingenommen. In einigen Studien lässt sich nicht nachvollziehen, welche Nebenwirkungen aufgetreten sind und oft wurden nur Nebenwirkungen der Haut thematisiert. Die Einteilung nach akuten und chronischen Nebenwirkungen fand ebenfalls häufig nicht statt. So wurden bei M. Catterall et al. (1987) drei Nebenwirkungen der Haut festgehalten, jedoch nicht weiter erläutert. Bei Murray et al. (2005) wurden akute und chronische Nebenwirkungen der Haut erfasst. Dabei traten bei den Neutronenpatientinnen keine akuten und bei 50% chronische Grad 3 - 4 Nebenwirkungen auf. Die Patientinnen vom FRM II zeigten in 95% der Fälle eine Radiodermatitis, 79% Grad 1 - 2 und 17% von ihnen Grad 3 - 4. Somit traten leichte Nebenwirkungen deutlich häufiger auf, schwere seltener. Da es bei den chronischen Nebenwirkungen mehrere gibt, die die Haut betreffen (Teleangiektasien, Änderung Pigmentierung, Fibrose) und in der Studie nicht angegeben wird, welche Nebenwirkungen erfasst wurden, lässt sich kein Vergleich mit den chronischen Nebenwirkungen der FRM II Patientinnen herstellen.

Vernon et al. (1996) haben akute Nebenwirkungen erfasst, hier jedoch nur bei den akuten Hautreaktionen eine Gradeinteilung durchgeführt, sodass sich hier ein Vergleich herstellen lässt. 21% der Patientinnen zeigten eine Grad 1 - 2, 9% eine Grad 3 - 4 Radiodermatitis. Wobei hier die prozentualen Werte vermutlich höher liegen, da für einige Patienten

vermutlich keine Erhebung der Nebenwirkungen möglich war, dies aber nicht in der Veröffentlichung ersichtlich wurde. Im Vergleich dazu wurden am FRM II deutlich mehr leicht bis mittelgradige Radiodermatitiden beschrieben und leicht vermehrte Radiodermatitiden im höhergradigen Bereich. Merino et al. (2015) und Muller et al. (2011) haben sowohl akute als auch chronische Nebenwirkungen erfasst. Hier zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der Neutronentherapie am FRM II, es wurden mit 79% bzw. 95% hauptsächlich Radiodermatitiden Grad 1 - 2 und mit 9% bzw. 5% deutlich geringere Grad 3 - 4 Radiodermatitiden beobachtet. Bei Merino et al. (2015) traten als chronische Nebenwirkungen vor allem Fibrosen (23% Grad 1 - 2, 9% Grad 3), Teleangiektasien ( 9% Grad 1 - 2, 6% Grad 3) und eine Änderung der Pigmentierung (13% Grad 1 - 2) auf und lagen überwiegend im moderaten Bereich. Die Art und Schwere der Nebenwirkungen ähnelt der des FRM II Patientenkollektivs, jedoch treten die drei häufigsten chronischen Nebenwirkungen am FRM II in höherer Anzahl auf, ebenfalls v.a. in den Graden 1 - 2.

#### **5.1.4 Vergleich der FRM II Therapiearme und anderer Untereinteilungen**

Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf den Ergebnissen und dem Vergleich der gesamten Mammakarzinomkohorte mit anderen Studien. Jedoch soll im Sinne eines Ausblicks auch eine kurze Gegenüberstellung der zwei Therapiearme und weiterer Unterteilungen des FRM II Patientenkollektivs trotz nicht randomisierter Zuteilung stattfinden.

##### **5.1.4.1 Überleben**

Nach Behandlungsmodalität aufgeteilt ergaben sich stets bessere Ergebnisse sowohl für das PFS als auch das OS, wenn eine kPNT durchgeführt wurde. Das mediane PFS wurde nur in der aNT-Gruppe erreicht und trat bei 18 Monaten auf, der Mittelwert des PFS lag bei 21 Monaten bei der aNT und bei 60 Monaten bei der kPNT. Das PFS betrug bei der aNT-Gruppe nach einem Jahr 57% und nach drei Jahren 43%, das PFS nach fünf Jahren wurde nicht erreicht. Bei der kPNT lag das PFS nach einem, drei und fünf Jahren konstant bei 79%. Das mediane OS der aNT betrug 7 Monate, das der kPNT 22 Monate. Das OS nach einem, drei und fünf Jahren lag bei der aNT bei 36% und 14% (5 Jahre wurden nicht erreicht), bei der kPNT bei 67%, 38% und 29%. Bei dem PFS traten die Vorteile jedoch mit einem p-Wert des Log-rank-Tests von 0,285 als nicht signifikant auf, beim OS hingegen zeigten sich die Unterschiede in einem signifikanten Bereich mit einem p-Wert von 0,008. Das bessere Abschneiden der kPNT liegt unter anderem darin begründet, dass keine randomisierte Zuteilung zu den Therapiearmen erfolgte, und die Patientinnen bei der kPNT in der Regel weniger Strahlung während der Vorbehandlungen erhalten hatten oder insgesamt in einem

besseren Allgemeinzustand waren. Hier fand jedoch keine eindeutige Zuteilung nach Grenzwerten statt, sondern eine Einteilung nach ärztlichem Ermessen und nach den individuellen Umständen der jeweiligen Patienten.

Betrachtet man das OS nach dem KPS oder dem Vorhandensein von Metastasen bei Therapiebeginn, ergeben sich signifikant bessere Ergebnisse bei Patientinnen mit einem höheren KPS (p-Wert 0,009) und wenn keine Metastasen vorhanden waren (p-Wert 0,000). Das mediane OS bei einem KPS  $\geq$  90% betrug 23 Monate und lag damit über dem Dreifachen des medianen OS von 7 Monaten bei einem KPS  $\leq$  60%. Waren zu Bestrahlungsbeginn keine weiteren systemischen Metastasen vorhanden, lag das mediane OS mit 47 Monaten sogar über dem Sechsfachen des medianen OS von 7 Monaten bei zusätzlicher Metastasierung. Diese Ergebnisse erscheinen nachvollziehbar, da sich beide Parameter in der Regel bei fortschreitenden Tumorerkrankungen verschlechtern und somit eine zunehmend palliative Situation des Patienten widerspiegeln.

#### **5.1.4.2 Nebenwirkungen**

Vergleicht man beide Behandlungsmodalitäten bezüglich der Anzahl und Schwere der akuten Nebenwirkungen nach Neutronentherapie, zeigen sich ähnliche Ergebnisse. In beiden Gruppen dominieren vor allem leichte bis moderate Nebenwirkungen. Bei der aNT sind 83% (25/30) aller Nebenwirkungen als Grad 1 - 2 einzustufen, bei der kPNT 86% (19/22). Höhergradige Nebenwirkungen traten seltener auf und zeigten sich bei den beiden Behandlungsmodalitäten in einem ähnlichen prozentualen Bereich (aNT: 17%, kPNT: 14%). Allerdings stieg das Risiko, eine Grad 4 Nebenwirkung und damit lokale Hautnekrosen zu entwickeln, wenn eine kPNT durchgeführt wurde. Dies war in 75% (3/4) der Hautnekrosen der Fall. Dies lässt sich damit erklären, dass eine insgesamt deutlich höhere Strahlendosis bei der kPNT verabreicht wurde und somit das Risiko von schweren Nebenwirkungen steigt. Tabelle 18 gibt die Häufigkeiten der jeweiligen Nebenwirkungsgrade an. Auf die chronischen Nebenwirkungen wird hier nicht eingegangen, da sie sich bei in der Regel mindestens einer Vorbestrahlung der Patienten nicht auf den direkten Auslöser zurückverfolgen lassen.

**Tabelle 18: Anzahl akuter Nebenwirkungen nach Neutronentherapie in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität; Mehrfachnennungen sind möglich (Prozentuale Angaben beziehen sich auf den Anteil an allen akuten Nebenwirkungen)**

| Behandlungsmodalität | Anzahl der Nebenwirkungen |            |
|----------------------|---------------------------|------------|
|                      | Grad 1 - 2                | Grad 3 - 4 |
| aNT: 22 Pat. *1      | 25 (83%)                  | 5 (17%)    |
| kPNT: 19 Pat. *2     | 19 (86%)                  | 3 (14%)    |

\*1: Für 22 der 23 aNT-Patientinnen wurden akute Nebenwirkungen erfasst

\*2: Für 20 der 23 kPNT-Patientinnen wurden akute Nebenwirkungen erfasst, davon hat eine Patientin zuerst Neutronen erhalten und wird bei dieser Betrachtung nicht mit einbezogen

## 5.2 Kopf-Hals-Tumore

Die Gruppe der Kopf-Hals-Tumore ist sehr inhomogen, da sich sowohl Ursprungsorgan, -histologie und -lokalisierung unterscheiden. Zusätzlich wurden wie bei den Mammakarzinomen sowohl Primären als auch Rezidive bestrahlt. Da sich die Fachliteratur in der Regel auf eine Histologie oder ein Ursprungsorgan bezieht, wird im Folgenden bezüglich der Überlebensanalysen auf die beiden größten histologischen Gruppen PECA und ACC eingegangen und vergleichende Literatur herangezogen. Im Gegensatz zu den Mammakarzinomen wird daher für eine bestmögliche Übereinstimmung kein Vergleich mit dem Gesamtkollektiv hergestellt, sondern mit den beiden größten Untergruppen.

## 5.2.1 Auswahl vergleichender Studien

Tabelle 19: Auswahl von Studien über (Re-)Bestrahlungen bei Kopf-Hals-Tumor(rezidiven) mit Neutronen oder konventioneller Bestrahlung und Ergebnisse des FRM II Patientenkollektivs

| Autor/<br>Patienten-<br>kollektiv | Patientenanzahl und<br>Therapieform   | Überleben   | Nebenwirkungen   | Patientenkollektiv-<br>charakteristika/<br>Besonderheiten   |
|-----------------------------------|---|---|--|---|
| Ergebnisse<br>FRM II              | <p><u>N und N+P:</u> 34 Pat.:</p> <p><u>N:</u> Median: 6,0 Gy GD/<br/>1,8 Gy ED</p> <p><u>Bei 23 Pat.: + P:</u><br/>Median: 50,0 Gy GD/<br/>2,0 Gy ED</p> | <p><u>Gesamtes PK:</u><br/>PFS Median: -<br/>PFS 1, 3, 5 J:<br/>82%, 82%, -</p> <p>OS Median: 20 M<br/>OS 1, 3, 5 J:<br/>56%, 36%, -</p> <p><u>PECA:</u><br/>PFS Median: -<br/>PFS 1, 3, 5 J:<br/>56%, 56%, -</p> <p>OS Median: 7 M<br/>OS 1, 3, 5 J:<br/>27%, 13%, 13%</p> <p><u>ACC:</u><br/>PFS Median: -<br/>PFS 1, 3, 5 J:</p> | <p><i>Nebenwirkungen, die bei weniger als 10% der Pat. und nur als Grad 1 – 2 aufgetreten sind, werden nicht genannt und können in Kapitel 4.2 nachgeschlagen werden:</i></p> <p><u>Akute NW:</u> <span style="float: right;"><u>Grad 1 – 2, 3 – 4</u></span><br/><i>31 von 34 Pat. standen für die Erfassung zur Verfügung</i></p> <p>Radiodermatitis: 24 (77%), 1 (3%)<br/>Xerostomie: 13 (42%), 2 (6%)<br/>Mukositis: 11 (35%), 2 (6%)<br/>Appetitlosigkeit: 2 (6%), 1 (3%)<br/>Otitis: 1 (3%), 1 (3%)</p> <p><u>Chronische NW:</u> <span style="float: right;"><u>Grad 1 – 2, 3 – 4</u></span><br/><i>26 von 34 Pat. standen für die Erfassung zur Verfügung</i></p> <p>Änderung Pigmentierung: 16 (62%), -<br/>Fibrose: 13 (50%), 0 (0%)<br/>Xerostomie: 10 (38%), 1 (4%)</p> | <p>Primären (35%)<br/>Rezidive (38%)<br/>LK-metastasen (18%)<br/>Hautmetastasen (6%)<br/>WT-metastasen (3%)</p> <p>makroskopisch sichtbar (44%)</p> <p>vorbestrahlt (47%)</p> <p>metastasiert (15%)</p> <p>aNT und kPNT-Therapiearme</p> <p>Verschiedene<br/>Ursprungsgewebe/-<br/>lokalisationen</p> <p>PFS als Summe aus<br/>kompletten und partiellen<br/>Remissionen sowie stabilen</p> |

|                       |   |  |   |  |
|-----------------------|---|--|---|--|
|                       |   | 100%, 100%, 100%<br>OS Median: 83 M<br>OS 1, 3, 5 J:<br>69%, 59%, 59%  | Trismus: 8 (31%), 0 (0%)<br>Hörminderung: 5 (19%), 1 (4%)<br>Geschmacksveränderung: 5 (19%), 0 (0%)<br>Teleangiektasien: 3 (12%), 0 (0%)<br>Ulkus: 0 (0%), 2 (8%) | Befunden   |
| Cohen<br>(1982)       | <u>N</u> : 43 Pat.<br>mehrheitlich 20 - 28 Gy GD<br><br><u>P oder E</u> : 73 Pat.<br>mehrheitlich 63 - 77 Gy GD       | <u>N</u> :<br>LC (Angabe o. z. B.):<br>43%<br><br><u>P oder E</u> :<br>LC (Angabe o. z. B.):<br>44%            | <u>N</u> : 19% Komplikationen<br><br><u>P oder E</u> : 5% Komplikationen  | PECA Kopf/Hals<br>(keine Angabe der<br>Lokalisation)<br><br>Fortgeschrittene Tumore,<br>keine Angaben zu<br>Primarien/Rezidive<br><br>makroskopisch sichtbar<br>(100%)<br><br>vorbestrahlt (N/A)<br><br>metastasiert (N/A)<br><br>LC nicht definiert |
| Maor et al.<br>(1986) | <u>P</u> : 115 Pat.<br>45 - 50 Gy/ 1,8 - 2 Gy ED<br><br>+ <u>P-Boost</u> bei 58 Pat.<br>25 - 30 Gy<br><br><u>oder</u> | <u>P + P</u> :<br>CR (Angabe o. z. B.):<br>64%<br>DFS Median(v): 7 M<br>DFS 1(v), 2, 3, 5 J:<br>38%, 31%, -, - | <u>P + P</u> :<br>7% schwere Nebenwirkungen:<br>Hautnekrose: 5%<br>Knochennekrose: 0%<br>Bestrahlungskaries: 2%<br>Fistelbildung: 0%                              | PECA Kopf/Hals<br>(Mundhöhle, Naso-, Oro-,<br>Hypopharynx,<br>supraglottischer Larynx)<br><br>Keine Angaben zu<br>Primarien/Rezidiven  |

|                          |   |   |  |   |
|--------------------------|---|---|--|---|
|                          | <p>+<u>N-Boost</u> bei 57 Pat.<br/>äquivalent zu 25 - 30 Gy P</p>   | <p>OS Median(v): 19 M<br/>OS 1(v), 2, 3, 5 J:<br/>61%, 41%, -, -</p> <p><u>P + N:</u><br/>CR (Angabe o. z. B.):<br/>60%<br/>DFS Median(v): 10 M<br/>DFS 1(v), 2, 3, 5 J:<br/>34%, 20%, -, -</p> <p>OS Median(v): 16M<br/>OS 1(v), 2, 3, 5 J:<br/>55%, 32%, -, -</p> | <p><u>P + N:</u><br/>19% schwere Nebenwirkungen:<br/>Hautnekrose: 7%<br/>Knochennekrose: 7%<br/>Bestrahlungskaries: 2%<br/>Fistelbildung: 4%</p>         | <p>makroskopisch sichtbar<br/>(100%)</p> <p>vorbestrahlt (0%)</p> <p>metastasiert (0%)</p> <p>KPS &gt; 50%</p> <p>LC definiert als komplette<br/>Remission mit<br/>anschließendem Ausbleiben<br/>eines Rezidivs</p> |
| Griffin et al.<br>(1984) | <p><u>N:</u> 26 Pat., äquivalent zu<br/>66- 74 Gy P/2,5 Gy P ED</p> <p><u>P:</u> 14 Pat.<br/>66- 74 Gy/ 1,8 - 2 Gy ED</p> | <p><u>N:</u><br/>CR (Angabe o. z. B.):<br/>52%<br/>LC Median: 4 M<br/>LC 1(v), 3(v), 5 J:<br/>43%, 28%, -</p> <p>OS Median(v): 10 M<br/>OS 1(v), 3(v), 5 J:<br/>49%, 8%, -</p> <p><u>P:</u><br/>CR (Angabe o. z. B.):<br/>17%</p>                                   | <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen<br/>(Gewebsnekrose, Xerostomie, lokale<br/>Schmerzen, Ödeme, Fistelbildung):<br/><u>N:</u> 18%</p> <p><u>P:</u> 33%</p> | <p>PECA Kopf/Hals<br/>(Mundhöhle, Oro-,<br/>Hypopharynx,<br/>supraglottischer Larynx)</p> <p>Primarien (100%)</p> <p>makroskopisch sichtbar<br/>(100%)</p> <p>vorbestrahlt (0%)</p> <p>metastasiert (0%)</p>        |

|                                     |   |  |  |   |
|-------------------------------------|---|--|--|---|
|                                     |   | <p>LC Median: 0 M<br/>LC 1(v), 3, 5 J:<br/>8%, -, -</p> <p>OS Median(v): 14 M<br/>OS 1, 3, 5 J:<br/>57%, 0%, 0%</p>  |  | <p>LC definiert als komplette<br/>Remission mit<br/>anschließendem Ausbleiben<br/>eines Rezidivs</p>  |
| <p>Maor et al.<br/>(1995)</p>       | <p><u>N</u>: 86 Pat.<br/>20.4 Gy/ 1,7 Gy ED</p> <p><u>P</u>: 83 Pat.<br/>70.6 Gy/ 2 Gy ED</p> | <p><u>N</u>:<br/>Median LC: 11 M<br/>LC 1 (v), 3(v), 5(v):<br/>47%, 27%, -</p> <p>Median OS (v): 16 M<br/>OS 1 (v), 3, 5(v) J:<br/>54%, 27%, 13%</p> <p><u>P</u>:<br/>Median LC: 5 M<br/>LC 1 (v), 3(v), 5(v):<br/>41%, 32%, 32%</p> <p>Median OS (v): 14 M<br/>OS 1 (v), 3, 5(v) J:<br/>56%, 27%, 17%</p> | <p><u>N</u>:<br/>Akut: Grad 3, 4: 34%, 5%<br/>Chronisch: Grad 4: 15%</p> <p><u>P</u>:<br/>Akut: Grad 3, 4: 32%, 2%<br/>Chronisch: Grad 4: 7%</p> | <p>PECA Kopf Hals (Mundhöhle,<br/>Oro-, Hypopharynx, Larynx)</p> <p>Primarien (100%)</p> <p>makroskopisch sichtbar<br/>(100%)</p> <p>vorbestrahlt (0%)</p> <p>metastasiert (0%)</p> <p>KPS &gt; 60%</p> <p>LC nicht definiert</p> |
| <p>MacDougall<br/>et al. (1990)</p> | <p><u>N</u>: 85 Pat.<br/>15,6 - 16,7 Gy/<br/>20 Fraktionen</p>                                | <p><u>N</u>:<br/>LC (Angabe o. z. B.):<br/>44%</p> <p>LC Median: N/A</p>   | <p><u>N</u>:<br/>21% Nekrose</p>   | <p>PECA Kopf/Hals<br/>(Mundhöhle, Oro-,<br/>Hypopharynx, Larynx)</p>  |

|                          |  |  |   |  |
|--------------------------|--|--|---|--|
|                          | <p><u>P</u>: 80 Pat.<br/>54 - 56,6 Gy/<br/>20 Fraktionen</p>   | <p>LC 1, 3, 5 J:<br/>N/A, N/A, 19%</p> <p>OS Median: N/A<br/>OS 1, 3, 5 J:<br/>N/A, N/A, 24%</p> <p><u>P</u>:<br/>LC (Angabe o. z. B.):<br/>45%</p> <p>LC Median: N/A<br/>LC 1, 3, 5 J:<br/>N/A, N/A, 30%</p> <p>OS Median: N/A<br/>OS 1, 3, 5J:<br/>N/A, N/A, 34%</p> | <p><u>P</u>:<br/>11% Nekrose</p>  | <p>Primarien (100%)</p> <p>makroskopisch sichtbar<br/>(100%)</p> <p>vorbestrahlt (0%)</p> <p>metastasiert (N/A)</p> <p>&lt; 80 Jahre</p> <p>LC nicht definiert</p>             |
| Griffin et al.<br>(1989) | <p><u>N + P</u>: 163 Pat.<br/>N: 7,5 - 10 Gy/ ED<br/>äquivalent zu 1,8 - 2 Gy P<br/>+<br/>P: 40 - 44 Gy/ 1,8 - 2 Gy<br/>ED</p> <p><u>P</u>: 134 Pat.<br/>66 - 74 Gy/ 1,8 - 2 Gy ED</p> | <p><u>N + P</u>:<br/>LC Median(v): N/A<br/>LC: 1, 2, 3, 5 J:<br/>N/A, 27%, N/A, 23%</p> <p>OS Median(v): 14 M<br/>OS 1(v),3(v),5(v) J:<br/>53%, 22%, 15%</p> <p><u>P</u>:<br/>LC Median(v): 12 M</p>   | <p><u>N+ P</u>:<br/>Grad 3-4: 18%<br/>(Fibrose 12%, Nekrose 16%)</p> <p><u>P</u>:<br/>Grad 3-4: 10%</p> | <p>PECA Kopf/Hals<br/>(Mundhöhle, supraglottischer<br/>Larynx, Hypo-, Oroparynx)</p> <p>Primarien (100%)</p> <p>Makroskopisch sichtbar<br/>(100%)</p> <p>vorbestrahlt (0%)</p> |

|                       |  |  |   |   |
|-----------------------|--|--|---|---|
|                       |  | LC: 1, 2, 3, 5 J:<br>N/A, 34%, N/A, 31%  | (Fibrose 7%, Nekrose 8%)  | metastasiert (0%)<br><br>KPS ≥ 60%<br><br>LC definiert als komplette Remission mit anschließendem Ausbleiben eines Rezidivs   |
| Douglas et al. (2000) | <u>N</u> : 151 Pat.<br>19,2 Gy Median/<br>1,05 - 1,7 Gy ED | LC Median: 74 M<br>LC: 1 (v), 3 (v), 5 J:<br>93%, 70%, 57%<br><br>Median OS: 125 M<br>OS 1 (v), 3 (v), 5 J:<br>95%, 84%, 72% | Chronisch: Grad 3 - 4: 14 %<br>(4 Nekrose Temporallappen, 2 schwerer Trismus, 1 Ulceration Mucosa, 1 Myelopathie cervikales Rückenmark, 1 Osteonekrose Mandibula, 1 Fistel Palatina, 1 Optikusneuropathie mit zentralem Visusverlust, 1 kompletter Sehverlust eines Auges mit E nukleation, 1 Engwinkelglaukom, 1 Retinopathie mit Visusverschlechterung, 1 akute Blutung mit Visusverlust) | ACC Kopf/Hals<br><br>Primarien (45%)<br>Rezidive (55%)<br><br>makroskopisch sichtbar (100%)<br><br>vorbestrahlt (0%)<br><br>metastasiert (0%)<br><br>LC definiert als Ausbleiben eines Rezidivs oder lokalen Progresses |
| Huber et al. (2001)   | <u>N</u> : 29 Pat.<br>16 Gy Median                         | <u>N</u> :<br>Median LC: -<br>LC 1(v), 3(v), 5 J:<br>89%, 75%, 75%   | Fast alle Xerostomie, Erythem, Geschmacksverlust vorübergehend, jedoch keine Zahlenangaben dazu<br><br><u>N</u> :   | ACC Kopf/Hals<br><br>Primarien (56%)<br>Rezidive (44%)  |

|                         |   |  |   |  |
|-------------------------|---|--|---|--|
|                         | <p><u>P:</u> 25 Pat.<br/>64 Gy Median</p> <p><u>N + P:</u> 21 Pat.<br/>8 Gy Median N<br/>+ 32 Gy Median P</p>               | <p>Median OS: 88 M<br/>OS 1(v), 3(v), 5 (v) J:<br/>86%, 58%, 58%</p> <p><u>P:</u><br/>Median LC: 36 M<br/>LC 1(v), 3(v), 5 J:<br/>92%, 50%, 32%</p> <p>Median OS: 104 M<br/>OS 1(v), 3(v), 5 (v) J:<br/>91%, 81%, 74%</p> <p><u>N + P:</u><br/>Median LC: 36 M<br/>LC 1(v), 3(v), 5 J:<br/>80%, 50%, 40%</p> <p>Median OS: 60 M<br/>OS 1(v), 3(v), 5 (v)J:<br/>90%, 70%, 58%</p> | <p>Akut: Grad 3: 13%<br/>Chronisch Grad 3 - 4: 19%<br/>(3 Trismus, 2 Dysphagie, 3 Fibrose, 1 Stultation)</p> <p><u>P:</u><br/>Akut Grad 3: 12%<br/>Chronisch Grad 3 - 4: 4%<br/>(1 Dysphagie)</p> <p><u>N + P:</u><br/>Akut Grad 3: 9%<br/>Chronisch Grad 3 - 4: 10%<br/>(2 Trismus, 1 Dysphagie, 2 Fibrose, 1 N. Laryngeus rec. Paralyse, 1 Hirnnekrose)</p> | <p>makroskopisch sichtbar (80%)</p> <p>vorbestrahlt (13%)</p> <p>metastasiert (0%)</p> <p>LC definiert als Ausbleiben eines Rezidivs oder lokalen Progresses</p> |
| Brackrock et al. (2005) | <p><u>N:</u><br/>71 Pat.<br/>19 Gy Median wenn makroskopisch sichtbar<br/>16 Gy Median wenn mikroskopisch oder adjuvant</p> | <p>Median LC: -<br/>LC 1 (v), 3 (v), 5(v)J:<br/>88%, 78%, 62%</p> <p>Median OS: 70 M<br/>OS 1 (v), 3 (v), 5 (v)J:<br/>92%, 72%, 60%</p>  | <p>13% chronisch 3 - 4:<br/>(2 Blindheit, 1 Osteonekrosis, 1 Tetraparese und Cerebellitis, 2 Fibrosen, 1 Nekrose, 2 Atrophie Haut/Schleimhaut)</p>  | <p>ACC Speicheldrüsen</p> <p>Primarien (21%)<br/>Rezidive (79%)</p> <p>makroskopisch sichtbar (45%)</p>  |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | vorbestrahlt (4%)<br><br>metastasiert (7%)<br><br>LC definiert als Ausbleiben<br>eines Rezidivs oder lokalen<br>Progresses |
|--|--|--|--|--|

N: Neutronen; P: Photonen; E: Elektronen; PK: Patientenkollektiv; M: Monate; J: Jahre; LC: Lokale Kontrolle; CR: Komplette Remission; DFS: Lokales krankheitsfreies Überleben; FFS: Überleben ohne lokales Therapieversagen; SwLR: Überleben ohne lokales Rezidiv; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie; HT: Hyperthermie; HM: Hautmetastasen; WT: Weichteil-; LK: Lymphknoten-; ACC: adenoidzystisches Karzinom; PECA: Plattenepithelkarzinom; KPS: Karnofsky-Performance-Score; (v): Visuell abgeschätzt aus Kaplan-Meyer-Kurve; o. z. B.: ohne zeitlichen Bezug; NW: Nebenwirkung(en); N/A: Keine Angaben; -: Wert nicht vorhanden;

Wie bereits in Kapitel 5.2.1 erwähnt (siehe dort genauere Erläuterung), werden auch bei Studien im Bereich der Kopf-Hals Tumore keine einheitlichen Zeiteinheiten für die lokale Kontrolle und das OS verwendet, häufig mussten die Werte mittels Schätzungen aus Graphiken abgeleitet werden. Auch hier wird die lokale Kontrolle meistens als LC oder DFS angegeben. Häufig fehlt dabei eine genaue Definition, welcher lokaler Befund als kontrolliert gilt. Besonders in älteren Studien werden gelegentlich LC-Raten ohne Zeitbezug angegeben, sodass ein Vergleich mit Daten aus dem FRM II Kollektiv schwerfällt. Zudem wurden wie bei den Mammakarzinomen nur stellenweise Angaben gemacht, ob alle Patienten in die Auswertungen einbezogen sind und es fand meist keine einheitliche Erfassung der Nebenwirkungen statt.

### 5.2.2 Überleben

Im Folgenden wird stets auf die beiden größten Untergruppen der Kopf-Hals-Tumore des FRM II Patientenkollektivs eingegangen, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit mit vorhandenen Studien herstellen zu können. Bei den PECA-Patienten wurde das mediane PFS nicht erreicht. Das PFS nach einem und drei Jahren betrug 56%, fünf Jahre wurden ebenfalls nicht erreicht. Das mediane OS lag bei 7 Monaten, das OS nach einem Jahr bei 27%, nach drei und fünf Jahren bei 13%. Es wird ein Vergleich mit den beiden Studien angestrebt, aus denen die meisten Informationen zu lokaler Kontrolle und OS hervorgehen, und in deren Rahmen entweder Photonen oder Neutronen angewandt und nicht kombiniert wurden (Griffin et al. 1984 ; Maor et al. 1995).

Griffin et al. (1984) bestrahlten eine Patientengruppe mit Neutronen und eine mit Photonen. Mittels Neutronen wurde eine lokale Kontrolle von 43% nach einem Jahr und 28% nach drei Jahren, mit Photonen eine deutlich geringere lokale Kontrolle von 8% nach einem Jahr erreicht. Die mediane LC lag bei 4 Monaten (Neutronen) bzw. bei 0 Monaten (Photonen). Das OS zeigte sich nach einem Jahr bei 49%, nach drei Jahren bei 8 % bei Neutronen, das mediane OS wurde nach 10 Monaten erreicht. Bei den Photonen lag das OS nach einem Jahr bei 57% und nach drei Jahren bei 0%, der Median bei 14 Monaten.

Maor et al. (1995) haben ebenfalls zwei Patientengruppen entweder mit Neutronen oder Photonen behandelt. Hier ergaben sich lokale Kontrollraten von 47% und 27% nach einem und drei Jahren bei den Neutronen, und 41% und 32% bei den Photonen. Die mediane LC lag bei den Neutronen bei 11 Monaten, bei den Photonen bei 5 Monaten. Das mediane OS betrug 16 Monate (Neutronen) bzw. 14 Monate (Photonen). Das OS nach einem, drei und fünf Jahren lag bei den Neutronen bei 54%, 27% und 13% bzw. 56%, 27%, und 17% bei den Photonen.

Es zeigte sich, dass sich im FRM II Kollektiv auf den ersten Blick bessere lokale Kontrolle erzielen ließen, wobei jedoch auch hier unterschiedliche Definitionen der lokalen Kontrolle vorgenommen wurden. Maor et al. (1995) gaben keine Definition der LC an, stufen aber beispielsweise ein stabiles klinisches Bild der bestrahlten Läsion als Therapieversagen ein, was in dem hier untersuchten Patientenkollektiv zu den lokal kontrollierten Fällen gezählt wurde. Griffin et al. (1984) definierten die LC als komplette Remission mit anschließendem Ausbleiben eines Rezidivs. Somit ergibt sich auch hier keine direkte Vergleichbarkeit der beiden Parameter.

Das OS fiel bei Maor et al. (1995) in beiden Therapiearmen besser aus, bei Griffin et al. (1984) nur zunächst positiver, nach drei Jahren stellte sich dann das OS der FRM II Patienten als vorteilhafter dar. Maor et al. (1995) und Griffin et al. (1984) verwendeten ähnliche Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 19). Somit bleibt unklar, warum sich das OS der FRM II Patienten hier einmal vorteilhafter und einmal weniger vorteilhaft zeigt. Jedoch schlossen beide Studien eine Fernmetastasierung aus, was ein durchschnittlich besseres Abschneiden des Überlebens erklärt.

Bei den ACC-Patienten fällt auf, dass sich über das gesamte FRM II Patientenkollektiv hinweg hier das beste Ansprechen zeigte. Das PFS lag nach 5 Jahren immer noch bei 100%, das mediane OS bei 83 Monaten und das OS nach einem, drei und fünf Jahren bei 69% bzw. je 59%. Douglas et al. (2000) bestrahlten ebenfalls ACC-Patienten mit Neutronen, hier ließen sich lokale Kontrollraten von 93%, 70% und 57% nach einem, drei und fünf Jahren erreichen. Das mediane PFS lag bei 74 Monaten, das mediane OS bei 125 Monaten, das OS nach einem, drei und fünf Jahren bei 95%, 84% und 72%. Huber et al. (2001) bestrahlten Patienten sowohl nur mit Neutronen oder Photonen als auch mit einem Mix aus beiden Strahlungsarten. Die LC bei den Neutronen lag nach einem, drei und fünf Jahren bei 89%, 75% und 75%, bei den Photonen bei 92%, 50% und 32%. Das mediane OS zeigte sich bei 88 Monaten bei den Neutronen und bei den Photonen bei 36 Monaten. Das OS nach einem, drei und fünf Jahren lag bei 86%, 58%, 58%, bei den Photonen bei 91%, 81%, 74%. Lokale Kontrollraten zeigten sich somit in beiden Studien niedriger als am FRM II, wobei die LC jeweils als Ausbleiben eines Rezidivs oder lokalen Progresses definiert wurde und damit vergleichbar mit dem PFS der vorliegenden Arbeit ist. Auch hier stellte sich wie bei den Mammakarzinomen und den PECA das OS am FRM II als niedriger dar, wobei bei den herangezogenen Studien metastasierte Tumorerkrankungen ausgeschlossen wurden, was erneut eine Erklärung für die schlechteren Gesamtüberlebensdaten bei besserer lokaler Kontrolle darstellen könnte.

### 5.2.3 Nebenwirkungen

Es wird nur auf Nebenwirkungen eingegangen, die bei mehr als 10% der Patienten aufgetreten sind. Hierbei werden die Ergebnisse nicht wie in 5.2.2 nach Histologie aufgeteilt. Die häufigste akute Nebenwirkung bei den Kopf-Hals-Tumoren war eine Radiodermatitis, die bei 77% (24/31) als Grad 1 - 2, bei 3% (1/31) der Patienten als Grad 4 eingestuft wurde. Ebenfalls häufig zu beobachten waren eine Xerostomie mit 42% als Grad 1 - 2 und 6% als Grad 3 sowie eine Mukositis mit 35% als Grad 1 - 2 und 6% als Grad 3 Nebenwirkung.

Als chronische Nebenwirkungen traten v.a. eine Veränderung der Hautpigmentierung bei 62% (16/26), Fibrosen bei 50%, Xerostomien bei 38%, Trismen bei 31%, Hörminderungen bei 23%, Geschmacksveränderungen bei 20% und Teleangiektasien bei 12% der Patienten auf.

Nebenwirkungen wurden wie bei den Mammakarzinomen nicht systematisch in den verschiedenen Studien erfasst. Einige Studien benennen nur die Anzahl der Nebenwirkungen, beschrieben diese aber nicht genauer (Cohen, 1982). Des Weiteren werden stellenweise nur schwere Nebenwirkungen (Griffin et al., 1984; Maor et al., 1986) erfasst, einzelne Kategorien (MacDougall et al., 1990) oder Nebenwirkungen, die im FRM II Kollektiv nicht aufgetreten sind (Douglas et al., 2000).

Griffin et al. (1984) beschreiben bei den Neutronen 18% schwerwiegende Nebenwirkungen, bei den Photonen 33%. Unklar bleibt, ob sich diese Angaben auf akute und/oder chronische Nebenwirkungen beziehen. Maor et al. (1995) berichten von 34% bzw. 5% akuter Grad 3 bzw. 4 und 15% chronische Grad 4 Nebenwirkungen bei Neutronen. Bei Photonen lagen die akuten Grad 3 bzw. 4 Nebenwirkungen bei 32% und 2%, die chronischen Grad 4 Nebenwirkungen bei 7%. Huber et al. (2001) berichten davon, dass bei fast allen Patienten eine Xerostomie, ein Erythem oder ein vorübergehender Geschmacksverlust auftrat, jedoch ohne genaue Angaben hierzu zu machen. Bei den Neutronen traten 13% akute Grad 3 und 19% chronische Grad 3 - 4 Nebenwirkungen auf, bei den Photonen 12% bzw. 4% in der jeweiligen Kategorie. Bei den FRM II Patienten traten 21% akute und 16% chronische Grad 3 - 4 Nebenwirkungen auf, somit fallen die höhergradigen Strahlungsfolgen beim FRM II Kollektiv tendenziell geringer aus. Griffin et al. (1989) berichten von 12% Fibrosen und 16% Nekrosen bei den Neutronen und 7% Fibrosen und 8% Nekrosen bei den Photonen. In der vorliegenden Studie traten Fibrosen in 50% (nur Grad 1 - 2), Nekrosen in 8% (Grad 3) der Fälle auf. Auch hier traten damit schwere Nebenwirkungen seltener, leichte bis mittelgradige Nebenwirkungen dafür häufiger auf. Douglas et al. (2000) geben 14% Grad 3 - 4 chronische Nebenwirkungen nach Neutronenbestrahlung an, welche sich zu einem großen Teil im

Bereich der Augen und des Hirns manifestierten. Das ist unter anderem der Tatsache zuzuschreiben, dass auch ACC der Tränendrüse bestrahlt wurden, was bei den FRM II Patienten nicht der Fall war und somit keine direkte Vergleichbarkeit besteht. Bei Brackrock et al. (2005) traten die chronischen Grad 3 – 4 Nebenwirkungen nach Neutronentherapie mit 13% in einem ähnlichen prozentualen Bereich auf. Auch hier zeigten sich jedoch Nebenwirkungen wie Blindheit, Tetraparese und Cerebellitis, die nicht in der vorliegenden Studie auftraten.

## **5.2.4 Vergleich der FRM II Therapiearme und anderer Untereinteilungen**

Wie auch im vorherigen Kapitel der Mammakarzinome liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Ergebnissen und dem Vergleich der gesamten Kopf-Hals-Tumor Kohorte, jedoch wird auch in geringerem Umfang auf die Ergebnisse der zwei Therapiearme und weiterer Unterteilungen des FRM II Patientenkollektivs eingegangen.

### **5.2.4.1 Überleben**

Nach Behandlungsmodalität aufgeteilt, zeigen sich die besseren Ergebnisse bei der kPNT. In beiden Therapiearmen wurde das mediane PFS nicht erreicht, das mittlere PFS lag bei der aNT bei 9 Monaten, bei der kPNT bei 99 Monaten. Nach einem Jahr lag das PFS bei der aNT bei 63%, drei und fünf Jahre wurden nicht erreicht. Das PFS bei der kPNT lag nach einem, drei und fünf Jahren jeweils bei 90%. Mit einem p-Wert des Log-rank-Tests von 0,008 zeigten sich hier signifikante Unterschiede. Das mediane OS bei der aNT lag bei 2 Monaten, bei der kPNT bei 83 Monaten. Nach einem Jahr lag das OS bei der aNT bei 9%, drei und fünf Jahre wurden nicht erreicht. Mittels kPNT wurde ein OS von 78% nach einem und jeweils 61% nach drei und fünf Jahren erreicht. Auch hier fiel der Log-rank-Test mit einem p-Wert von 0,008 signifikant aus. Das bessere Abschneiden der kPNT kann unter anderem damit begründet werden, dass beim FRM II Patientenkollektiv keine randomisierte Zuteilung erfolgt ist. In der Gruppe der Kopf-Hals-Tumore wurden zu 35% (12/34) Grunderkrankungen behandelt, bei denen sich generell bessere lokale Kontrollen erreichen lassen als bei der Behandlung von Rezidiven. Alle dieser Patienten, bis auf einen Fall, wurden mit einer kPNT therapiert. Zusätzlich befanden sich diese Patienten eher am Anfang ihrer Erkrankung und die Chance, dass sich die Tumorerkrankung nur auf einen lokalen Befund ohne systemische Metastasen beschränkte war damit höher. Diese Tatsache ist sicherlich auch für das bessere Abschneiden des OS bei der kPNT verantwortlich.

Betrachtet man das OS abhängig von Faktoren wie den KPS oder dem Vorhandensein (weiterer) systemischer Metastasen zu Bestrahlungsbeginn, zeigt sich das mediane OS bei

einem KPS  $\geq 90\%$  bei 83 Monaten, bei einem KPS von 70 bis 80% bei 7 Monaten und bei einem KPS  $\leq 60\%$  bei 2 Monaten mit einem p-Wert von 0,003. Waren zu Bestrahlungsbeginn keine weiteren systemischen Metastasen vorhanden, lag das mediane OS bei 31 Monaten im Vergleich zu einem medianen OS von 10 Monaten bei existierenden zusätzlichen systemischen Metastasen. Der p-Wert lag bei 0,341. Somit zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse bei einem hohen KPS und nicht signifikant bessere Ergebnisse bei dem Nichtvorhandensein von systemischen Metastasen bei Bestrahlungsbeginn. Dies lässt sich erneut dadurch erklären, dass sich beide Kategorien in der Regel bei fortschreitenden Tumorerkrankungen verschlechtern und somit für eine zunehmend palliative Situation stehen.

#### 5.2.4.2 Nebenwirkungen

Der Vergleich der Therapiearme zeigt, dass bei beiden Behandlungsmodalitäten vor allem Grad 1 - 2 Nebenwirkungen auftraten, bei der aNT waren dies zu 100%, bei der kPNT zu 84% niedriggradige Nebenwirkungen. Nur bei der kPNT traten zusätzlich höhergradige Nebenwirkungen mit einem Anteil von 17% (7/42) auf, was bei der aNT nicht der Fall war. Dies ist damit zu erklären, dass eine insgesamt deutlich höhere Strahlendosis bei der kPNT verabreicht wurde, und somit das Risiko von schweren Nebenwirkungen steigt. Tabelle 20 gibt die Häufigkeiten der jeweiligen Nebenwirkungsgrade an. Auf die chronischen Nebenwirkungen wird hier aus den gleichen Gründen wie in Kapitel 5.1.4.2 beschrieben, nicht eingegangen.

**Tabelle 20: Anzahl akuter Nebenwirkungen nach Neutronentherapie in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität; Mehrfachnennungen sind möglich (Prozentuale Angaben beziehen sich auf den Anteil an allen Nebenwirkungen)**

| Behandlungsmodalität | Anzahl der Nebenwirkungen |            |
|----------------------|---------------------------|------------|
|                      | Grad 1 - 2                | Grad 3 - 4 |
| aNT: 8 Pat. *1       | 13 (100%)                 | 0 (0%)     |
| kPNT: 20 Pat. *2     | 31 (84%)                  | 7 (17%)    |

\*1: Für 8 der 11 aNT-Patienten wurden akute Nebenwirkungen erfasst

\*2: Für 23 der 23 kPNT-Patienten wurden akute Nebenwirkungen erfasst, davon haben 3 Patienten zuerst oder gleichzeitig Neutronen erhalten und werden bei dieser Betrachtung nicht mit einbezogen

### 5.3 Allgemeine Limitationen und Schwierigkeiten

Diese Arbeit wurde als eine retrospektive Studie durchgeführt, ihre Absichtserklärung und Zielsetzung wurden erst nach den Neutronenbehandlungen festgelegt. Aus diesem Grund wurden zum Zeitpunkt der Bestrahlung keine einheitlichen und verbindlichen Parameter

erfasst und besonders bei der Nachsorge fand keine lückenlose und einheitliche Erfassung und Dokumentation des lokalen Ansprechens und der Nebenwirkungen statt. Im Gegensatz zu prospektiven Studien gab es keinen Verantwortlichen, der Studienkriterien definieren und ihre Einhaltung kontrollieren konnte.

Durch das große Einzugsgebiet der Patienten und der dadurch bedingten Beteiligung mehrerer betreuender Kliniken bestand kein einheitliches Vorgehen, insbesondere bei der Nachsorge der Patienten. So wurden am Klinikum rechts der Isar andere Parameter festgehalten als an den Kliniken in Innsbruck oder Traunstein und der Nachsorgedokumentation jeweils unterschiedliche Wichtigkeit beigemessen. Zudem wurden bei manchen Patienten nur jeweils akute oder chronische Nebenwirkungen erfasst und sehr uneinheitlich dokumentiert, ob man auf dem Bestrahlungsgebiet einen Vorbefund von Strahlungsschäden früherer Therapien feststellen konnte. Wenn es einen chronischen Vorbefund gab, konnten die anschließenden chronischen Nebenwirkungen geringer, gleichbleibend oder verstärkt ausfallen. Es war nicht möglich, den Einfluss des chronischen Vorbefundes herauszurechnen, daher ist gerade bei den chronischen Nebenwirkungen nicht sicher abzuleiten, welche Bestrahlung sie letztendlich ausgelöst hat. Ebenso ist nicht immer ersichtlich, ob keine Nebenwirkungen nach der Bestrahlung aufgetreten sind oder ob sie wegen mangelhafter Dokumentation nicht festgehalten wurden.

Eine weitere Schwierigkeit dieser Arbeit bestand darin, dass viele Patienten bereits nach Erst- und Zweitlinientherapien behandelt wurden und sich zum Zeitpunkt der Neutronentherapie in einer hochpalliativen Situation befunden haben. Einige dieser Patienten verstarben z.T. während oder kurz nach der Neutronentherapie oder waren zu krank oder nicht mehr daran interessiert, sich für weitere Nachsorgen – besonders bei räumlicher Entfernung – zur Verfügung zu stellen. Hierbei stellt sich generell auch die ethische Frage, wie sehr man Menschen an ihrem Lebensende noch davon überzeugen kann und möchte, an Nachsorgeuntersuchungen teilzunehmen, die für den Einzelnen in dieser Situation nur einen geringen Stellenwert besitzen.

Eine zusätzliche Limitation der Aussagekraft der Ergebnisse stellt die starke Inhomogenität und geringe Größe des Patientenkollektivs innerhalb einer Patientengruppe bezüglich der Grunderkrankung und Behandlungsindikation, der Art und Anzahl der Vorbehandlungen, des lokalen Resektionsstatus, der verschiedenen Histologien und weiterer Kategorien dar. Zusätzlich erschwert die nicht randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsschemata aNT und kPNT einen Vergleich dieser Therapieoptionen, da die Gruppenattribute nicht gleichmäßig verteilt sind und somit zu einer Stichprobenverzerrung führen können.

Beispielsweise stellen die Patienten, die aufgrund intensiver Vorbestrahlungen nur eine aNT und keine kPNT erhalten haben, ein Kollektiv dar, das einen potentiell längeren und aggressiveren Erkrankungsverlauf mit möglicherweise stärker ausgeprägten Nebenwirkungen aufweist. Allerdings gilt dies wiederum nicht für alle Patienten dieser Gruppe, da auch beim erstmaligen Auftreten der Grunderkrankung und wenig bis keine Vorbehandlung teilweise eine aNT angewandt wurde. Zudem unterschied sich die Zielsetzung der Neutronentherapie, da sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention bestrahlt wurde. Besonders bei der palliativen Bestrahlung stand neben einer (partiellen) Remission der bestrahlten Läsionen besonders die Symptomlinderung wie Schmerzreduktion und Juckreizverminderung im Vordergrund.

Durch die Eigenschaft des Reaktors, nur in bestimmten Zyklen für den medizinischen Einsatz zur Verfügung zu stehen, mussten teilweise Behandlungen hinausgezögert oder die Neutronenbestrahlung vorgezogen werden. Durch letzteres wurde die Bestrahlungsreihenfolge bei der kPNT geändert, sodass sich die Behandlungsalgorithmen auch innerhalb eines Behandlungsschemas unterscheiden.

Bei der Einordnung in der internationalen Fachliteratur stellt sich als problematisch heraus, dass es weltweit nur wenige Reaktoren gibt, an denen man aktuell noch Patienten mittels einer Neutronentherapie behandeln kann und dementsprechend nur sehr wenig und meist veraltete Literatur zu Verfügung steht. Erschwerend kommt hinzu, dass besonders russische Veröffentlichungen nicht in Englisch und südafrikanische Diskussionen nur in Form von kurzen Diskussionen über die Sinnhaftigkeit des Fortführens der Neutronentherapie zu finden sind und somit keine Ergebnisse aus diesen Studien verwendet werden können. Zudem unterscheidet sich die eingesetzte Technik und somit die Strahlendosierung und Strahleneigenschaften stark sowohl in zeitlicher als auch in räumlicher Dimension voneinander.

Beim Vergleich mit vorhandenen Studien stellt sich erneut die Inhomogenität der Gruppen als problematisch heraus. Hierdurch lassen sich die gewonnenen Ergebnisse nur schwer mit anderen Studien vergleichen, die definierte Patientenkollektive mit festgelegten Eigenschaften einbezogen haben. Beispielsweise wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit unterschiedlichem Ausgangszustand des Tumors (voroperiert, nicht operiert, mikroskopisch nicht nachweisbar, makroskopisch sichtbar) eingeschlossen, was in der Regel bei anderen Studien in dieser Bandbreite nicht der Fall war. Zudem wurden in diesen Studien teilweise verschiedene Behandlungsoptionen miteinander kombiniert, sodass sich die erreichten Effekte nicht nur auf eine konventionelle Bestrahlung zurückführen lassen. Im

FRM II Kollektiv wurden Patienten teilweise ebenfalls mit anderen Therapieoptionen wie Hypothermie oder Chemotherapie behandelt, was aber nicht ausreichend dokumentiert wurde. Zusätzlich wurde wie bereits in den Kapiteln 5.1 und 5.2 beschrieben, keine einheitlichen Zeitabstände für das Überleben angegeben sowie teilweise kein zeitlicher Bezug zu Angaben über die lokale Kontrolle hergestellt. Stellenweise wurde nicht definiert, wie sich das Überleben bezüglich des lokalen Befundes definiert. Auch hat die ausführliche und nachvollziehbare Dokumentation von Nebenwirkungen häufig nur eine untergeordnete Rolle eingenommen. Zusammengefasst führt dies dazu, dass ein Vergleich mit vorhandenen Studien nur sehr eingeschränkt möglich ist und gewonnene Aussagen mit Vorsicht betrachtet werden müssen.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit untersucht ein Patientenkollektiv von 124 Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen und Behandlungsindikationen retrospektiv, welches an der Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) in Garching zwischen 2007 und 2013 in insgesamt 136 Zyklen mit Neutronen bestrahlt wurde. Es wurde eine nicht randomisierte Einteilung in zwei Therapieschemata vorgenommen, wobei 40% eine aNT und 60% eine kPNT erhalten haben. Der Schwerpunkt lag auf den Gruppen der Mammakarzinome und der Kopf-Hals-Tumore als den zwei größten Untergruppen des Patientenkollektivs, weitere Tumorentitäten wurde unter Sonstige zusammengefasst betrachtet. PFS und OS sowie akute und chronische Nebenwirkungen stellten die wichtigsten Untersuchungsmerkmale dar.

In der Gesamtgruppe der Mammakarzinome wurde das mediane PFS nicht erreicht. Das PFS nach einem Jahr lag bei 71%, nach drei und fünf Jahren bei 65%. Das mediane OS betrug 12 Monate. Nach einem, drei und fünf Jahren lag das OS bei 51%, 25% und 17%.

Bei den Kopf-Hals-Tumoren wurde das Überleben in Abhängigkeit der zwei häufigsten Histologien betrachtet. Hier wurde sowohl bei den PECA als auch den ACC das mediane PFS nicht erreicht. Nach einem und drei Jahren lag das PFS bei den PECA bei 56%, fünf Jahre wurden nicht erreicht. Bei den ACC zeigte sich das PFS auch nach fünf Jahren bei 100%. Das mediane OS bei den PECA lag bei 7 Monaten. Nach einem, drei und fünf Jahren lag das OS bei 27% und jeweils 13%. Das mediane OS der ACC zeigte sich bei 83 Monaten. Nach einem, drei und fünf Jahren betrug das OS 69% und jeweils 59%. Sowohl bei den Mammakarzinomen als auch bei den Kopf-Hals-Tumoren zeigten sich überwiegend leicht- bis mittelgradige akute und chronische Nebenwirkungen, welche sich v.a. als Radiodermatiden manifestierten.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur fällt wechselhaft aus, häufig ließ sich jedoch eine verbesserte lokale Kontrolle bei insgesamt schlechterem Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Studien mit Neutronen und v.a. Photonen erreichen. Dies ist zum großen Teil darauf zurückzuführen, dass bei vielen Studien metastasierte Patienten ausgeschlossen wurden und somit das Gesamtüberleben länger ist als bei den lokal kontrollierten, jedoch häufig metastasierten und weit palliativ fortgeschrittenen Patienten des FRM II Kollektivs. Ein Vergleich mit Literaturwerten bezüglich der akuten und chronischen Nebenwirkungen lässt sich nicht adäquat durchführen, da in den meisten Studien - wenn überhaupt - nur bestimmte Kategorien oder Grade festgehalten wurden.

Die Ergebnisse beinhalten durch das große Einzugsgebiet mit mehreren Kliniken in verschiedenen Ländern, das meist ausgeprägte palliative Setting, verschiedene eingeschlossene Tumorarten und -histologien in unterschiedlichen Krankheitsstadien sowie durch allgemeine Schwächen retrospektiver Studien viele Limitationen, was zu einer eingeschränkten Aussagekraft und Vergleichbarkeit führt. Zusätzlich kommt bei dem Einsatz von Neutronen erschwerend hinzu, dass sie unterschiedlich erzeugt werden und verschiedene Energiespektren und Eindringtiefen aufweisen. Forschungsergebnisse der wenigen aktuell in Betrieb befindlichen Einrichtungen sind zum Teil nicht auf Englisch oder gar nicht veröffentlicht. Der Großteil der Studien ist bereits mehrere Jahrzehnte alt, nach heutigen Standards sind die Veröffentlichungen mangelhaft in ihren Angaben zu Definition ihrer Parameter oder in der Erfassung von Nebenwirkungen. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob Überlebenszeitanalysen wie PFS und OS allein dafür geeignete sind, den Erfolg einer häufig in palliativer Intention durchgeführten Therapie widerzuspiegeln. Ergänzende Parameter zur subjektiven Zufriedenheit und Symptomkontrolle wären nötig, um die Effektivität dieses Therapiekonzeptes bewerten zu können.

Hierbei zeigt sich ein bestehender Bedarf an akuten, qualitativ hochwertigen Studien, um zu einer differenzierteren und fundierten Einschätzung der Wirksamkeit von Neutronen zu gelangen. Prospektive, randomisierte klinische Studien wären hierfür besonders geeignet, da Studienverantwortliche vor Beginn die Art und Weise der Datenerfassung festlegen können. Somit könnte das Vorgehen an den verschiedenen Kliniken abgestimmt werden. Darüber hinaus sollte eine Vernetzung zwischen den einzelnen Neutronenzentren aufgebaut werden und ein gezielter Informationsaustausch stattfinden. Auch im Hinblick auf die weitere Entwicklung der Strahlentherapie unter anderem hin zu Schwere-Ionen-Bestrahlungen ist es sinnvoll, Mechanismen und Langzeitergebnisse der Neutronentherapie – als erste massereiche Bestrahlungsart in der Tumorthherapie – weiter zu erforschen, sodass auf diese Erkenntnisse in der Zukunft aufgebaut werden kann. Zusätzlich besteht durch die rasante Entwicklung immer neuerer, effektiverer Immuntherapien die Möglichkeit, beide Behandlungsarten zu kombinieren und somit die Vorteile der Neutronentherapie im Bereich der lokalen Kontrolle mit den Vorteilen der Immuntherapie beim Gesamtüberleben zu vereinen. Hier ergeben sich zukünftige Forschungsfelder, um eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse und insgesamt eine Erhöhung der Lebensqualität bei Tumorpatienten zu erreichen.

## Literaturverzeichnis

- Bittner, N., Koh, W. J., Laramore, G. E., Patel, S., Mulligan, M. S., & Douglas, J. G. (2008). Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the trachea with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(2), 410-414. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.016
- Brackrock, S., Krull, A., Roser, K., Schwarz, R., Riethdorf, L., & Alberti, W. (2005). Neutron therapy, prognostic factors and dedifferentiation of adenoid cystic carcinomas (ACC) of salivary glands. *Anticancer Res*, 25(2b), 1321-1326.
- Bremer, M., Neuhofer, C., Auberger, T., Zimmermann, F. B., Kneschaurek, P., Reuschel, W., & Molls, M. (1999). Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor fission neutron therapy (RENT): a prospective study. *Radiat Oncol Investig*, 7(2), 118-124. doi:10.1002/(sici)1520-6823(1999)7:2<118::aid-roi8>3.0.co;2-6
- Britten, R. A., Peters, L. J., & Murray, D. (2001). Biological factors influencing the RBE of neutrons: implications for their past, present and future use in radiotherapy. *Radiat Res*, 156(2), 125-135.
- Bundesamt für Strahlenschutz. (2009). Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007; ICRP-Veröffentlichung 103 verabschiedet im März 2007 (pp. 0221-2009082154). Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2009082154>.
- Catterall, M. (1979). *Fast neutrons in the treatment of cancer*. London (u.a.) Academic Press
- Catterall, M., Errington, R. D., & Bewley, D. K. (1987). A comparison of clinical and laboratory data on neutron therapy for locally advanced tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13(12), 1783-1791.
- Cohen, L. (1982). Absence of a demonstrable gain factor for neutron beam therapy of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8(12), 2173-2176. doi:10.1016/0360-3016(82)90565-x
- Desouky, O., & Zhou, G. (2016). Biophysical and radiobiological aspects of heavy charged particles. *Journal of Taibah University for Science*, 10(2), 187-194. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtusci.2015.02.014>
- Douglas, J. G., Laramore, G. E., Austin-Seymour, M., Koh, W., Stelzer, K., & Griffin, T. W. (2000). Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46(3), 551-557. doi:10.1016/s0360-3016(99)00445-9
- Duncan, W. (1994). An evaluation of the results of neutron therapy trials. *Acta Oncol*, 33(3), 299-306.
- Friedberg, W., & Copeland, K. (2011). *Ionizing radiation in Earth's atmosphere and in space near earth*. Retrieved from [https://www.faa.gov/data\\_research/research/med\\_humanfacs/oamtechreports/results/?q=Ionizing+Radiation+in+Earth%27s+Atmosphere+](https://www.faa.gov/data_research/research/med_humanfacs/oamtechreports/results/?q=Ionizing+Radiation+in+Earth%27s+Atmosphere+)
- Gabel, D. (1997). Bor-Neutroneneinfangtherapie von Tumoren. *Chemie in unserer Zeit*, 31(5), 235-240. doi:10.1002/ciuz.19970310505
- Goretzki, G. (2004). *Medizinische Strahlenkunde : physikalisch-technische Grundlagen ; mit 29 Tabellen* (2., völlig überarb. Aufl. ed.). München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Griffin, T. W. (1980). Fast neutron therapy: its promise and its past. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 6(3), 387-388.
- Griffin, T. W., Davis, R., Hendrickson, F. R., Maor, M. H., & Laramore, G. E. (1984). Fast neutron radiation therapy for unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck: the results of a randomized RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10(12), 2217-2221. doi:10.1016/0360-3016(84)90226-8

- Griffin, T. W., Pajak, T. F., Maor, M. H., Laramore, G. E., Hendrickson, F. R., Parker, R. G., . . . Davis, L. W. (1989). Mixed neutron/photon irradiation of unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck: the final report of a randomized cooperative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17(5), 959-965. doi:10.1016/0360-3016(89)90142-9
- Gueulette, J., Slabbert, J. P., Bischoff, P., Denis, J. M., Wambersie, A., & Jones, D. (2010). Fast neutrons: Inexpensive and reliable tool to investigate high-LET particle radiobiology. *Radiation Measurements*, 45(10), 1414-1416. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.05.019
- Heller, C., & Langham, W. (1967). Radiobiological factors in manned space flight *Report of the Space Radiation Study Panel of the Life Sciences Committee*: National Academy of Sciences Washington, DC.
- Huber, P. E., Debus, J., Latz, D., Zierhut, D., Bischof, M., Wannemacher, M., & Engenhart-Cabillic, R. (2001). Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol*, 59(2), 161-167. doi:10.1016/s0167-8140(00)00273-5
- IAEA, I. A. E. A. (2013). *Advances in Neutron Therapy. IAEA Technical Meeting (F1-TM-44771)*. Retrieved from Mainz: [https://nucleus.iaea.org/RRDB/Uploads/RR%20Applications/TM%20Report%20Neutron%20Therapy\\_final.pdf](https://nucleus.iaea.org/RRDB/Uploads/RR%20Applications/TM%20Report%20Neutron%20Therapy_final.pdf)
- IAEA, I. A. E. A. (2014). *Research Reactor Users' Networks (RRUNs): Advances in Neutron Therapy*. Retrieved from [https://nucleus.iaea.org/RRDB/Uploads/RR%20Applications/TM%20Report%20Neutron%20Therapy\\_final.pdf](https://nucleus.iaea.org/RRDB/Uploads/RR%20Applications/TM%20Report%20Neutron%20Therapy_final.pdf)
- Jones, B., Underwood, T. S. A., Carabe-Fernandez, A., Timlin, C., & Dale, R. G. (2011). Fast neutron relative biological effects and implications for charged particle therapy. *British Journal of Radiology*, 84, S11-S18. doi:10.1259/bjr/67509851
- Kauffmann, G. W., Moser, E., & Sauer, R. (2001). *Radiologie : mit 67 Tabellen, Fragen und Antworten* (2., erw. Aufl. ed.). München [u.a.]: Urban & Fischer.
- Krieger, H. (2012). *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes* (4., überarb. und erw. Aufl. ed.). Wiesbaden: Vieweg + Teubner.
- Laramore, G. E., & Griffin, T. W. (1995). Fast neutron radiotherapy: where have we been and where are we going? The jury is still out--regarding Maor et al., IJROBP 32:599-604; 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32(3), 879-882. doi:10.1016/0360-3016(95)00185-2
- Laramore, G. E., Krall, J. M., Griffin, T. W., Duncan, W., Richter, M. P., Saroja, K. R., . . . Davis, L. W. (1993). Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27(2), 235-240. doi:10.1016/0360-3016(93)90233-1
- Laramore, G. E., Krall, J. M., Thomas, F. J., Russell, K. J., Maor, M. H., Hendrickson, F. R., . . . Davis, L. W. (1993). Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Final report of Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol*, 16(2), 164-167. doi:10.1097/0000421-199304000-00018
- Liao, J. J., Parvathaneni, U., Laramore, G. E., Thompson, J. A., Bhatia, S., Futran, N. D., . . . Ladra, M. (2014). Fast neutron radiotherapy for primary mucosal melanomas of the head and neck. *Head Neck*, 36(8), 1162-1167. doi:10.1002/hed.23428
- Lindsley, K. L., Cho, P., Stelzer, K. J., Koh, W. J., Austin-Seymour, M., Russell, K. J., . . . Griffin, T. W. (1998). Fast neutrons in prostatic adenocarcinomas: worldwide clinical experience. *Recent Results Cancer Res*, 150, 125-136. doi:10.1007/978-3-642-78774-4\_7
- MacDougall, R. H., Orr, J. A., Kerr, G. R., & Duncan, W. (1990). Fast neutron treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck: final report of Edinburgh randomised trial. *Bmj*, 301(6763), 1241-1242. doi:10.1136/bmj.301.6763.1241

- Maor, M. H., Errington, R. D., Caplan, R. J., Griffin, T. W., Laramore, G. E., Parker, R. G., . . . et al. (1995). Fast-neutron therapy in advanced head and neck cancer: a collaborative international randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32(3), 599-604. doi:10.1016/0360-3016(94)00595-c
- Maor, M. H., Schoenfeld, D. A., Hendrickson, F. R., Davis, L. W., Laramore, G. E., Thomas, F. J., & Pajak, T. F. (1986). Evaluation of a neutron boost in head and neck cancer. Results of the randomized RTOG trial 78-08. *Am J Clin Oncol*, 9(1), 61-66. doi:10.1097/00000421-198602000-00015
- Merino, T., Tran, W. T., & Czarnota, G. J. (2015). Re-irradiation for locally recurrent refractory breast cancer. *Oncotarget*, 6(33), 35051-35062. doi:10.18632/oncotarget.6036
- Muller, A. C., Eckert, F., Heinrich, V., Bamberg, M., Brucker, S., & Hehr, T. (2011). Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancer: a second curative approach. *BMC Cancer*, 11, 197. doi:10.1186/1471-2407-11-197
- Murray, E. M., Werner, I. D., Schmitt, G., Stannard, C., Gudgeon, A., Wilson, J., . . . Langman, G. (2005). Neutron versus photon radiotherapy for local control in inoperable breast cancer. *Strahlenther Onkol*, 181(2), 77-81. doi:10.1007/s00066-005-1298-6
- Patel, S. A., Kusano, A. S., Truong, A., Stelzer, K. J., & Laramore, G. E. (2015). Fast neutron radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol*, 38(1), 47-50. doi:10.1097/COC.0b013e3182880b7a
- Pignol, J. P., & Slabbert, J. (2001). Recoil proton, alpha particle, and heavy ion impacts on microdosimetry and RBE of fast neutrons: analysis of kerma spectra calculated by Monte Carlo simulation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79(2), 189-195.
- Richter, J., & Baier, K. (1998). *Strahlenphysik für die Radioonkologie : 17 Tabellen*. Stuttgart ; New York: Thieme.
- Sauer, R. (2012). *Strahlentherapie und Onkologie* (5., völlig überarb. Aufl., korr. Nachdr. ed.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Specht, H. M., Neff, T., Reuschel, W., Wagner, F. M., Kampfer, S., Wilkens, J. J., . . . Combs, S. E. (2015). Paving the Road for Modern Particle Therapy - What Can We Learn from the Experience Gained with Fast Neutron Therapy in Munich? *Front Oncol*, 5, 262. doi:10.3389/fonc.2015.00262
- Stadler, B., & Kogelnik, H. D. (1987). Local control and outcome of patients irradiated for isolated chest wall recurrences of breast cancer. *Radiother Oncol*, 8(2), 105-111.
- Stannard, C., Vernimmen, F., Carrara, H., Jones, D., Fredericks, S., Hille, J., & de Kock, E. (2013). Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol*, 109(2), 262-268. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.013
- Technische Universität München, T. (2017a). Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II). Retrieved from <https://www.frm2.tum.de/startseite/>
- Technische Universität München, T. (2017b). Heinz Maier-Leibnitz Zentrum. Retrieved from <http://www.mlz-garching.de/instrumente-und-labore/bildgebende-verfahren-und-analyse/medapp-und-nectar.html>
- Vernon, C. C., Hand, J. W., Field, S. B., Machin, D., Whaley, J. B., van der Zee, J., . . . Sherar, M. (1996). Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35(4), 731-744.
- Wagner, F. M., Kneschaurek, P., Kastenmüller, A., Loeper-Kabasakal, B., Kampfer, S., Breitzkreutz, H., . . . Petry, W. (2008). The munich fission neutron therapy facility MEDAPP at the research reactor FRM II. *Strahlentherapie und Onkologie*, 184(12), 643-646. doi:10.1007/s00066-008-1878-3

- Wahl, A. O., Rademaker, A., Kiel, K. D., Jones, E. L., Marks, L. B., Croog, V., . . . Small, W., Jr. (2008). Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(2), 477-484.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.035
- Wannemacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (2013). *Strahlentherapie* (Vol. 2). Springer Berlin Heidelberg, 2013.