

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akut- und Spättoxizitäten im Rahmen der ARO 95-06 Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Finazzi

aus Basel (Schweiz)

Datum der Promotion: 22.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABSTRACT (DEUTSCH)</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ABSTRACT (ENGLISH)</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>3</b>
3.1	GRUNDLEGENDES ZU KOPF-HALS-TUMOREN .....	3
3.1.1	<i>Definition</i> .....	3
3.1.2	<i>Epidemiologie</i> .....	3
3.1.3	<i>Ätiologie</i> .....	3
3.1.4	<i>Klinik und Diagnostik</i> .....	4
3.1.5	<i>Therapie</i> .....	5
3.2	TOXIZITÄTEN DER THERAPIE VON KOPF-HALS-TUMOREN .....	5
3.2.1	<i>Allgemeine Prinzipien</i> .....	5
3.2.2	<i>Toxizitäten an Haut und Bindegewebe</i> .....	7
3.2.2.1	Klinik .....	7
3.2.2.2	Pathophysiologie.....	7
3.2.2.3	Prophylaxe und Therapie.....	9
3.2.3	<i>Toxizitäten der Schleimhäute</i> .....	9
3.2.3.1	Klinik .....	9
3.2.3.2	Pathophysiologie.....	10
3.2.3.3	Prophylaxe und Therapie.....	10
3.2.4	<i>Toxizitäten der Speicheldrüsen</i> .....	11
3.2.4.1	Klinik .....	11
3.2.4.2	Pathophysiologie.....	11
3.2.4.3	Prophylaxe und Therapie.....	12
3.2.5	<i>Störungen des Schluck-/Kauvorgangs und des Geschmackssinns</i> .....	13
3.2.5.1	Klinik .....	13
3.2.5.2	Pathophysiologie.....	14
3.2.5.3	Prophylaxe und Therapie.....	15
3.2.6	<i>Neurologische Toxizitäten</i> .....	16
3.2.6.1	Klinik .....	16
3.2.6.2	Pathophysiologie.....	17
3.2.6.3	Prophylaxe und Therapie.....	19
3.2.7	<i>Osteoradionekrose</i> .....	19
3.2.7.1	Klinik .....	19
3.2.7.2	Pathophysiologie.....	20
3.2.7.3	Prophylaxe und Therapie.....	21
3.2.8	<i>Nebenwirkungen der Chemotherapie</i> .....	21
3.2.9	<i>Sekundäre Neoplasien</i> .....	21
3.3	HAUPTRESULTATE DER ARO 95-06 STUDIE .....	22
<b>4</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>23</b>
4.1	METHODIK DER ARO 95-06 STUDIE .....	23
4.2	PATIENTENKOLLEKTIV DER ARO 95-06 STUDIE.....	25
4.3	ERFASSUNG VON TOXIZITÄTEN IN DER ARO 95-06 STUDIE.....	26
4.4	ALLGEMEINES KONZEPT .....	28
4.5	STATISTIK.....	29
4.6	DATENMANAGEMENT UND UMGANG MIT LÜCKEN-/FEHLERHAFTEN DATEN .....	31
4.7	LITERATURSUCHE UND GLIEDERUNG DER ERGEBNISSE .....	33
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
5.1	EINZELERGEBNISSE DER TOXIZITÄTEN IN DER ARO 95-06 STUDIE .....	34
5.1.1	<i>Akute Reaktionen</i> .....	34
5.1.1.1	Erythem.....	34

5.1.1.2	Epitheliolyse.....	37
5.1.1.3	Hyperpigmentierung (akut).....	39
5.1.1.4	Mucositis.....	42
5.1.1.5	Xerostomie (akut).....	45
5.1.1.6	Dysphagie (akut).....	47
5.1.1.7	Dysgeusie (akut).....	50
<b>5.1.2</b>	<b>Späte Reaktionen.....</b>	<b>53</b>
5.1.2.1	Hautfibrose.....	53
5.1.2.2	Hyperpigmentierung (spät).....	55
5.1.2.3	Lymphödem.....	56
5.1.2.4	Teleangiectasie.....	58
5.1.2.5	Schleimhautnekrose.....	59
5.1.2.6	Xerostomie (spät).....	60
5.1.2.7	Dysphagie (spät).....	62
5.1.2.8	Dysgeusie (spät).....	64
5.1.2.9	Trismus.....	65
5.1.2.10	(Transiente) Plexopathie.....	66
5.1.2.11	Myelopathie.....	68
5.1.2.12	Osteoradionekrose.....	69
<b>5.1.3</b>	<b>Hämatologische Toxizitäten.....</b>	<b>71</b>
<b>5.1.4</b>	<b>Sekundäre Neoplasien.....</b>	<b>71</b>
<b>5.2</b>	<b>ÜBERSICHTSTABELLEN: MAXIMALE REAKTIONEN (HART vs. C-HART).....</b>	<b>72</b>
5.2.1	Akute Reaktionen.....	72
5.2.2	Späte Reaktionen.....	72
<b>5.3</b>	<b>NICHTPARAMETRISCHE VARIANZANALYSE NACH BRUNNER.....</b>	<b>73</b>
5.3.1	Akute Reaktionen.....	73
5.3.2	Späte Reaktionen.....	73
<b>6</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>74</b>
6.1	DISKUSSIONSGRUNDLAGE.....	74
6.2	ERLÄUTERUNG DER RESULTATE.....	74
6.3	INTERPRETATION UND KONTEXT DER ARO 95-06 STUDIE.....	78
6.4	AKTUELLE ENTWICKLUNGEN UND SCHLUSSFOLGERUNG.....	88
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>99</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>100</b>

# 1 Abstract (Deutsch)

## Einleitung

In der ARO 95-06 Studie der Arbeitsgemeinschaft Radiologischer Onkologie wurde anhand einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten klinischen Studie bei 384 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region gezeigt, dass ein Therapieschema mit simultaner Radiochemotherapie (Mitomycin C und 5-Fluorouracil) und hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie (70.6 Gy; C-HART) einer alleinigen, maximal dosierten hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie (77.6 Gy; HART) signifikant in der lokoregionären Kontrolle, dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben nach 5 Jahren überlegen ist. Dabei ist die Rate an akuten Toxizitäten vergleichbar bis besser und die Rate an Spättoxizitäten und sekundären Neoplasien äquivalent. Diese Arbeit hat zum Ziel, die im Rahmen der ARO 95-06 Studie beobachteten Toxizitäten genauer zu betrachten und im größeren Kontext der Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren zu beschreiben.

## Methodik

Die Rekrutierung der Patienten für die ARO 95-06 Studie erfolgte zwischen 1995 und 1999. Primärer Endpunkt der Studie war die lokoregionäre Kontrolle, sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben sowie progressionsfreies und metastasenfreies Überleben. Die Toxizitäten wurden nach einem teils studienspezifischen Gradierungssystem erhoben. Unter Verwendung dieser prospektiv erhobenen Daten erfolgt in dieser Arbeit eine neue statistische Auswertung und Präsentation der Toxizitäten innerhalb der beiden Therapiearme HART und C-HART, zusätzlich eine Erfassung der akuten Toxizitäten im Zeitverlauf sowie eine nach Tumorlokalisation separierte Analyse mit mathematisch-statistischer Auswertung ( $\chi^2$ -Test).

## Ergebnisse

Die Analyse der Toxizitäten bestätigt die vergleichbare Rate an Therapiereaktionen mit insgesamt äquivalenter Rate an akuten und späten Toxizitäten in den beiden Therapiearmen. Bei C-HART zeigten sich signifikant weniger Grad 3-4 Toxizitäten bei den maximalen akuten Erythemen (HART vs. C-HART; 46.4% vs. 31.4%;  $p = 0.004$ ) und Epitheliolysen resp. feuchter Desquamation (45.8% vs. 30.2%;  $p = 0.003$ ) sowie ein entsprechender Trend bei der akuten Mucositis (75.4% vs. 66.3%;  $p = 0.060$ ). Die Erfassung der akuten Toxizitäten im Zeitverlauf ergab in beiden Studienarmen überwiegend eine schrittweise Zunahme der Rate an höhergradigen Reaktionen bis zum Therapieende. In der nach Tumorlokalisation separierten Analyse zeigten sich bei der akuten Mucositis ( $p = 0.025$ ), der späten Xerostomie ( $p < 0.001$  resp.  $p = 0.020$ ) und dem Trismus ( $p = 0.009$ ) signifikante Resultate, welche für eine Abhängigkeit des Auftretens der jeweiligen Toxizität von der Tumorlokalisation sprechen.

## Schlussfolgerung

Die umfassende Aufarbeitung der akuten und späten Toxizitäten bestätigt, dass der innerhalb der C-HART Gruppe der ARO 95-06 Studie erzielte Behandlungsvorteil in den Endpunkten der lokoregionären Kontrolle, dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben nach 5 Jahren einer echten Verbesserung des therapeutischen Indexes entspricht, dies bei vergleichbaren bis besseren akuten sowie äquivalenten späten Toxizitäten im C-HART Arm.

## 2 Abstract (English)

(English title: Acute and late toxicities in the ARO 95-06 trial)

### Introduction

The prospective randomized multicenter clinical ARO 95-06 trial conducted by the German Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group including 384 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck showed significant superiority of hyperfractionated accelerated radiotherapy (70.6 Gy) with concurrent chemotherapy (mitomycin and fluorouracil; C-HART) to hyperfractionated accelerated radiotherapy alone (77.6 Gy; HART) in terms of locoregional control, overall survival and progression-free survival at 5 years with comparable or less acute reactions and equivalent rates of late reactions and secondary neoplasms. The aim of this thesis is a detailed work-up of all toxicities observed in the ARO 95-06 trial and to discuss these results within the broader context of therapeutic approaches for locally advanced head and neck cancer.

### Methods

Patients for the ARO 95-06 trial were recruited between 1995 and 1999. The primary study end point was locoregional control, secondary end points were overall survival, progression-free survival and freedom from distant metastases. Acute and late toxicities were documented using a partly arbitrary grading scale. Using this prospectively collected data, a thorough statistical analysis and presentation of all observed sequelae in HART and C-HART was performed for this thesis. This included an assessment of acute toxicities during the treatment period as well as analyses of toxicities separated by tumor sites using  $\chi^2$ -tests.

### Results

The analyses confirm comparable toxicity rates in both study arms with overall equivalent rates of acute and late reactions. For C-HART, a lower rate of erythema (HART vs. C-HART; 46.4% vs. 31.4%;  $p = 0.004$ ) and epitheliolysis / moist desquamation (45.8% vs. 30.2%;  $p = 0.003$ ) as well as a corresponding trend for acute mucositis (75.4% vs. 66.3%;  $p = 0.060$ ) was observed. The assessment of acute toxicities over time generally showed a stepwise increase of toxicities until the end of treatment in both study arms. The toxicity rates according to tumor sites differed significantly – supporting a correlation between toxicity rate and tumor site - for acute mucositis ( $p = 0.025$ ), late xerostomia ( $p < 0.001$  and  $p = 0.020$ ) and trismus ( $p = 0.009$ ).

### Conclusion

The comprehensive work-up of acute and late toxicities confirms the conclusion of the ARO 95-06 trial, which interpreted the superior results of C-HART in locoregional control, overall survival and progression-free survival at 5 years as a real improvement of the therapeutic ratio, given the observation of comparable or less acute reactions and equivalent late reactions to therapy for C-HART.

## 3 Einleitung

### 3.1 Grundlegendes zu Kopf-Hals-Tumoren

#### 3.1.1 Definition

Der Begriff der Kopf-Hals-Tumoren im weiteren Sinn umfasst eine Vielzahl von Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich inkl. Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf, Speicheldrüsen, Ohren, Nase und Nasennebenhöhlen. Weit überwiegend handelt es sich dabei jedoch um Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes (Mundhöhle, Pharynx, Larynx), welche aufgrund ihrer gemeinsamen Ätiologie und Pathologie oft gesondert betrachtet und im engeren Sinne unter dem Begriff der Kopf-Hals-Tumoren verstanden werden (engl. squamous cell carcinomas of the head and neck; SCCHN).<sup>1,2</sup>

#### 3.1.2 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 247 000 Männer und 223 000 Frauen neu an Krebs. Von diesen Neuerkrankungen entfallen bei Männern 9250 (3.9%) resp. bei Frauen 3490 (1.6%) auf den Mundhöhlen- und Rachenbereich, wobei diese gemeinsam für ca. 5000 der insgesamt rund 215 000 jährlichen Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich sind. Hinzu kommen die bösartigen Neubildungen des Kehlkopfes mit ca. 3600 (Männer) resp. 500 (Frauen) neuen Fällen pro Jahr und gesamt ca. 1500 jährlichen Todesfällen.<sup>3</sup> Männer erkranken dabei doppelt bis dreimal so häufig wie Frauen an Tumoren im Mundhöhlen-, Rachen- oder Kehlkopfbereich.<sup>1,4</sup> Insgesamt gibt es jährlich über eine halbe Million neuer Fälle bösartiger Kopf-Hals-Tumoren, womit diese an sechster Stelle aller Krebserkrankungen liegen.<sup>5</sup>

#### 3.1.3 Ätiologie

Bei über 90% aller Kopf-Hals-Tumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, welche bezüglich Ätiologie, Pathologie sowie Diagnostik und Therapie eng verwandt sind und entsprechend oft als zusammenhängende resp. verwandte Entität betrachtet werden.<sup>2,6,7</sup>

Man nimmt an, dass ca. 90% aller Kopf-Hals-Tumoren durch Exposition gegenüber den beiden Hauptrisikofaktoren verursacht sind: Nikotin und Alkohol.<sup>1, 8</sup> Die beiden Risikofaktoren sind dabei unabhängige kausale Faktoren für die Entstehung von Tumoren im Mundhöhlen-, Rachen- und Kehlkopfbereich, insbesondere die Kombination von Nikotin und (v.a. hochprozentigem) Alkohol führt jedoch zu einer Risikopotenzierung mit einem deutlichen Anstieg des relativen Risikos für die Krankheitsentstehung.<sup>1, 8, 9</sup> Weitere Risikofaktoren können unzureichende Mundhygiene, mechanische Irritationen (z.B. schlecht sitzender Zahnersatz) oder mangelnder Verzehr von Obst und Gemüse resp. Vitaminmangel sein.<sup>3 2</sup> Des Weiteren gelten genetische Faktoren sowie Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) beim Nasopharynxkarzinom als ätiologisch bedeutsame Risikofaktoren für die Krankheitsentstehung.<sup>1</sup> Ein positiver HPV-Status wurde beim Oropharynxkarzinom zudem als positiver prädiktiver und prognostischer Faktor mit Überlebensvorteil gegenüber HPV-negativen Tumoren identifiziert.<sup>10</sup>

#### 3.1.4 Klinik und Diagnostik

Die klinische Präsentation eines bösartigen Tumors im Kopf-Hals-Bereich variiert je nach Lokalisation und kann von nicht-heilenden Schleimhautulzera, palpablen Raumforderungen im Halsbereich, Schluckbeschwerden und Halsschmerzen sowie Heiserkeit und chronischem Husten bis zu projizierten Ohrenscherzen reichen.<sup>2</sup>

Die Diagnostik beginnt mit der klinischen Untersuchung mit vorsichtiger Inspektion resp. soweit möglich Palpation der Mundschleimhäute inkl. buccale und gingivale Schleimhäute, Mundboden, Gaumen, (vordere) Zunge, Tonsillenloge und Rachenhinterwand. Bei der Inspektion – insbesondere zur Einsicht in den Naso-, Oro- und Hypopharynx sowie Larynx – helfen Spiegel oder fiberoptische Endoskopiegeräte, wobei auf Schleimhautirregularitäten, Blutungen, Sekretansammlungen, Asymmetrien oder Stimmbanddysfunktionen geachtet werden muss. Die Erstdiagnosestellung erfolgt schließlich mittels Biopsieentnahme und histologischer Untersuchung.<sup>2</sup> Eine systematische Panendoskopie in Narkose mit Probeentnahme aus auffälligen Arealen ist Bestandteil des Stagings. Bildgebende Verfahren (Ultraschall, CT, MRT, PET/CT) helfen bei der Beurteilung des Lokalbefundes und werden zudem zum Staging mit Frage nach Lymphknotenbefall sowie Fernmetastasen (v.a. Lunge, Leber, Knochen) und sekundären Primärtumoren eingesetzt.<sup>2</sup> Die Stadieneinteilung erfolgt nach TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) sowie der Union for Cancer Control (UICC). Das

Staging des Primärtumors (T) ist lokalisationspezifisch. Beim Lymphknotenstatus (N) bestehen erhebliche Überlappungen der Klassifikationen der einzelnen Tumorentitäten.<sup>2, 11</sup>

### 3.1.5 Therapie

Bei etwa 30 – 40% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird die Erkrankung in einem frühen Stadium (Stadium I oder II) diagnostiziert. Diese werden i.d.R. mit primärer Chirurgie oder Radio(chemo)therapie behandelt, wobei die beiden Therapiemodalitäten ähnliche Resultate bezüglich lokaler Kontrolle und Überleben zeigen.<sup>12</sup> Die Prognose ist dabei in frühen Stadien gut, mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 70% und 90%.<sup>2</sup> Bei lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Kopf-Hals-Tumoren (Stadium III und IV) oder auch bei Larynxkarzinomen zum Organ-/Funktionserhalt gilt derzeit die simultane Radiochemotherapie neben neoadjuvanten Therapiekonzepten mit Docetaxel, Platin und 5-Fluorouracil (TPF-Schema) und anschließender Radio(chemo)therapie und ggf. Immuntherapie als Standard.<sup>12-17</sup> Trotz multimodaler Therapie bleiben lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen ein Problem, was sich in Gesamtüberlebensraten von 30-60% nach 5 Jahren widerspiegelt.<sup>2</sup> Patienten mit lokoregionären (Lymphknoten-)Rezidiven können von Salvage-Therapiemaßnahmen wie Chirurgie, erneuter Radiotherapie (Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), Radiochirurgie, Stereotaxie) ± Chemotherapie profitieren mit jedoch insgesamt schlechter Prognose.<sup>2, 18, 19</sup> Patienten mit Fernmetastasen erhalten eine palliative Chemotherapie oder rein supportive Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer Best Supportive Care.<sup>2, 18</sup>

## 3.2 Toxizitäten der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

### 3.2.1 Allgemeine Prinzipien

Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren verursachen bei den Patienten Symptome wie starke Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust, Trismus, Heiserkeit, Schmerzen oder Hirnnervenausfälle. Zusätzlich ergeben sich in Verbindung mit einer (Strahlen-)Therapie durch die enge anatomische Nachbarschaft zu funktionell wichtigen Normalgeweben resp. Organen (z.B. Zunge, Kiefer, Speicheldrüsen, Kehlkopf) gehäuft Nebenwirkungen und Spätfolgen, welche bei erfolgreicher Therapie für die langfristige Lebensqualität der Patienten von zentraler Bedeutung sind.<sup>20</sup> Entscheidende Funktionen wie die Schluckfähigkeit für die orale Nahrungszufuhr, die Stimmqualität oder die Speichelbildung sollten – soweit diese nicht bereits prätherapeutisch



durch den Tumor selbst eingeschränkt wurden – weitestgehend erhalten werden, um einen langfristigen und permanenten Verlust an Lebensqualität zu verhindern.<sup>20</sup>

Eine Beeinträchtigung der oralen Nahrungszufuhr kann im Rahmen der Radio(chemo)therapie von Kopf-Hals-Tumoren durch Schluckbeschwerden (Dysphagie, Odynophagie), Mundtrockenheit (Xerostomie), Mucositis, Geschmacksstörungen resp. -verlust (Dys-/Ageusie) oder eine Kieferklemme (Trismus) begründet sein. Als Notfallsituation gilt eine Weichteilschwellung im Oro-Hypopharynx mit Verlegung der Atemwege, weshalb ggf. die Anlage eines Tracheostomas notwendig wird. Typische Reaktionen auf die Strahlentherapie sind die radiogene Dermatitis und oberflächliche, fleckförmige bis konfluierende Schleimhautläsionen, ebenso können Zahnschädigungen (Karies begünstigt durch die veränderte Speichelkomposition mit Xerostomie), Knochenschädigungen (Osteoradionekrose z.B. der Mandibula, gehäuft bei Tumorinfiltration in den Knochen) sowie neurologische Komplikationen auftreten.<sup>20, 21</sup>

Alle in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzten Therapiemodalitäten – ob Chirurgie, Radiotherapie oder Chemo-/Immuntherapie – können zu Toxizitäten resp. Nebenwirkungen mit Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen. Während Auswirkungen chirurgischer Eingriffe mit u.U. ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen hauptsächlich von der Lokalisation des Tumors abhängen, sind Nebenwirkungen der systemischen Chemotherapie geprägt von Knochenmarkssuppression sowie gastrointestinalen und substanzspezifischen Nebenwirkungen. Im Falle der Radiotherapie werden die Toxizitäten in akute und späte Reaktionen eingeteilt. Die akuten Toxizitäten treten definitionsgemäß während der Therapie oder bis zu 90 Tage danach auf und sind weitgehend unvermeidbar. Sie sind transient und hinsichtlich des Schweregrades abhängig von der Strahlendosis und dem bestrahlten Volumen. Späte Toxizitäten können durch eine differenzierte Strahlentherapieplanung mit Vermeidung unnötig großer Bestrahlungsfelder und Schonung sensibler Strukturen sowie ggf. biologisch schonende Fraktionierungsschemata reduziert werden. Sie sind generell längerfristig vorhanden oder permanent.<sup>20, 22</sup> Grundsätzlich sind alternative Fraktionierungsschemata (Hyperfraktionierung, Akzelerierung) im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung mit einer gewissen Erhöhung der akuten Toxizitäten verbunden, möglicherweise (u.a. über sogenannte „consequential late effects“) auch mit einer gewissen Zunahme der Spättoxizitäten, was jedoch nicht zwingend der Fall zu sein scheint.<sup>14, 23, 24</sup> Die Prävention und Behandlung dieser Toxizitäten erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von

Chirurgen, Strahlentherapeuten, medizinischen Onkologen, Zahnärzten, Kieferchirurgen, Logopäden, Ernährungsberatern, Physio-/Ergotherapeuten und Pflegekräften, um der zentralen Rolle der beeinträchtigten Organfunktionen für die Lebensqualität der Patienten gerecht zu werden.<sup>20</sup>

In den folgenden Unterkapiteln werden die bei der Radiotherapie resp. Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren primär zu erwartenden Nebenwirkungen thematisch gruppiert und mit Fokus auf die in der ARO 95-06 Studie erfassten Toxizitäten näher beschrieben.

### **3.2.2 Toxizitäten an Haut und Bindegewebe**

#### **3.2.2.1 Klinik**

Die Anwendung von Radiotherapie resp. Radiochemotherapie kann Nebenwirkungen an Haut und Bindegewebe hervorrufen, welche in der ARO 95-06 Studie sowohl in der Akut- (Erythem, Epitheliolyse, Hyperpigmentierung) als auch in der Spätphase (Teleangiektasie, Hautfibrose, Hyperpigmentierung und Lymphödem) erfasst wurden. Eine im Bestrahlungsfeld auftretende Radiodermatitis ist dabei eine übliche Reaktion auf die Strahlentherapie, wobei das Ausmaß von Erythembildung über Hyperpigmentierung, trockene und feuchte Schuppung resp. Epitheliolyse bis hin zur Nekrose reichen kann. Verschiedene Chemotherapeutika wie etwa Cisplatin oder eine Antikörpertherapie mit EGFR-Rezeptor-Antagonisten wie Cetuximab (akneiforme Hautreaktion) können Nebenwirkungen an der Haut verstärken.<sup>20</sup> Klinisch leiden bis zu 95% der Patienten neben ästhetischen Problemen inkl. abgebrochenem Kopfhair an teilweise dosislimitierenden Symptomen wie Juckreiz und Schmerzen durch Fissuren, welche die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken können.<sup>25, 26</sup>

#### **3.2.2.2 Pathophysiologie**

Die normale Haut besteht aus Epidermis und Dermis, wobei die Plattenepithelzellen der Epidermis sich kontinuierlich aus ihrer Basalzellschicht erneuern und im Rahmen des normalen Verhornungsprozesses abgeschuppt werden.<sup>25</sup> Nach einer Fraktion Bestrahlung (1.8 – 2.0 Gy) stirbt ein Anteil dieser Basalzellen in der Epidermis ab. Die überlebenden Basalzellen verhornen und werden schneller abgeschuppt, was zu einem Ungleichgewicht zwischen Basalzellreproduktion und Abschuppung und in der Folge reaktiv beschleunigter Mitose führt. Bei wiederholter Bestrahlung kann die Produktion der Basalzellen mit der Zellzerstörung nicht

mehr mithalten, so dass es zunächst zu trockener, später auch zu feuchter Schuppung mit Exposition der Dermis kommt.<sup>27</sup> Inflammatorische und vaskuläre Reaktionen mit Vasodilatation in der Dermis führen zu zunehmender Rötung und Ödembildung; durch Melaninbildung resp. – migration entsteht Hyperpigmentierung.<sup>25, 27, 28</sup> Strahlentherapie beeinträchtigt zudem das Haarwachstum, wobei es dosisabhängig erst zu einer Unterbrechung des Haarwachstums mit temporärer Alopezie (und erneutem Haarwachstum nach 2-3 Monaten) und bei höheren Dosen schließlich zu permanentem Haarverlust kommen kann. Die Schwellendosis für das Auftreten von permanentem Haarverlust wird dabei in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben; Lawenda et al. berechneten eine Dosis von 43 Gy als mittlere Haarfollikeldosis, bei der 50% der Patienten bei der Kopfbestrahlung eine permanente Alopezie erleiden.<sup>25, 27, 29</sup> Schweiß- und Talgdrüsen regenerieren sich bei Dosen unter 30 Gy nach Monaten weitgehend ad integrum, bei höheren Dosen jedoch kaum, was zu Hauttrockenheit mit Juckreiz und Fissurbildung sowie sekundären Infektionen führen kann.<sup>25, 27</sup> Als Spätfolge treten zudem Veränderungen an den Kapillaren mit Verdickung der Basalmembranen und Abnahme der Kapillarpermeabilität auf, was zu Drucksteigerung in nicht betroffenen Gefäßen mit klinisch typischen Teleangiektasien führt.<sup>27</sup>

Üblicherweise verspürt der Patient während der ersten beiden Behandlungswochen bei täglich fraktionierter Dosis von 1.8 – 2.0 Gy noch keine Beschwerden an der Haut, wobei innerhalb der ersten 24 Stunden ein transientes Erythem auftreten kann, welches innerhalb von Stunden bis Tagen wieder verschwindet.<sup>25, 30</sup> Ca. 2 Wochen nach Therapiebeginn zeigt sich im Bestrahlungsfeld ein lokalisiertes Erythem, nach 2-4 Wochen tritt zudem Hyperpigmentierung auf. Ab kumulativen Dosen von 20 Gy kommt es zu trockener Schuppung mit Juckreiz, ab Dosen von 45 – 60 Gy tritt schließlich oft mit Schmerzen verbundene feuchte Schuppung auf mit Exposition der Dermis und Exsudat- und Blasenbildung bis hin zur Nekrose.<sup>25, 30</sup> Die Hautreaktionen heilen oft innerhalb von 1 – 3 Monaten nach der Behandlung ab. Bleibt die Ausheilung der akuten Reaktionen hingegen aus, kann es zu chronischer Ulzeration, Fibrose oder Nekrose tiefer liegender Strukturen (inkl. Knochen) kommen. Späte Nebenwirkungen wie Fibrose, Pigmentierungsstörungen oder Teleangiektasien können erst Monate bis Jahre nach der Bestrahlung auftreten ohne vorherige schwere Reaktionen in der Akutphase.<sup>30</sup>

Das Ausmaß der Hautreaktionen ist sowohl von Behandlungs- als auch von individuellen Patientenfaktoren abhängig. Risikofaktoren für schwere Reaktionen sind Bestrahlungen in Regionen mit dünner Hautschicht (Axilla, Gesicht, Perineum) oder intertriginösen Arealen,

unkonventionelle Fraktionierung (Akzelerierung, Hyperfraktionierung oder beides in Kombination), vorgeschädigte Haut sowie diverse Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder schlechter Ernährungsstatus.<sup>25, 31</sup>

### **3.2.2.3 Prophylaxe und Therapie**

Patienten sollen vor Beginn der Strahlentherapie über angemessene Hautpflege und Vermeidung von potentiellen chemischen Irritationen sowie UV-Exposition instruiert werden. Verschiedene Hautpflegeprodukte können zum Hautschutz beitragen und Symptome lindern, wobei jedoch bisher keine Produkte bekannt sind, welche die Heilung einer Radiodermatitis beschleunigen.<sup>20</sup> Insgesamt besteht nur ungenügende Evidenz zur Empfehlung topischer (z.B. Kortikosteroide) oder oraler Medikamente zur Prophylaxe oder Therapie einer Radiodermatitis, so dass bei Manifestation einer solchen Hautreaktion rein symptomatische (lokale) Therapiemaßnahmen zur Anwendung kommen. Auch eine geeignete Bestrahlungstechnik kann die Nebenwirkungen an der Haut reduzieren.<sup>25, 30, 32</sup> Wichtig ist die gründliche pflegerische Betreuung der Patienten mit dem Ziel einer Minderung von Beschwerden, Erhaltung der Hautintegrität und Hygiene, Schutz vor Traumata und Infektionen sowie Förderung einer feuchten Wundheilungsumgebung. Falls nötig gehört hierzu auch die Kontrolle von Blutungen oder Exsudationen.<sup>25</sup>

## **3.2.3 Toxizitäten der Schleimhäute**

### **3.2.3.1 Klinik**

Die Radiotherapie resp. Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren führt durch zytotoxische Effekte insbesondere an schnell replizierenden Zellen der (Mund-)Schleimhaut zu entzündlichen Schleimhautveränderungen, welche zu den häufigsten Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich gehören.<sup>33</sup> In der ARO 95-06 Studie wurden diese Schleimhauttoxizitäten in der Akut- (Mucositis) wie auch in der Spätphase (Schleimhautnekrose) dokumentiert. Die klinische Manifestation der Schleimhautnebenwirkungen ist dabei dosisabhängig und beginnt mit Hyperkeratose der oralen Mucosa, welche sich als diskrete, weißliche Verfärbung darstellt. Im weiteren Verlauf der Therapie kommt es ab einer Dosis von ca. 20 Gy zur Schleimhaurötung, später (ab ca. 30 Gy, d.h. typischerweise nach der dritten Behandlungswoche) ggf. zu punktuellen Schleimhautdefekten, wobei der Patient über Schmerzen sowie Schluck- oder Geschmacksstörungen klagt.<sup>33, 34</sup> Bei neutropenen Patienten stellt die Mucositis einen Risikofaktor für septische Komplikationen dar.<sup>34</sup> Die Mucositis kann

auch zum dosislimitierenden Faktor werden und die planmäßige Durchführung der Therapie verhindern resp. zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Therapie führen.<sup>34</sup> Die Mucositis kann auch durch eine Chemotherapie – ganz typischerweise auch 5-Fluorouracil - (mit-)induziert sein und klingt nach Abschluss der Radio(chemo)therapie innerhalb von 2-6 Wochen ab.<sup>20, 33</sup>

### **3.2.3.2 Pathophysiologie**

Die beschriebenen Toxizitäten an den Schleimhäuten entstehen durch direkten Effekt der Radiotherapie im bestrahlten Gebiet sowie durch systemische Effekte der ggf. zusätzlich verabreichten Chemotherapie.<sup>33</sup> Die postulierten Mechanismen der Schleimhautschädigung sind komplex, wobei neben der direkten Schädigung der DNA von epithelialen Zellen auch mikrovaskuläre Veränderungen mit Endothelschädigung und Freisetzung resp. Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Sonis et al. postulieren dabei einen Mechanismus, der über eine Initiationsphase mit Bildung von Sauerstoffradikalen und Schädigung der subepithelialen und epithelialen Zellen zu einer Signalkaskade mit Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, vermehrter Vaskularisation mit Ödembildung und schließlich Atrophie und Ulzeration mit Gefahr einer bakteriellen Besiedlung führen. Zuletzt schließt sich eine Heilphase mit Proliferation von Epithelzellen an.<sup>33, 34</sup>

### **3.2.3.3 Prophylaxe und Therapie**

Aufgrund der Häufigkeit sowie der ggf. dosislimitierenden und die Therapiedurchführung beeinträchtigenden Auswirkungen kommt der Prävention und Behandlung der Mucositis eine wichtige Bedeutung zu. Entscheidend ist eine gründliche (zahnärztliche) Untersuchung der Patienten vor Beginn der Therapie, um Risikofaktoren für orale Komplikationen zu identifizieren. Infektiöse und kariöse Herde müssen vor Beginn der onkologischen Therapie saniert werden.<sup>33</sup> Eine konsequente orale Hygiene vor, während und nach der Behandlung ist von ebenso zentraler Bedeutung.<sup>35</sup>

Zur Prävention und Behandlung der Mucositis stehen eine Vielzahl von Optionen offen, wobei derzeit mangels Evidenz kein Goldstandard genannt werden kann, welcher als eindeutiger Therapiestandard aus den vielen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen herausragt.<sup>33</sup> Eine von der Cochrane Collaboration durchgeführte Metaanalyse von 131 randomisierten Studien zeigte für insgesamt zehn Interventionen eine gewisse (wenn auch

größtenteils schwache) statistische Evidenz zur Prävention oder Verminderung des Schweregrades von oraler Mucositis bei onkologischer Therapie. Im Einzelnen waren dies die Behandlung mit Keratinozyten-Wachstumsfaktor und Kryotherapie (Eiswürfel) sowie (mit schwächerer, nicht verlässlicher Evidenz) Aloe Vera, Amifostin, G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), i.v. Glutamin, Honig, Laser, antibiotischer Polymyxin/Tobramycin/Amphotericin (PTA)-Paste und Sucralfat.<sup>36</sup> Ansonsten wird die Mucositis primär symptomatisch mit Analgetika, Diätmodifikation und Behandlung von Superinfektionen unter Einhaltung einer strengen Mundhygiene behandelt, wobei regelmäßigen Mundspülungen eine wichtige Rolle zukommt.<sup>20</sup> Nikotinabusus kann die Schwere und Dauer der Mucositis ebenso wie den Schweregrad einer Xerostomie verschlimmern, so dass die Patienten – auch aufgrund des negativen Effekts des Nikotinabusus auf das onkologische und allgemeine Outcome der Patienten – zur Raucherentwöhnung motiviert und entsprechend begleitet werden sollen.<sup>20</sup>

### 3.2.4 Toxizitäten der Speicheldrüsen

#### 3.2.4.1 Klinik

Radiotherapie kann durch Schädigung der Speicheldrüsen zu Mundtrockenheit führen, welche die häufigste Langzeitnebenwirkung der Radio(chemo)therapie von Kopf-Hals-Tumoren darstellt und praktisch alle Patienten im Verlauf in unterschiedlichem Ausmaß betrifft.<sup>22, 35</sup> Neben dem unangenehmen Gefühl der Mundtrockenheit bis hin zu Schmerzen können sekundäre Komplikationen wie Karies und orale Infektionen sowie Schluck- und Sprechprobleme mit beeinträchtigter Nahrungsaufnahme Folgen der Xerostomie sein.<sup>35</sup>

Die Xerostomie kann sich im weiteren Verlauf nach Abschluss der Therapie bessern, ist jedoch oft – mit berichteten Prävalenzen zwischen 73.5% und 93% nach konformaler Strahlentherapie (weniger nach IMRT, siehe Kapitel 3.2.4.3) - eine lange anhaltende, manchmal auch permanente Nebenwirkung, welche die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und entsprechende Pflege- und Therapiemaßnahmen erfordert.<sup>20, 22, 37</sup>

#### 3.2.4.2 Pathophysiologie

Die Mundtrockenheit resultiert aus einer Schädigung sowohl der großen (Glandula parotidea, Glandula submandibularis und Glandula sublingualis) wie auch der kleinen Speicheldrüsen.<sup>20</sup> Erstere sind dabei für bis zu 90% der täglichen Produktion von 1000 bis 1500 ml Speichel

verantwortlich.<sup>35</sup> Die Speicheldrüsen gehören aufgrund ihres langsamen Zellumsatzes (60 bis 120 Tage) zu den prinzipiell langsam reagierenden Organen, wobei Veränderungen der Quantität und der Zusammensetzung des Speichels bereits kurz nach Beginn der Radiotherapie darauf hinweisen, dass die Speicheldrüsen auch eine akute Reaktion auf die Bestrahlung zeigen.<sup>20</sup> Das Ausmaß der Speicheldrüsendysfunktion ist dabei direkt von der auf die Speicheldrüsen einwirkenden Strahlendosis abhängig. Klinisch kann bereits nach zwei bis drei Einzeldosen von je 2 Gy über Mundtrockenheit berichtet werden, wobei eine permanente Xerostomie bei Dosen über 30 Gy entstehen kann.<sup>35</sup> Bei Einschluss der großen Speicheldrüsen in das Bestrahlungsfeld nimmt die Speichelproduktion oft innerhalb der ersten Behandlungswoche um 50-60% ab.<sup>35</sup> Es wird jedoch zu Beginn auch eine für Patienten höchst unangenehme Hypersalivation mit zunächst dünnflüssigem Speichel beobachtet, die erst bei Fortsetzung der Bestrahlung sekundär in eine Xerostomie mit zähflüssiger Speichelkomponente übergeht.<sup>38</sup> Neben einer innerhalb von 1-2 Wochen zu beobachtenden temporären Reduktion der Speichelproduktion lässt sich bei mittleren Dosen von 25-30 Gy auf die Parotiden nach einem Jahr bei 17–26% der Patienten eine deutliche Abnahme des Speichelflusses auf <25% der prätherapeutischen Flussmenge beobachten.<sup>20, 39</sup> Neben der direkten Strahlenwirkung auf die Speicheldrüsen können weitere Faktoren zur Xerostomie beitragen, etwa eine Atrophie der Zungenschleimhaut und Geschmacksknospen mit Abnahme der reaktiven Speichelproduktion auf Stimuli, zudem eine verminderte Speichelproduktion durch geringe Nahrungsaufnahme bei Appetitlosigkeit oder Mucositis.<sup>35</sup>

#### **3.2.4.3 Prophylaxe und Therapie**

Die wichtigste Maßnahme zur Prävention der Xerostomie ist die bestmögliche Schonung der großen Speicheldrüsen in der Bestrahlungsplanung unter Verwendung entsprechender Bestrahlungstechnik (Intensitätsmodulierte Radiotherapie; IMRT).<sup>20, 40</sup> So konnten etwa Nutting et al. in einer randomisierten Phase III Studie (Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer; sog. PARSPORT-Studie) demonstrieren, dass eine Schonung der Ohrspeicheldrüsen durch Anwendung einer IMRT-Technik die Inzidenz schwerer Xerostomien gegenüber der konventionellen Strahlentherapie vermindert (Reduktion der Xerostomien  $\geq$  Grad 2 von 74% auf 38% nach 12 Monaten).<sup>41</sup> Des Weiteren gibt es gewisse Evidenz für den Einsatz von Amifostin, ein organisches Thiophosphat, welches zytoprotektiv wirken soll und zur Behandlung und Prävention der radiogenen Xerostomie zugelassen ist; die Rolle der Substanz im klinischen Alltag bleibt dabei jedoch umstritten.<sup>20, 40, 42</sup>

Zur Behandlung der Mundtrockenheit gehört eine konsequente Mundhygiene zur Verhinderung von Karies und oralen Infektionen sowie Symptomlinderung mittels Speichelersatzmitteln und speichelfördernden Substanzen (sog. Sialogoga; z.B. Pilocarpin).<sup>40</sup> Bei Hypersalivation kann u.a. (transdermales) Scopolamin eingesetzt werden.<sup>43</sup>

### 3.2.5 Störungen des Schluck-/Kauvorgangs und des Geschmackssinns

#### 3.2.5.1 Klinik

Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren mit Chirurgie und/oder Bestrahlung ± Chemotherapie kann auf variable Art und Weise zu Störungen des Schluck-/Kauvorgangs und des Geschmackssinns beitragen. Die in der ARO 95-06 Studie erfassten Störungen dieser Kategorie umfassen die Dysphagie und Dysgeusie als Akut- und Spättoxizitäten sowie die Kieferklemme (Trismus) als Spättoxizität.

Die Dysphagie ist eine häufig auftretende Nebenwirkung der Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren.<sup>44</sup> Ebenso können Schluckschwierigkeiten jedoch unabhängig von den Therapiemaßnahmen durch den Tumor selbst hervorgerufen werden.<sup>45</sup> Die unter dem Begriff der Dysphagie resp. Schluckstörung zusammengefasste Toxizität kann sich dabei klinisch in unterschiedlicher Weise für den Patienten bemerkbar machen. So kann neben Schwierigkeiten und Schmerzen beim Schlucken auch vermehrter Speichelfluss, Husten, Erstickungsgefühl beim Schlucken, Globusgefühl mit ggf. Hängenbleiben von Nahrungsmitteln im Hals, nasale Regurgitation, abnormale Sprachqualität nach dem Schlucken sowie fehlende Kontrolle von Nahrungsmitteln oder Flüssigkeiten in der Mundhöhle mit resultierendem Gewichtsverlust auftreten.<sup>44</sup> Vereinzelt kann die Dysphagie auch zur Aspiration von Nahrungsmitteln mit resultierender Aspirationspneumonie führen.<sup>44, 45</sup>

Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren mit Radio(chemo)therapie können Geschmacksstörungen auftreten, welche unter dem Begriff der Dys- und Ageusie zusammengefasst werden. Die pathologische Sinneswahrnehmung beim Schmecken von Speisen kann dabei definitionsgemäß auch mit einer Abnahme des Geruchssinns zusammenhängen.<sup>20, 46</sup> Die Patienten können den Geschmack auf sehr unterschiedliche Art und Weise als verändert wahrnehmen und diesen beispielsweise als seifig, brennend, ölig, chemisch, metallisch und/oder übererregend beschreiben. Dysgeusie kann dabei zu verminderter Nahrungsaufnahme,



Gewichtsverlust und insgesamt deutlicher Einschränkung der Lebensqualität führen, indem den Patienten die Freude und der Genuss am Essen genommen wird.<sup>47</sup>

Unter Trismus oder Kieferklemme versteht man die Unfähigkeit zur vollständigen Mundöffnung durch Bewegungseinschränkung der Kaumuskulatur.<sup>46</sup> Trismus nach Radiotherapie kann signifikante gesundheitliche Folgen mit Einschränkung der Lebensqualität nach sich ziehen; die Störung des Kauvorgangs kann zu Mangelernährung beitragen, zudem leiden die Patienten unter Sprechschwierigkeiten und mangelnder Dentalhygiene durch erschwerten Zugang bei eingeschränkter Mundöffnung mit möglichen Folgen wie Karies resp. oralen Infektionen.<sup>48</sup>

### **3.2.5.2 Pathophysiologie**

Der Schluckvorgang ist ein komplexer Prozess, welcher das präzise neurologische und muskuläre Zusammenspiel von 25 paarweisen Muskeln in der Mundhöhle sowie im Pharynx, Larynx und Ösophagus umfasst.<sup>44</sup> Dieser Prozess und die dabei involvierten Strukturen (inkl. Zunge, Larynx und Pharynx) können auf unterschiedlicher Ebene – sei es durch den Tumor selbst, durch Radio(chemo)therapie oder Chirurgie – gestört werden, was entsprechende Schluckschwierigkeiten zur Folge hat.<sup>44, 45</sup> Die Strahlentherapie kann als akute Folge innerhalb von 4-5 Wochen zu Mucositis, Radiodermatitis und Weichteilödem führen, was den Patienten beim Schluckakt behindert.<sup>44</sup> Schmerzen, Xerostomie, eingedickte Schleimproduktion und Gewebeschwellung tragen dabei ebenfalls zur Dysphagie bei, wobei diese akuten Effekte rund 3 Monate nach der Bestrahlung üblicherweise abnehmen und die Schluckfunktion sich bei den meisten Patienten normalisiert.<sup>44</sup> Die Dysphagie kann jedoch auch als Langzeitfolge der Bestrahlung bestehen bleiben und manchmal erst Jahre nach der Bestrahlung auftreten, wobei postuliert wird, dass neben chronischem Lymphödem und Nervenschädigung längerfristig bestehender oxidativer Stress und Hypoxie zu Fibrose mit Funktionsverlust der Gewebe beitragen.<sup>44</sup>

Geschmacksstörungen können bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bereits vor der Therapie als Symptom der malignen Erkrankung mit evtl. assoziierter Gewebnekrose, Invasion oder Infektion auftreten.<sup>47</sup> Typisch ist die Dysgeusie jedoch als Nebenwirkung der Strahlentherapie, wobei bis zu 100% der Patienten - in unterschiedlichem Ausmaß - betroffen sind.<sup>47</sup> Pathophysiologisch wird primär der Verlust von Geschmacksknospen nach Bestrahlung als ursächlich angenommen, zudem scheint die im Rahmen der Xerostomie verminderte Speichelproduktion und evtl. die direkte Schädigung der Geschmacksnerven eine Rolle zu

spielen.<sup>49, 50</sup> Geschmacksstörungen treten bereits Tage nach Beginn der Strahlentherapie auf und nehmen ab Dosen über 20 Gy exponentiell zu, so dass 90% der Patienten ab Dosen über 60 Gy unter signifikanten Geschmacksstörungen leiden, welche sich jedoch meist nach einigen Monaten wieder normalisieren.<sup>47</sup> Neben der Bestrahlung können auch schlechte Mundhygiene, Infektionen, Mucositis und Chemotherapeutika zur Dysgeusie beitragen.<sup>20</sup>

Der Trismus nach Strahlentherapie entsteht durch Schädigung und Fibrose der Kaumuskulatur mit resultierender Bewegungseinschränkung im Kiefergelenk. Neben einer abnormalen Proliferation von Fibroblasten als initialer Vorgang können durch Bestrahlung oder Chirurgie entstandenes Narbengewebe, Nervenschädigung oder eine Kombination dieser Faktoren pathophysiologisch beteiligt sein.<sup>22, 48</sup> Die mandibuläre Hypomobilität führt in der Folge sowohl zur Atrophie der Kaumuskulatur wie auch zu degenerativen Veränderungen im Kiefergelenk. Durch Bestrahlung des Kiefergelenks sowie der Mm. masseter und Mm. pterygoidei entsteht gehäuft Trismus; weitere Risikofaktoren sind eine hohe Strahlendosis (> 60 Gy) und eine Rezidivbestrahlung. Die Kieferklemme kann dabei gegen Ende der Bestrahlung oder auch erst später innerhalb der folgenden 24 Monate erstmals auftreten und im Anschluss einen variablen Verlauf mit langsamer Zu- oder Abnahme der Beschwerden nehmen.<sup>48</sup>

### **3.2.5.3 Prophylaxe und Therapie**

Um das Risiko für die Entwicklung einer Dysphagie als Folge der Strahlentherapie zu minimieren, ist die angewandte Bestrahlungstechnik und die Planung der Bestrahlung mit - sofern Tumorzellen und -lokalisation es zulassen - bestmöglicher Schonung der pharyngealen Konstriktormuskulatur entscheidend.<sup>22</sup> Die Datenlage hierzu ist allerdings noch relativ schwach und basiert auf retrospektiven Studien mit kleinen Fallzahlen.<sup>51</sup> Dosimetrische Studien haben gezeigt, dass der Einsatz von intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) die für das Risiko einer Dysphagie und Aspiration entscheidenden Strukturen (pharyngeale Konstriktoren sowie glottischer und supraglottischer Larynx) schonen und das Outcome der Schluckfunktion möglicherweise verbessern kann.<sup>44, 52</sup> Zur prophylaktischen Anlage einer Ernährungssonde gibt es derzeit keine eindeutige Datenlage. Zwar kann die Anlage einer Ernährungssonde den Gewichtsverlust im Rahmen einer Radio(chemo)therapie vermindern, jedoch zeigen andere Studien auch eine erhöhte Rate an Komplikationen wie langfristige Sondenabhängigkeit oder Ösophagusstrikturen nach prophylaktischer Gastrostomie; postuliert wird, dass die fehlende Aktivierung der Kau- und Schluckmuskulatur während der Therapie möglicherweise zu deren

Atrophie beiträgt.<sup>22, 44, 53</sup> Was die Art der Sondenernährung betrifft, zeigte eine von der Cochrane Collaboration durchgeführte Untersuchung der Datenlage keinen evidenten Unterschied zwischen den verschiedenen Formen (nasogastrische Magensonde vs. PEG-Sonde).<sup>53</sup> Therapeutisch werden neben der Behandlung der einzelnen zur Dysphagie beitragenden Faktoren (Mucositis u.a.) auch Rehabilitationsmaßnahmen – teilweise unter Anwendung von neuromuskulärer elektrischer Stimulation – zur Förderung des Schluckvorgangs empfohlen.<sup>44</sup>

Zur Prophylaxe oder Therapie der typischerweise passageren Dysgeusie gibt es derzeit keine klaren, evidenzbasierten Empfehlungen. Man kann annehmen, dass eine Schonung der großen Speicheldrüsen durch moderne Bestrahlungstechnik über die Minderung der Xerostomie auch die Entwicklung von Geschmacksstörungen mindert.<sup>47</sup> Durch Ernährungsberatung und anregende Diätmodifikationen soll zudem verminderte Nahrungsaufnahme mit Gewichtsverlust vermieden werden.<sup>47, 50</sup> Studien zum Einsatz von Amifostin oder Zinksupplementation haben keinen konsistenten Vorteil bei der Prophylaxe oder Therapie der Dysgeusie gezeigt, so dass diese pharmakologischen Ansätze nicht empfohlen werden.<sup>20</sup>

Das Risiko für die Entwicklung von Trismus kann durch Einsatz moderner Bestrahlungstechniken (Intensitätsmodulierte Radiotherapie; IMRT) vermindert werden.<sup>22</sup> Bei Auftreten einer Kieferklemme wird eine frühzeitige Intervention zur Verhinderung von schweren irreversiblen Kontrakturen empfohlen. Hierfür gibt es diverse physiotherapeutische Techniken sowie mechanische Geräte zur passiven Mobilisierung des Kiefergelenks, wobei die wissenschaftliche Evidenz für die einzelnen Interventionen jedoch eher schwach ist.<sup>48, 54</sup> Der Arzneistoff Pentoxifyllin scheint einen moderat günstigen Effekt bei der Behandlung von Trismus nach Strahlentherapie auszuüben; zudem kann Botulinumtoxin zur Behandlung von muskulären Spasmen sowie zur Minderung von Schmerzen eingesetzt werden, jedoch ohne Effekt auf die eigentliche Bewegungseinschränkung.<sup>22, 48</sup>

### **3.2.6 Neurologische Toxizitäten**

#### **3.2.6.1 Klinik**

Die Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren kann neurologische Strukturen beeinträchtigen und zu entsprechenden Beschwerden führen. Namentlich sind dies die in der ARO 95-06 Studie als Spätreaktionen erfassten Toxizitäten der Plexopathie und Myelopathie.

Die Anwendung von Strahlentherapie im Halsbereich sowie in der Axilla – etwa bei der Behandlung von Mamma- und Bronchuskarzinomen, aber auch bei Kopf-Hals-Tumoren - kann zur Schädigung des Plexus brachialis führen.<sup>55</sup> Klinisch äußert sich dies mit Sensibilitätsstörungen (Parästhesie, Hypästhesie), Muskelschwäche und –atrophie, verminderten Muskeleigenreflexen, Schmerzen und Ödembildung der oberen Extremität von variabler Intensität.<sup>55</sup> Bei schwacher Ausprägung können sich die Symptome innerhalb von 12 Monaten zurück bilden, die radiogene Plexopathie kann jedoch auch ein progredientes Bild zeigen mit Zunahme der Beschwerden im Verlauf bis zum völligen Funktionsverlust der Extremität.<sup>55, 56</sup>

Eine radiogene Schädigung des Rückenmarks ist eine seltene, jedoch potentiell sehr schwerwiegende Nebenwirkung der Strahlentherapie von rückenmarksnahen Tumoren inkl. Kopf-Hals-Tumoren. Die Myelopathie kann sich sowohl in motorischen wie auch sensorischen Ausfällen oder Beschwerden äußern, wobei das Auftreten eines Lhermitte-Zeichens die häufigste Form der sensorischen radiogenen Myelopathie darstellt.<sup>57</sup> Unter einem Lhermitte-Zeichen versteht man dabei das Auftreten von elektrisierenden Empfindungsstörungen in beiden Armen sowie entlang der Wirbelsäule bis in die Beine bei Flexion des Kopfes.<sup>58</sup> Das radiogene Lhermitte-Zeichen tritt üblicherweise ca. 3 Monate nach Radiotherapie auf und bildet sich innerhalb von 6 Monaten spontan zurück; es stellt demnach eine transiente, benigne Nebenwirkung der Radiotherapie dar.<sup>57</sup> Von diesem – mit Inzidenzen zwischen 3.6-13% relativ häufigen - transienten klinischen Bild unbedingt zu unterscheiden ist die seltenere radiogene Myelopathie im engeren Sinne, welche 9 bis 15 Monate nach Strahlentherapie beginnt und meist einen irreversiblen, chronisch progredienten Verlauf (zunehmende sensorische und motorische Beschwerden resp. Ausfälle, fataler Verlauf in 50% der Fälle) nimmt.<sup>22, 57, 59</sup>

### **3.2.6.2 Pathophysiologie**

Der Plexus brachialis ist ein Geflecht von Nervenbündeln mit Ursprung im zervikalen und oberen thorakalen Rückenmark, das für die Innervation der oberen Extremität, Schulter und Teile der Brustwand verantwortlich ist.<sup>60</sup> Eine radiogene Plexopathie kann dabei auf einer direkten Schädigung der Nerven oder einer Kompression der Nervenfasern durch Fibrose des umgebenden Bindegewebes basieren. Morphologisch zeigen sich vaskuläre Veränderungen, Ersatz von Nervenfasern durch fibröses Gewebe, Demyelinisierung und Verdickung von Epi- und Perineurium sowie Infiltration von inflammatorischen Zellen und Fibroblasten.<sup>55</sup> Die

Fibrose ist ein langsamer Prozess, so dass eine brachiale Plexopathie typischerweise erst nach einer Latenzzeit von 1-4 Jahren auftritt, teilweise auch deutlich später.<sup>55</sup> Während oder kurz nach der Therapie auftretende Plexopathien sind jedoch auch beschrieben.<sup>55</sup> Risikofaktoren für die Entwicklung einer Plexopathie umfassen eine hohe Strahlendosis, überlappende Strahlenfelder, erhöhte axilläre Dosisapplikation und zusätzliche Chemotherapie, des Weiteren spielen evtl. genetische Faktoren (bei frühen Plexopathien) und medizinische Komorbiditäten eine Rolle.<sup>55, 60</sup> Das Risiko steigt dabei sowohl mit zunehmender Gesamtdosis als auch mit Erhöhung der Dosis pro Fraktion. Die Toleranzdosis TD 5/5 (welche definitionsgemäß 5% Plexopathien innerhalb von 5 Jahren verursacht) wird dabei von einigen Autoren als 60 Gy angegeben, wobei andere Studien jedoch zeigen, dass bei verlängertem Follow-Up die Rate an symptomatischen Plexopathien sukzessive noch zunimmt.<sup>55, 60</sup> Bei Erhöhung der Einzeldosis auf über 2 Gy pro Fraktion steigt das Risiko für eine Plexopathie ebenfalls signifikant an.<sup>55</sup>

Die radiogene Myelopathie kann auf einer Schädigung sowohl der weißen wie auch der grauen Substanz des Rückenmarks basieren, wobei jedoch überwiegend die weiße Substanz betroffen ist.<sup>57</sup> Wie bereits beschrieben muss dabei das transiente Lhermitte-Zeichen von irreversiblen Strahlenschäden unterschieden werden, wobei das Auftreten eines Lhermitte-Zeichens üblicherweise auch keinen Prädiktor für eine später auftretende irreversible Myelopathie darzustellen scheint (dies ist möglicherweise bei seltenen Formen des Lhermitte-Zeichens mit verlängerter Latenz der Fall).<sup>57, 59</sup> Das radiogene Lhermitte-Zeichen entsteht durch eine Schädigung der Oligodendrozyten, welche für die Bildung von Myelin im ZNS verantwortlich sind. Die resultierende Demyelinisierung der aufsteigenden sensorischen Neurone äußert sich klinisch als Lhermitte-Zeichen, welches nach Beendigung der Radiotherapie und Erholung der Oligodendrozyten mit Wiederaufbau des Myelins spontan verschwindet.<sup>59</sup> Nachgewiesene Risikofaktoren sind eine Strahlendosis von über 50 Gy auf das zervikale Rückenmark sowie eine Erhöhung der fraktionierten Dosis auf über 2 Gy pro Tag. Neben diversen internistischen Ursachen kann auch eine (platinhaltige) Chemotherapie oder der Tumor selbst zur Entstehung eines Lhermitte-Zeichens beitragen.<sup>22, 59</sup> Bei der verzögerten, irreversiblen Myelopathie wird neben der radiogenen Demyelinisierung ein zweiter Mechanismus mit Endothelschädigung und hämorrhagischer Nekrose und Infarzierung des bestrahlten Rückenmarkssegments postuliert. Das Risiko für eine Myelopathie nimmt dabei mit Zunahme des Volumens an bestrahltem Rückenmark sowie mit Erhöhung der Gesamtdosis und der fraktionierten Einzeldosis zu.<sup>59</sup>

### 3.2.6.3 Prophylaxe und Therapie

Zur Verhinderung einer radiogenen Plexopathie sollte die auf den Plexus brachialis einwirkende maximale Strahlendosis 60 Gy nicht überschreiten, wobei gleichzeitig Unterdosierungen am Tumor und makroskopisch befallenen Lymphknoten zu vermeiden sind.<sup>55, 56, 60</sup> Eine Hyperfraktionierung – wie sie in der ARO 95-06 Studie mit zusätzlicher Akzelerierung eingesetzt wurde – kann zur biologischen Schonung von kritischen Organen beitragen ohne Kompromisse am Zielvolumen einzugehen.<sup>14</sup> Andere prophylaktische Maßnahmen sind derzeit nicht bekannt.<sup>55, 56, 60</sup> Effektive Therapieoptionen sind ebenfalls nur sehr eingeschränkt verfügbar; je nach Schweregrad können konservative (Analgesie, anästhesiologische Interventionen) oder chirurgische (Freilegung der Nervenstrukturen von fibrotischem Gewebe, Neurolyse) Maßnahmen zur Symptombekämpfung erwogen werden.<sup>55, 60</sup>

Zu Verhinderung einer Myelopathie mit potentiell schwerwiegenden Folgen darf die maximale sichere Dosis bei Bestrahlung des Rückenmarks nicht überschritten werden. Derzeit wird eine Gesamtdosis von 50 Gy in täglichen Fraktionen von 1.8 – 2 Gy als maximale sichere Dosis bezüglich spinaler Toxizität bzw. zur Prävention einer irreversiblen Myelopathie angesehen (bei Dosen unter 50 Gy auf das Rückenmark ist die Inzidenz einer späten, irreversiblen Myelopathie sehr gering).<sup>59, 61</sup> Erfolgreiche Therapiemaßnahmen sind keine bekannt.<sup>22</sup>

## 3.2.7 Osteoradionekrose

### 3.2.7.1 Klinik

Die Radio(chemo)therapie von Kopf-Hals-Tumoren kann neben den bisher beschriebenen Toxizitäten noch eine Reihe von weiteren Nebenwirkungen verursachen, so etwa Schilddrüsenunterfunktionen, Verletzungen der Arteria carotis oder Schädigung der Seh- oder Hörfunktion.<sup>22</sup> Hervorzuheben ist hier jedoch die Osteoradionekrose des Kiefers, welche in der ARO 95-06 Studie als Spättoxizität dokumentiert wurde und entsprechend hier näher beschrieben wird.

Die Osteoradionekrose zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen der Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren und ist dabei definiert durch exponierten Knochen im Bestrahlungsareal, welcher innerhalb von 3 Monaten nicht ausheilt bei lokaler Abwesenheit von residualem oder rezidivierendem Tumor.<sup>62</sup> Klinisch kann sich die Osteoradionekrose mit Schmerzen, Foetor ex

ore, Dysgeusie, Dys-/Hypästhesie, Trismus, Kau-/Schluckschwierigkeiten, Sprechproblemen, Fistelbildung, pathologischen Frakturen oder Infektionen manifestieren.<sup>22</sup> Die Beschwerden sowie die oft repetitiv notwendigen Interventionen (z.B. wiederholte Débridements) können die Patienten physisch und psychisch sehr belasten.<sup>63</sup> Die Osteoradionekrose kann jedoch auch asymptomatisch bleiben mit kleinem exponiertem Knochenareal, welches über Monate bis Jahre stabil bleibt und unter konservativen Maßnahmen ausheilt. Schwerere Fälle wiederum können progredient sein, zu Komplikationen führen und chirurgische Interventionen notwendig machen.<sup>22</sup> Die Osteoradionekrose kann dabei kurz nach der Radiotherapie oder auch erst Jahre danach in Erscheinung treten.<sup>22</sup> Die Mandibula ist dabei der am häufigsten betroffene Knochen, da der Unterkiefer bei der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren üblicherweise die höchsten Strahlendosen abbekommt. Osteoradionekrosen der Maxilla sind hingegen selten und werden meistens bei der Behandlung von Nasopharynxkarzinomen beobachtet.<sup>22</sup>

### 3.2.7.2 Pathophysiologie

Die Pathogenese der Osteoradionekrose ist nicht gänzlich geklärt. Primär scheinen vaskuläre Faktoren mit Gefäßobliteration und resultierender Hypoxie im bestrahlten Gewebe zu einer nicht-heilenden Wunde zu führen.<sup>22, 62</sup> Des Weiteren werden bakterielle Kontamination sowie durch Strahlentherapie hervorgerufene fibro-atrophische und inflammatorische Prozesse als pathogenetische Mechanismen diskutiert.<sup>62</sup> Die Palette an beschriebenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoradionekrose nach Radiotherapie ist breit und umfasst die Tumorlokalisation, Nähe des Tumors zum Knochen, bestrahltes Volumen des Unterkieferknochens, Zahnstatus und orale Hygiene, Alkohol-/Nikotinabusus, schlechter Ernährungsstatus und hohe Strahlendosis (>60 Gy).<sup>21, 22, 63</sup> Insbesondere auch akute und chronische Traumata (z.B. schlecht sitzende Prothesen oder chirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen) gehen der Osteoradionekrose häufig voraus.<sup>63</sup> Auch die eingesetzte Strahlentechnik sowie zusätzliche Brachytherapie oder Chemotherapie wurden als Risikofaktoren beschrieben, wobei systematische Reviews diese Zusammenhänge bisher jedoch nicht eindeutig zeigten (ein Review mit Einschluss von insgesamt 5742 Patienten zeigte diesbezüglich lediglich eine Risikoabnahme bei akzelerierter Fraktionierung mit Dosisreduktion und ein erhöhtes Risiko bei Hyperfraktionierung).<sup>21, 22</sup> Bei mit alleiniger Radiochemotherapie behandelten Patienten liegt die Inzidenz einer Kieferosteonekrose bei ca. 2.7% nach 5 Jahren.<sup>62</sup> Tumoren der Mundhöhle sind dabei übervertreten, da die Strahlentherapie im Mundbereich üblicherweise größere Volumina des Unterkiefers mit einschließt als bei Rachen-/Kehlkopftumoren.<sup>21, 22</sup>

### 3.2.7.3 Prophylaxe und Therapie

Zur Prophylaxe einer Osteoradionekrose ist eine frühzeitige zahnärztliche Untersuchung mit Entfernung von kariösen oder von Parodontitis befallenen Zähnen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Radiotherapie sowie eine gründliche orale Hygiene mit Fluoridapplikation und regelmäßiger zahnärztlicher Weiterbetreuung von entscheidender Bedeutung.<sup>62, 63</sup> Unnötige Traumatisierungen des bestrahlten Knochens sollten im weiteren Verlauf vermieden werden, wobei dies jedoch gerade bei dieser sehr häufig von Zahnerkrankungen betroffenen Patientenpopulation mit ggf. notwendigen zahnärztlichen Eingriffen schwierig ist.<sup>22</sup> In einer retrospektiven Studie von Goldwasser et al. schien der Einsatz von Steroiden vor oder während der Strahlentherapie das Risiko für die Entwicklung einer Osteoradionekrose zu minimieren.<sup>64</sup> Zur Therapie werden in frühen Stadien konservative Maßnahmen wie Wundpflege inkl. Débridement und ggf. Antibiotika eingesetzt, wobei bei fortgeschrittenen Fällen auf chirurgische Maßnahmen zurückgegriffen wird.<sup>22, 62</sup> Es gibt zudem frühe (nicht randomisiert-kontrolliert erhobene) Daten, welche auf einen positiven Effekt von Pentoxifyllin und Vitamin E zur Förderung des Heilungsprozesses bei therapierefraktären Kieferosteonekrosen hinweisen.<sup>22, 65</sup> Der Einsatz von hyperbarer Sauerstofftherapie ist nach aktueller Datenlage umstritten.<sup>22, 62, 63</sup>

### 3.2.8 Nebenwirkungen der Chemotherapie

Die im Rahmen der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren ggf. eingesetzten Chemotherapeutika können zu unterschiedlichen Nebenwirkungen führen. Dies umfasst in unterschiedlichem Ausmaß auftretende gemeinsame Toxizitäten (Hämatotoxizität resp. Myelosuppression, Übelkeit / Erbrechen) sowie für die einzelne Substanzen spezifische oder besonders gehäuft auftretende Nebenwirkungen (z.B. Mucositis, Kardiotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom bei 5-Fluorouracil oder Neuro-/Nephro-/Ototoxizität bei Cisplatin).<sup>17, 20</sup> In der ARO 95-06 Studie erhielten die Patienten der C-HART Gruppe zusätzlich zur Radiotherapie eine kombinierte Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C, wobei allfällige hämatologische Toxizitäten (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) in der akuten Therapiephase erfasst wurden.<sup>66</sup>

### 3.2.9 Sekundäre Neoplasien

Die Detektion von sekundären Neoplasien als potentielle Langzeitnebenwirkung der Radiotherapie resp. Radiochemotherapie erfordert langjährige, regelmäßige Follow-Up Untersuchungen, wie sie hauptsächlich im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.<sup>17</sup> In



der ARO 95-06 Studie wurde die Rate an sekundären Malignomen in den Gruppen HART und C-HART im Rahmen der langfristigen Nachfolgeuntersuchungen entsprechend registriert.<sup>66</sup>

### 3.3 Hauptresultate der ARO 95-06 Studie

In der ARO 95-06 Studie der Arbeitsgemeinschaft Radiologischer Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. V. Budach in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten klinischen Phase-III Studie bei 384 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ein Therapieschema mit Chemotherapie (Mitomycin C und 5-Fluorouracil) und simultaner Applikation einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie (70.6 Gy; C-HART) mit alleiniger hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie (77.6 Gy; HART) verglichen.<sup>66</sup>

Als Hauptresultat zeigte die ARO 95-06 Studie, dass eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie kombiniert mit Fluorouracil-Mitomycin (70.6 Gy; C-HART) einen Behandlungsvorteil gegenüber einer alleinigen, maximal dosierten Radiotherapie (77.6 Gy; HART) bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren bietet, dies bei signifikant besserem Resultat im primären Endpunkt der lokoregionären Kontrolle (C-HART vs. HART; 49.9% vs. 37.4%;  $p = 0.001$ ) sowie in den sekundären Endpunkten des Gesamtüberlebens (28.6% vs. 23.7%;  $p = 0.023$ ) und des progressionsfreien Überlebens (29.3% vs. 26.6%;  $p = 0.009$ ) nach fünf Jahren. Der sekundäre Endpunkt des Fehlens von Metastasen zeigte keinen signifikanten Unterschied (51.9% vs. 54.7%;  $p = 0.575$ ). Die beobachteten akuten und späten Toxizitäten waren dabei in beiden Gruppen vergleichbar, entsprechend einer tatsächlichen Verbesserung des therapeutischen Indexes in der C-HART Gruppe gegenüber der HART Gruppe. In der C-HART Gruppe zeigten sich gar signifikant weniger akute Grad 3-4 Epitheliolysen und Erytheme, zudem auch eine geringere Rate an akuter Mucositis, wobei sich letzterer Unterschied in der für diese Arbeit erfolgten Auswertung nur noch als deutlicher statistischer Trend nachweisen ließ (siehe Kapitel 5.1.1.4). Die hämatologischen Toxizitäten – welche nur in der C-HART Gruppe monitorisiert wurden – waren minimal ohne Auftreten von Grad 4 Toxizitäten. Ein Unterschied im Auftreten von sekundären Neoplasien zeigte sich nicht.<sup>66</sup>

## 4 Methoden

### 4.1 Methodik der ARO 95-06 Studie

Die Rekrutierung der Patienten für die prospektiv randomisierte multizentrische ARO 95-06 Studie erfolgte zwischen März 1995 und Juni 1999 an zehn Zentren in Deutschland.<sup>66</sup> Nach Randomisierung erhielten die Patienten im Rahmen der auf 6 Wochen bzw. 40 Tage festgelegten Therapie entweder eine Radiochemotherapie mit einer Strahlendosis von 2 Gy pro Tag bis zu einer Dosis von 30 Gy gefolgt von 1.4 Gy zweimal täglich bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 70.6 Gy und simultan 5-Fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>, 120 Stunden Dauerinfusion) von Tag 1 bis 5 und Mitomycin C (10 mg/m<sup>2</sup> als Bolus i.v.) an den Tagen 5 und 36 (C-HART) oder eine alleinige Radiotherapie mit einer täglichen Strahlendosis von 2 Gy bis zu einer Dosis von 14 Gy gefolgt von 1.4 Gy zweimal täglich bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 77.6 Gy (HART). Die totale Strahlendosis in der C-HART Gruppe wurde um 10% reduziert, um potentielle chemotherapieinduzierte Toxizitäten auszugleichen. Primärer Endpunkt der Studie war die lokoregionäre Kontrolle, sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben sowie progressionsfreies und metastasenfreies Überleben. Die Auswertung erfolgte im Sinne einer „Intention-To-Treat“ Analyse.<sup>66, 67</sup>

Die perkutane Bestrahlung erfolgte als konventionelle 2D-Strahlentherapie. Durchgeführt wurde diese - unter Berücksichtigung gewisser Ausnahmeregelungen für gefährdete Risikoorgane - bei Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx mit Lymphadenopathie für das kraniale Zielvolumen über bilaterale isozentrische Gegenfelder für die Primärtumorregion und den zervikalen Lymphabfluß sowie für das kaudale Zielvolumen über ein ventrales Stehfeld, wobei die Zielvolumina in Höhe des Zungenbeins getrennt wurden. Zum Schutz von Larynx, Rückenmark und Lungenspitzen wurden Bleiabschirmungen eingesetzt. Bei Hypopharynx-tumoren musste die kaudale Begrenzung des kranialen Felds unterhalb des Tumors liegen, da sonst eine Erfassung des Primärtumors durch das ventrale Feld bis zur Gesamtdosis von 77.6 bzw. 70.6 Gy unter Schonung des Rückenmarks nicht möglich war. In diesen Fällen wurde anstelle des ventralen ein seitlicher Rückenmarksüberschneidungsblock verwendet und die weitere Dosiserhöhung über schräg nach kaudal gerichtete Seitenfelder unter Einbezug der tiefzervikalen / supraklavikulären Lymphknoten erzielt. Die Dosisapplikation erfolgte – unter Einhaltung der im Report Nr. 50 der ICRU (International Commission on Radiation Units and

Measurements) festgelegten Richtlinien - nach hyperfraktioniert-akzeleriertem Schema im Sinne eines „concomitant boost“, wobei in einem abgestuften Zielvolumenkonzept eine gezielte Dosisintensivierung in den Regionen makroskopischer Tumormanifestation angestrebt wird. Als Zielvolumen erster Ordnung wurden dabei alle makroskopischen Tumorlokalisationen (Primärtumor und befallene Lymphknoten) definiert, welche bis zu einer Gesamtdosis von 77.6 Gy (HART) resp. 70 Gy (C-HART) nach beschriebenem Schema (initial konventionell fraktioniert, danach hyperfraktioniert-akzeleriert mit zweimal täglicher Bestrahlung im Abstand von 6-8 Stunden) bestrahlt wurden. Das Zielvolumen zweiter Ordnung (Lymphknotenstationen mit hohem Metastasierungsrisiko in unmittelbarer Nähe zur makroskopischen Tumorlokalisation) erhielt eine Gesamtdosis von 60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 2 Gy / Wo.), das Zielvolumen dritter Ordnung (Lymphknotenstationen mit niedrigem Metastasierungsrisiko, angrenzend an das Zielvolumen 2. Ordnung) erhielt 50 Gy in ebenfalls konventioneller Fraktionierung (5 x 2 Gy / Wo.). Dieses abgestufte Zielvolumenkonzept ermöglicht, dass der makroskopische Tumor im Sinne eines „concomitant boost“ mit zweimal täglichen Einzeldosen bestrahlt wird, während die angrenzenden, klinisch unauffälligen Lymphknotenstationen risikoadaptiert mit unterschiedlichen Gesamtdosen konventionell fraktioniert bestrahlt werden. Nach 50 Gy und 60 Gy wurde das Zielvolumen schrittweise verkleinert. Zur Schonung des Rückenmarks wurde dieses nach 36 bis 40 Gy der 6-Megavolt-Photonentherapie ausgeblendet und die Bestrahlung der posterioren Halslymphknoten über beidseitige Elektronenfelder weitergeführt; die maximalen auf das Rückenmark einwirkenden Dosen blieben damit unter 45 Gy.<sup>66, 67</sup>

Die in der C-HART Gruppe zusätzlich zur Radiotherapie verabreichte Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C erfolgte in der ersten und sechsten Behandlungswoche nach oben genanntem Schema. Mitomycin C wurde aufgrund seiner selektiv zytotoxischen Effekte auf hypoxische Zellen ausgewählt im Sinne einer zielgerichteten („targeted“) Therapie für gegenüber Radiotherapie durch Hypoxie geschützte Tumorareale erhöhter Strahlenresistenz. 5-Fluorouracil wurde einerseits als Radiosensitizer, andererseits zur Stimulation einer maximalen regenerativen Antwort der Mukosa auf die frühe Stammzelldepletion mit Minderung der Inzidenz therapielimitierender Grad 4 Mucositiden unter akzelerierter Bestrahlung eingesetzt. Ein ursprünglich geplanter zweiter Fluorouracil-Zyklus in der sechsten Bestrahlungswoche musste aufgrund exzessiver Schleimhautreaktionen in der Phase I der Studie abgebrochen

werden.<sup>66, 67</sup> Zur Verminderung von Gewichtsverlust und Infektionen im Rahmen der Therapie erhielten 82% der Patienten eine (PEG-)Ernährungssonde.<sup>66</sup>

#### 4.2 Patientenkollektiv der ARO 95-06 Studie

In die prospektiv randomisierte multizentrische ARO 95-06 Studie wurden zwischen März 1995 und Juni 1999 insgesamt 384 Patienten mit nicht vorbehandelten, inoperablen, fortgeschrittenen Stadium III (6%) und IV (94%) Tumoren des Oropharynx (59.4%), Hypopharynx (32.3%) und der Mundhöhle (8.3%) eingeschlossen, wobei die Klassifikation nach der damals geltenden Stadieneinteilung der International Union Against Cancer Kriterien von 1987 erfolgte.

Studieneinschlusskriterien waren:

- Patienten mit nicht vorbehandelten, inoperablen, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx
- Stadium III und IV
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Karnofsky-Performance-Score über 70%
- Fehlen von Hinweisen für Fernmetastasen
- Histologie eines Plattenepithel- oder undifferenzierten Karzinoms

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewandt:

- Patienten mit persönlicher Anamnese eines Krebsleidens resp. synchronem Karzinom (außer Hautkrebs)
- Lymphoepitheliale Nasopharynxkarzinome
- Vorherige Chirurgie (außer Biopsie) in der Kopf-Hals-Region (z.B. Tumordebulking)
- Vorherige Chemotherapie oder Radiotherapie
- Schwere kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Insulinabhängiger Diabetes mellitus
- Symptomatische Leberzirrhose
- Bekannte HIV-Infektion
- Schwangerschaft
- Serumkreatinin über 1.5 mg/dl oder Clearance unter 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Von den 384 zur „Intention-To-Treat“-Analyse in die Studie aufgenommenen Patienten mussten 4 Patienten in der HART Gruppe sowie 7 Patienten in der C-HART Gruppe aufgrund von primär diagnostizierten Metastasen oder Sekundärtumoren, Todesfall oder Untauglichkeit für die Chemotherapie vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Im Verlauf der Therapie mussten weitere 15 Patienten in der HART Gruppe sowie 32 Patienten aus der C-HART Gruppe wegen fehlerhafter Radio- oder Chemotherapie, Noncompliance oder Tod während der Therapie für die „Per-Protocol“-Analyse ausgeschlossen werden.<sup>66</sup>

### 4.3 Erfassung von Toxizitäten in der ARO 95-06 Studie

Bei den Patienten der ARO 95-06 Studie erfolgte eine prospektive Erhebung der akuten und späten Toxizitäten der Radio(chemo)therapie. Das Studienprotokoll umfasste dabei wöchentliche klinische Untersuchungen während der sechswöchigen Behandlung sowie im Anschluss vierteljährliche Untersuchungen während der ersten beiden Jahre, danach halbjährliche Untersuchungen bis zum fünften Jahr.<sup>66</sup> Die akuten Toxizitäten – welche definitionsgemäß während oder spätestens 90 Tage nach der Behandlung auftreten – wurden mit einer studienspezifischen, arbiträren Skala klassifiziert angelehnt an die Skalen für akute Morbiditäten der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC). Die späten Reaktionen wurden angelehnt an die Skalen für Spätmorbiditäten der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) / EORTC erfasst.<sup>20, 66, 68</sup> Im Ergebnisteil finden sich neben den Skalen der ARO 95-06 Studie zum gegenüberstellenden Vergleich bei allen akuten und späten Reaktionen jeweils die aktuellen Kriterien der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE; Version 4.0, 2010) des U.S. National Cancer Institute. Zusätzlich werden bei den späten Toxizitäten auch die RTOG / EORTC-Morbiditätsskalen aufgeführt, wobei diese ebenso wie die CTCAE-Skalen hierfür ins Deutsche übersetzt wurden.<sup>46</sup> Bei in der Akut- und Spätphase erfassten Toxizitäten wurden die Skalen aus systematischen Gründen jeweils bei der akuten Toxizität zusammengefasst.

Die in der ARO 95-06 Studie erhobenen akuten und späten Toxizitäten sowie die zur Gradierung verwendeten Skalen sind in Tab. 1 und 2 zusammengefasst. Es erfolgte grundsätzlich eine Einteilung von Grad 0 (keine Reaktion) bis Grad 4 (schwere Reaktion) entsprechend der Ausprägung des jeweiligen Toxizitätsmerkmals. Nicht alle Toxizitäten wurden jedoch von Grad 0-4 gradiert, wie es teilweise auch in der Klassifikation nach CTCAE 4.0 der Fall ist (z.B. Xerostomie Grad 0-3, Dysgeusie Grad 0-2). Die hämatologischen Reaktionen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) wurden nur in der C-HART Gruppe erfasst.

## Akute Reaktionen: ARO 95-06 studienspezifisches Scoring

Reaktion	0	1	2	3	4
Erythem	Keines	Gering	Mäßig	Stark	-
Epitheliolyse	Keine	<50%; trocken	>50%; trocken	<25%; feucht	>25%; feucht
Hyperpigmentierung	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-
Mucositis	Keine	Grad I (Erythem) <sup>69</sup>	Grad II (fleckige pseudomembranöse Reaktion; Flecken überwiegend ≤1.5 cm im Durchmesser und nicht konfluierend) <sup>69</sup>	Grad III (konfluierende pseudomembranöse Reaktion; Flecken überwiegend >1.5 cm im Durchmesser) <sup>69</sup>	Grad IV (Nekrose oder tiefe Ulzeration; evtl. Blutung ohne auslösendes Trauma oder Schürfung) <sup>69</sup>
Dysphagie	Keine	Leicht	Breilige Kost	Flüssige Kost	Flüssige Kost kaum möglich
Xerostomie	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	-
Dysgeusie	Keine	Partiell	Komplett	-	-
Leukopenie (x 10 <sup>9</sup> /l)	Keine	3.0 - < untere Normgrenze	2.0 - <3.0	1.0 - <2.0	<1.0
Thrombozytopenie (x 10 <sup>9</sup> /l)	Keine	75.0 - < untere Normgrenze	50.0 - <75.0	10.0 - <50.0	<10.0
Anämie (g/dl)	Keine	10.0 - < untere Normgrenze	8.0 - <10.0	6.5 - <8.0	<6.5

Tab. 1

## Späte Reaktionen: ARO 95-06 studienspezifisches Scoring

Reaktion	0	1	2	3	4
Xerostomie	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	-
Dysgeusie	Keine	Partiell	Komplett	-	-
Dysphagie	Keine	Leicht	Mäßig	Dilatation erforderlich	Verschluss; PEG erforderlich
Teleangiektasie	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-
Hautfibrose	Keine	Milde Fibrose, Reduktion des subkutanen Fettgewebes	Mäßige Fibrose	Schwere, plattenartige Fibrose	Nekrose
Trismus	Keiner	Gering	Mäßig	Stark	-
(Transiente) Plexopathie	Keine	Parästhesie, verminderte Reflexe	Schwere Parästhesie, Parese 1° (Bewegung gegen leichten Widerstand) bis 2° (Bewegung gegen Schwerkraft) <sup>70</sup>	Intolerable Parästhesie, Parese 3° (Bewegung bei aufgehobener Schwerkraft) - 4° (Muskelkontraktion ohne Bewegung) <sup>70</sup>	Paralyse
Osteoradionekrose	Keine	Periost sichtbar	Geringfügige Osteonekrose	Sequesterbildung	Fraktur
Hyperpigmentierung	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-
Lymphödem	Keines	Gering	Mäßig	Stark	-
Schleimhautnekrose	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-
Myelopathie	Keine	(Transientes) Lhermitte Syndrom	Myelitis	-	-

Tab. 2

Anmerkung: nach RTOG Richtlinien sind die Skalen für die akuten Reaktionen von Tag 1 bis Tag 90 der (Radio-)Therapie gültig, wobei danach die RTOG/EORTC Skalen für späte

Reaktionen verwendet werden sollen. Nebenwirkungen mit Todesfolge erhalten hierbei sowohl nach RTOG / EORTC wie auch nach CTCAE 4.0 den Grad 5 (in der Studie nicht verwendet).<sup>46,</sup>

<sup>71</sup> In der ARO 95-06 Studie verstarben sechs Patienten während der Behandlungsphase, davon fünf in der HART-Gruppe und ein Patient in der C-HART Gruppe. Die Todesursachen waren Tumorprogression (n = 3), Myokardinfarkt (n = 1), nicht vorbekannte ventrikuläre Tachykardie (n = 1) und Lungenembolie (n = 1).<sup>66</sup>

Zur Erfassung der primären und sekundären Studienendpunkte erfolgten neben der regelmäßigen körperlichen Untersuchung im Rahmen der Nachkontrollen – soweit im Einzelfall erforderlich – radiologische Untersuchungen mit Thoraxröntgen, abdominalem Ultraschall, CT und MRT der Kopf-Hals-Region sowie Endoskopien inkl. Rebiopsien bei Verdacht auf Rezidiv.<sup>66</sup>

#### **4.4 Allgemeines Konzept**

Für diese Arbeit wurden die im Rahmen der ARO 95-06 Studie prospektiv erhobenen Daten bezüglich der Toxizitäten in der Akut- und Spätphase der Behandlung umfassend ausgewertet. Die Toxizitäten wurden nun auch nach Tumorlokalisierung separiert erfasst. Des Weiteren erfolgte eine deskriptive statistische Darstellung der akuten Toxizitäten im zeitlichen Verlauf der Behandlung. Die Toxizitätsdaten der ARO 95-06 Studie wurden schließlich im Kontext relevanter Literatur (mit Fokus auf prospektiv randomisierte Studien zur unkonventionell fraktionierten Radiotherapie ± Chemotherapie bei der Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren) interpretiert und diskutiert.

Sämtliche Informationen über die insgesamt 384 Studienpatienten sowie die systematisch erhobenen und dokumentierten Toxizitäten in den beiden Therapiearmen wurden aus den vorhandenen Originaldatenbanken ausgelesen und - soweit für die Arbeit relevant - verwertet. Neben einer allgemeinen deskriptiven und mathematisch-statistischen Auswertung der maximalen Toxizitätsgrade der einzelnen Patienten für die jeweiligen Nebenwirkungen wurden die Toxizitäten nun auch separiert nach Tumorlokalisierung erfasst und entsprechend dargestellt. Ebenso erfolgte auch für diese Daten eine mathematische Auswertung resp. ein Signifikanztest (siehe Kapitel 4.5). Um zudem den zeitlichen Verlauf der akuten Toxizitäten während der Therapiephase darzustellen, wurde aus den an unterschiedlichen Tagen erhobenen Untersuchungsdaten jeweils auf den relativen Zeitpunkt innerhalb der 6-wöchigen Behandlung

der einzelnen Patienten rückgerechnet. Nach dieser zeitlichen Zuordnung wurden die summierten Daten schließlich gemittelt und als Zeitverläufe dargestellt (vgl. Kapitel 4.6).

#### 4.5 Statistik

Die vollumfängliche deskriptiv-statistische Auswertung der Toxizitätsdaten der ARO 95-06 Studie erfolgte unter Verwendung von Microsoft Excel® for Mac Version 14.0.0 (bei den zur Verfügung stehenden Datensätzen der Studie handelte es sich um Microsoft Access®-Datenbanken, welche entsprechend konvertiert wurden). Die mathematisch-statistische Auswertung ( $\chi^2$ -Tests) erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics® Version 20.

Eine mathematisch-statistische Auswertung der Toxizitäten zum Nachweis eines allfälligen signifikanten Unterschieds zwischen den beiden Therapiearmen wurde im Hinblick auf maximale Scores resp. schwere Toxizitäten bereits in der ARO 95-06 Studie mittels  $\chi^2$ -Test und korrespondierenden exakten Tests anhand von Kreuztabellen durchgeführt und publiziert.<sup>66</sup> Für diese Arbeit wurden die Untersuchungen (Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade; HART vs. C-HART) anhand der im Rahmen der Neuauswertung gewonnenen Daten für alle akuten und späten Toxizitätsmerkmale erneut – wiederum mittels  $\chi^2$ -Test - durchgeführt. Je nach Häufigkeit der beobachteten Toxizitäten wurden dabei teilweise mehrere Toxizitätsgrade zusammengefasst geprüft, um ein statistisch verwertbares Resultat zu erhalten. Welche Toxizitätsgrade dabei im Einzelnen verglichen wurden, ist im Ergebnisteil jeweils mit angegeben.

Die nun auch nach Tumorlokalisierung separierte Erfassung der Toxizitäten wurde ebenfalls mittels  $\chi^2$ -Test mathematisch ausgewertet. Für die jeweiligen Toxizitäten – welche in der Studie unterschiedlich graduiert wurden (vgl. Kapitel 4.3) – wurde dabei anhand der Gradierungsskala festgelegt, ab welchem Wert die Toxizität als relevant resp. schwer zu interpretieren ist (i.d.R. ab Grad 3) und eine Kreuztabelle mit den nach Tumorlokalisierung separierten Daten erstellt (Bsp.: siehe Tab. 3). Im Anschluss wurde mittels  $\chi^2$ -Test geprüft, ob für das Auftreten eines relevanten resp. schweren Grades der entsprechenden Toxizität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen besteht (die ggf. zu verwerfende Nullhypothese besagt dabei jeweils, dass kein Zusammenhang zwischen der geprüften Toxizität und der Tumorlokalisierung besteht). Bei signifikantem Resultat wurden die Tumorlokalisationen im Anschluss zusätzlich paarweise verglichen. Da die Patientenzahl und damit auch die statistische Aussagekraft bei Aufteilung des Kollektivs in drei Gruppen deutlich sinkt, wurde der  $\chi^2$ -Test auf die gesamte



Patientenpopulation – d.h. beide Therapiearme kombiniert – angewendet, zumal hier primär ein signifikanter Unterschied in den Toxizitäten nach Tumorlokalisierung (und entsprechendem Bestrahlungsfeld) gesucht wurde, und weniger ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen HART und C-HART. Teilweise mussten auch mehrere Toxizitätsgrade zusammengefasst untersucht werden, um die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit des  $\chi^2$ -Tests zu erfüllen (das Resultat des  $\chi^2$ -Tests ist nur dann verwertbar, wenn maximal 20% der Felder der Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit  $< 5$  aufweisen; so wird z.B. bei der in der Studie sehr selten beobachteten Osteoradionekrose das summierte Auftreten der Schweregrade 1-4 geprüft). Nur bei signifikantem Resultat bei Anwendung des  $\chi^2$ -Tests auf die gesamte Patientenpopulation wurde das statistische Prozedere ( $\chi^2$ -Test zur Prüfung eines statistischen Zusammenhangs zwischen Tumorlokalisierung und Rate an schwerer Toxizität sowie im Anschluss paarweise Prüfung der Lokalisationen bei Signifikanz) auch für die beiden Studienarme HART und C-HART getrennt durchgeführt. Im Falle der drei akuten Toxizitäten, welche in der Studie einen signifikanten Unterschied resp. einen statistischen Trend zwischen HART und C-HART aufgewiesen hatten (Erythem, Epitheliolyse und Mucositis), wurden zusätzlich auch die nach Lokalisation separierten maximalen Toxizitätsraten zwischen den beiden Studienarmen (HART vs. C-HART) mittels  $\chi^2$ -Test verglichen.

Da es sich bei der Analyse der Abhängigkeit der Toxizitätsraten von der Tumorlokalisierung – im Gegensatz zum Endpunkt der Gleichwertigkeit der Rate an schweren Toxizitäten in den beiden Studienarmen – nicht um ein primär geplantes Kriterium handelt, welches im Rahmen der ARO 95-06 Studie prospektiv untersucht wurde, sondern um explorative Tests ohne konfirmative Verallgemeinerung, wurde keine alpha-Adjustierung (z.B. nach Bonferroni-Holm) vorgenommen. Die Resultate müssen dementsprechend mit aller gebotenen Vorsicht interpretiert werden. Signifikante Befunde (auf einem Niveau von  $p < 0.05$ ) müssten entsprechend in einem strengen, prospektiven Setting geprüft werden, um ein konfirmatorisches Resultat zu erhalten, welches eine Verallgemeinerung zulässt.

Im Folgenden ist als Beispiel die SPSS-Kreuztabelle für das nach Tumorlokalisierung separierte Auftreten von akuten Grad 3 oder 4 Dysphagien (Tab. 3) mit entsprechendem  $\chi^2$ -Test (Tab. 4; im Beispiel  $p = 0.253$ ; nicht signifikant) aufgeführt.

**Dysphagie Grad 3-4 nach Tumorlokalisation: Kreuztabelle (SPSS)**

		Tumorlokalisation			Gesamt
		Oropharynx	Hypopharynx	Mundhöhle	
Dysphagie Grad 3 od. 4	Nein	55	31	12	98
	Ja	158	74	18	250
Gesamt		213	105	30	348

Tab. 3

**Dysphagie Grad 3-4 nach Tumorlokalisation: Chi-Quadrat-Test (SPSS)**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,751 <sup>a</sup>	2	,253
Likelihood-Quotient	2,622	2	,270
Zusammenhang linear-mit-linear	2,446	1	,118
Anzahl der gültigen Fälle	348		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,45.

Tab. 4

Entsprechende Kreuztabellen wurden für alle akuten und späten Toxizitäten (ausgenommen hämatologische Toxizitäten) erstellt, aber aus Platzgründen nicht einzeln grafisch dargestellt. Die Resultate der  $\chi^2$ -Tests sind in den jeweiligen Unterkapiteln schriftlich festgehalten.

#### 4.6 Datenmanagement und Umgang mit lücken-/fehlerhaften Daten

Bei der Bearbeitung der umfangreichen Daten zeigten sich vereinzelt abweichende resp. lücken-/fehlerhafte Daten, wobei für diese Arbeit Wert darauf gelegt wurde, diese konsequent nach gleichem Muster zu behandeln. Es wurden bei der Bearbeitung keinerlei Daten gelöscht oder unkommentiert von Berechnungen ausgeschlossen.

Für die Darstellung der akuten Toxizitäten im Zeitverlauf der Therapie wurde für jede registrierte Toxizität bei den einzelnen Patienten bestimmt, an welchem Therapietag die Untersuchung stattfand. Praktisch durchgeführt wurde dies, indem die Differenz vom Untersuchungsdatum zum Datum des Therapiebeginns in Tagen berechnet wurde. Im Anschluss

wurden die Toxizitäten für die tabellarische und grafische Darstellung im Zeitverlauf in Zeitkategorien von jeweils einer Woche eingeteilt, so dass sich 7 Zeitkategorien ergaben: Zeitpunkt 0 ( $\leq 0$  Tage), Zeitpunkt 1 (1-7 Tage), Zeitpunkt 2 (8-14 Tage), Zeitpunkt 3 (15-21 Tage), Zeitpunkt 4 (22-28 Tage), Zeitpunkt 5 (29-35 Tage) und Zeitpunkt 6 ( $\geq 36$  Tage). Vereinzelt gab es dabei Zeitpunkte im negativen Bereich, d.h. Untersuchungen, welche vor Therapiebeginn stattgefunden haben müssen. Diese wurden – da noch keine Therapie erfolgte, was auch anhand der festgehaltenen kumulativen Strahlendosis zu diesem Zeitpunkt verifiziert werden konnte – regulär im Sinne eines Ausgangswerts zum Zeitpunkt 0 dazugezählt. Ebenso gab es vereinzelt Untersuchungen, welche über 40 Tage nach Therapiebeginn stattfanden; da jedoch nach Abschluss der 6-wöchigen Therapie auch bei diesen Patienten keine weitere Radiotherapie resp. Radiochemotherapie mehr erfolgte, wurden diese Patienten ebenfalls zum Zeitpunkt 6 – d.h. zur letzten Therapiewoche - dazugezählt. Es kam auch des Öfteren vor, dass Patienten mehrmals innerhalb der selben Woche (d.h. häufiger als vom Studiendesign in der Therapiephase vorgesehen) untersucht und deren Toxizitäten registriert wurden. In diesen Fällen wurde der Mittelwert aller mehrfach innerhalb einer Woche resp. innerhalb einer Zeitkategorie erfassten Toxizitäten erfasst und dieser anschließend auf ganze Zahlen (ab 0.5 aufwärts) gerundet, so dass der überwiegend vorliegende Schweregrad der Toxizität berechnet und die Patienten entsprechend für die weitere Verwertung zugeordnet werden konnten.

Wie auch schon in der publizierten Studie konnten nicht alle Patienten für die Auswertung sämtlicher akuter und später Toxizitäten mit einbezogen werden, dies einerseits aufgrund teilweise fehlender Daten, überwiegend aber weil die Patienten frühzeitig aus der Studie ausschieden resp. verstarben. Es wurden dementsprechend jeweils nur die Patienten erfasst, für die bezüglich der entsprechenden Fragestellung Daten vorlagen, so dass die Gesamtzahl an Patienten in den Tabellen und Grafiken in unterschiedlichem Ausmaß von den ursprünglich 384 in die Studie eingeschlossenen Patienten abweicht.

Sehr vereinzelt zeigten sich in den Datenbanken auch Abweichungen, welche eindeutig Schreib- oder Übertragungsfehler darstellten (überwiegend falsche Jahreszahlen in ansonsten stringenten Datenfolgen bei einzelnen Patienten). Diese Fehler wurden manuell korrigiert. Zudem gab es bei den späten Toxizitäten sehr wenige (insgesamt 9) Fälle, bei denen eine Toxizität mit einem Wert dokumentiert war, der über dem Maximalwert dieser Toxizität (nach dem in der ARO 95-06

Studie verwendeten Gradierungssystem) lag. Diese Fälle wurden entsprechend auf den jeweiligen Maximalwert herunterkorrigiert.

#### 4.7 Literatursuche und Gliederung der Ergebnisse

Die in dieser Arbeit verwendete Literatur wurde primär über Suchanfragen auf PubMed unter Verwendung entsprechender Schlagwörter in englischer Sprache (für die Diskussion Suche ausgehend von „locally advanced head and neck cancer“ und Verknüpfung durch logische Operatoren mit „hyperfractionated accelerated radiotherapy“, „chemotherapy“ und „toxicity“) zusammengetragen. Neben in den Arbeiten zitierten Quellen sowie von PubMed in Querverweisen vorgeschlagenen (Review-)Artikeln wurden auch vereinzelte Artikel der etablierten evidenzbasierten klinischen Ressource UpToDate.com verwendet.

Zwecks Übersichtlichkeit wurden die in der ARO 95-06 Studie dokumentierten Toxizitäten in der Einleitung in thematische Gruppen gegliedert und entsprechend abgehandelt. Im Einzelnen sind dies die Toxizitäten des Haut- und Bindegewebes, Toxizitäten der Schleimhäute, Toxizitäten der Speicheldrüsen, Toxizitäten des Schluck-/Kauvorgangs und des Geschmackssinns, neurologische Toxizitäten, die Osteoradionekrose sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie und sekundäre Neoplasien.

Die Ergebnisse der beschriebenen Datenanalysen werden in tabellarischer und grafischer Form dargestellt. Die Toxizitäten werden als maximale Ausprägungen des jeweiligen Merkmals während der sechswöchigen Therapie resp. bei Spätmorbiditäten bis zum Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren nach Abschluss der Therapie angegeben. Ebenso in den Ergebnissen enthalten sind die Resultate der mathematisch-statistischen Untersuchungen resp.  $\chi^2$ -Tests, bei den Spättoxizitäten der Xerostomie, Dysphagie und Hautfibrose zudem jeweils eine grafische Darstellung der kumulativen Inzidenzen nach Kaplan-Meier im Zeitverlauf, welche im Rahmen der initialen statistischen Auswertung durch den Biometriker der Studie, Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke, erstellt wurden. Darüber hinaus werden zum Abschluss des Ergebnisteils im Kapitel 5.3 die Resultate einer nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten über die beobachteten Akuttoxizitäten und Spätmorbiditäten aller Patienten im Zeitverlauf mit aufgeführt, wie sie im Rahmen des ASTRO/ASCO/AHNS Head and Neck Cancer Symposiums in Rancho Mirage (USA) im Jahre 2007 präsentiert wurden.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Einzelergebnisse der Toxizitäten in der ARO 95-06 Studie

#### 5.1.1 Akute Reaktionen

##### 5.1.1.1 Erythem

###### Scoring der Toxizität

In der Klassifikation nach CTCAE 4.0 wird das radiogene Erythem unter dem Begriff der Radiodermatitis (engl. radiation dermatitis) behandelt. Eine Radiodermatitis ist dabei definiert als entzündliche Hautreaktion in Folge einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung in einer Dosis von biologischem Effekt.<sup>46</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Erythem	Nicht vorh.	Gering	Mäßig	Stark	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Radiodermatitis	Nicht vorh.	Schwaches Erythem oder trockene Desquamation	Mäßiges bis lebhaftes Erythem; fleckige feuchte Desquamation, überwiegend beschränkt auf Hautfalten; mäßiges Ödem	Feuchte Desquamation in Arealen außerhalb der Hautfalten; Blutung auf leichtes Trauma oder Schürfung	Lebensbedrohliche Folgen; Hautnekrose oder Ulzeration von gesamter Dicke der Dermis; spontane Blutung im Wundgebiet; Hauttransplantation indiziert

Tab. 5, 6

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Erythem (HART vs. C-HART)											
HART	8	4.5%	17	9.5%	71	39.7%	83	46.4%	-	-	179
C-HART	6	3.6%	30	17.8%	80	47.3%	53	31.4%	-	-	169
Erythem (HART + C-HART)											
Oropharynx	11	5.2%	30	14.1%	92	43.2%	80	37.6%	-	-	213
Hypopharynx	2	1.9%	11	10.5%	45	42.9%	47	44.8%	-	-	105
Mundhöhle	1	3.3%	6	20.0%	14	46.7%	9	30.0%	-	-	30

Tab. 7

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

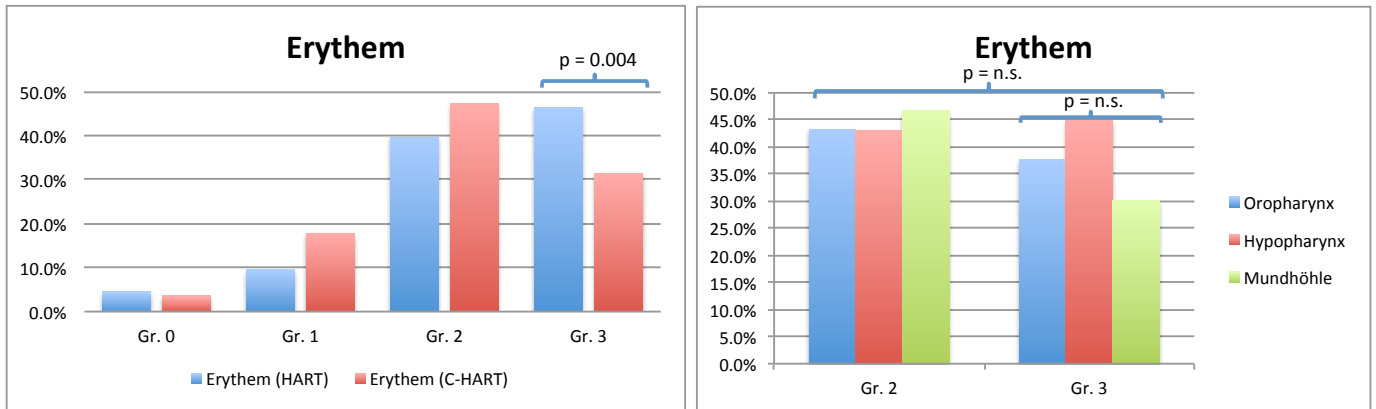


Abb. 1, 2

Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Erythem	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	110	94.8%	6	5.2%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	116
1	88	80.0%	21	19.1%	1	0.9%	0	0.0%	-	-	110
2	77	53.1%	58	40.0%	10	6.9%	0	0.0%	-	-	145
3	28	19.0%	75	51.0%	42	28.6%	2	1.4%	-	-	147
4	14	9.5%	52	35.4%	65	44.2%	16	10.9%	-	-	147
5	10	6.9%	27	18.8%	67	46.5%	40	27.8%	-	-	144
6	4	2.6%	20	13.2%	57	37.7%	70	46.4%	-	-	151

Tab. 8

C-HART

Erythem	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	103	98.1%	2	1.9%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	105
1	88	79.3%	23	20.7%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	111
2	59	46.8%	55	43.7%	11	8.7%	1	0.8%	-	-	126
3	26	20.0%	75	57.7%	28	21.5%	1	0.8%	-	-	130
4	15	11.5%	64	49.2%	40	30.8%	11	8.5%	-	-	130
5	10	7.4%	39	28.7%	68	50.0%	19	14.0%	-	-	136
6	6	4.1%	27	18.5%	65	44.5%	48	32.9%	-	-	146

Tab. 9

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

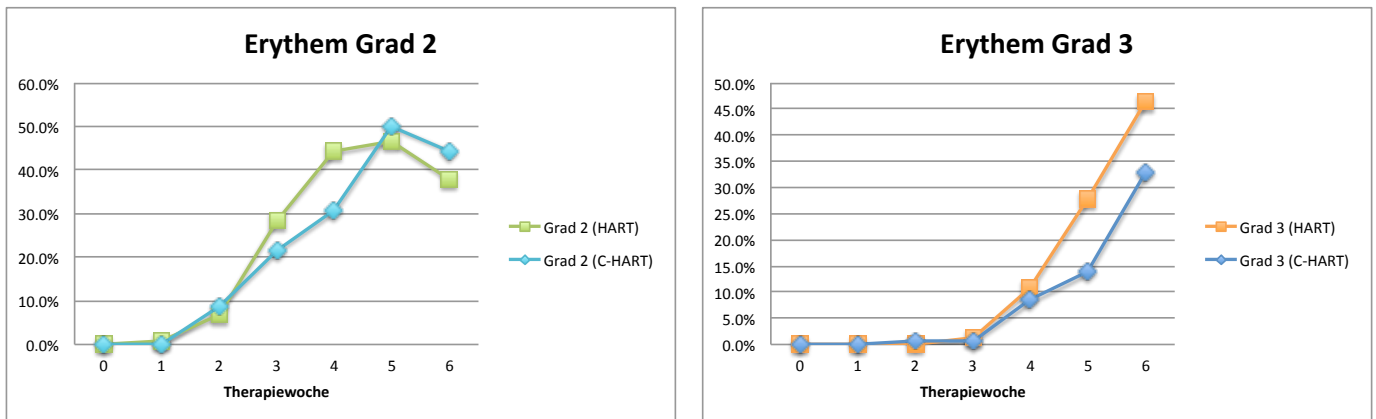


Abb. 3, 4

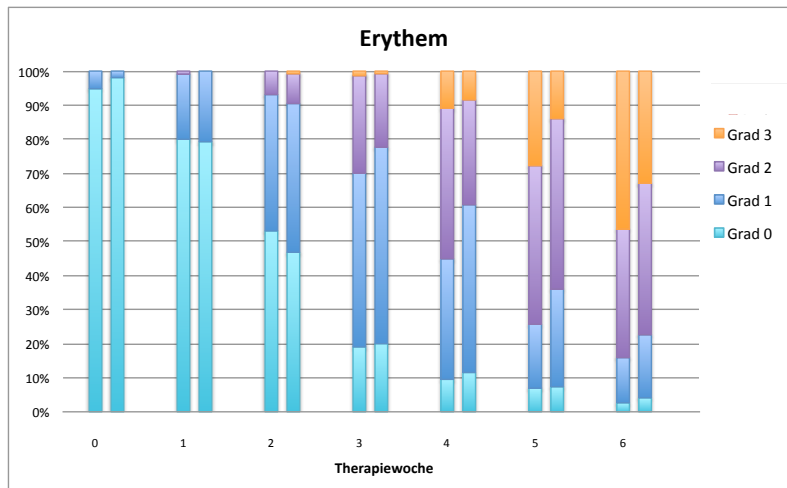


Abb. 5

Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade konnte eine signifikant geringere Rate an schweren Erythemen (Grad 3) in der C-HART Gruppe gegenüber der HART Gruppe beobachtet werden (31.4% vs. 46.4%;  $p = 0.004$ ;  $\chi^2$ -Test). Dieser signifikante Unterschied zeigte sich auch im isolierten Vergleich der Hypopharynx Tumoren (34.0% vs. 54.5%;  $p = 0.034$ ), nicht jedoch bei den Oropharynx Tumoren ( $p = 0.093$ ) und Mundhöhlentumoren ( $\chi^2$ -Test nicht verwertbar).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen (Oropharynx, Hypopharynx, Mundhöhle) zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 3 Erythemen ( $p = 0.263$ ) resp. Grad 2-3 Erythemen ( $p = 0.217$ ).

### 5.1.1.2 Epitheliolyse

#### Scoring der Toxizität

Die in der ARO 95-06 Studie unter dem Begriff der Epitheliolyse erfasste Toxizität wird in der Klassifikation nach CTCAE 4.0 unter der Radiodermatitis abgehandelt (vgl. Erythem).

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Epitheliolyse	Keine	<50%; trocken	>50%; trocken	<25%; feucht	>25%; feucht

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Radiodermatitis	Nicht vorh.	Schwaches Erythem oder trockene Desquamation	Mäßiges bis lebhaftes Erythem; fleckige feuchte Desquamation, überwiegend beschränkt auf Hautfalten; mäßiges Ödem	Feuchte Desquamation in Arealen außerhalb der Hautfalten; Blutung auf leichtes Trauma oder Schürfung	Lebensbedrohliche Folgen; Hautnekrose oder Ulzeration von gesamter Dicke der Dermis; spontane Blutung im Wundgebiet; Hauttransplantation indiziert

Tab. 10, 11

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Epitheliolyse (HART vs. C-HART)											
HART	37	20.7%	34	19.0%	26	14.5%	60	33.5%	22	12.3%	179
C-HART	40	23.7%	39	23.1%	39	23.1%	46	27.2%	5	3.0%	169
Epitheliolyse (HART + C-HART)											
Oropharynx	49	23.0%	48	22.5%	42	19.7%	60	28.2%	14	6.6%	213
Hypopharynx	21	20.0%	18	17.1%	17	16.2%	39	37.1%	10	9.5%	105
Mundhöhle	7	23.3%	7	23.3%	6	20.0%	7	23.3%	3	10.0%	30

Tab. 12

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

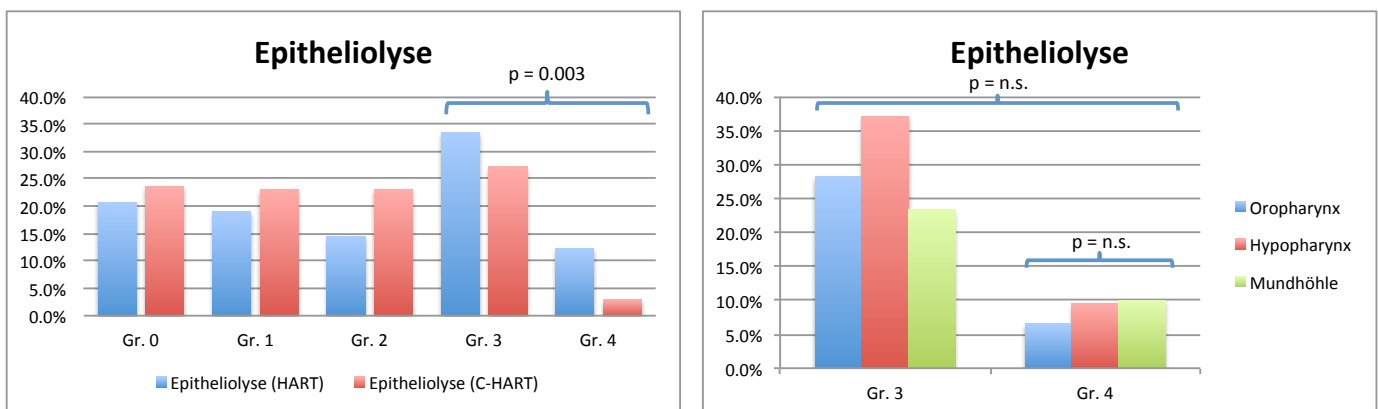


Abb. 6, 7



Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Epitheliolyse	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	116	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	116
1	109	99.1%	1	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	110
2	136	93.8%	9	6.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	145
3	121	82.3%	20	13.6%	3	2.0%	2	1.4%	1	0.7%	147
4	85	57.8%	38	25.9%	12	8.2%	9	6.1%	3	2.0%	147
5	48	33.3%	32	22.2%	35	24.3%	25	17.4%	4	2.8%	144
6	34	22.5%	26	17.2%	25	16.6%	47	31.1%	19	12.6%	151

Tab. 13

C-HART

Epitheliolyse	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	105	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	105
1	110	99.1%	1	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	111
2	118	93.7%	5	4.0%	2	1.6%	1	0.8%	0	0.0%	126
3	103	79.2%	25	19.2%	2	1.5%	0	0.0%	0	0.0%	130
4	81	62.3%	28	21.5%	15	11.5%	6	4.6%	0	0.0%	130
5	64	47.1%	34	25.0%	24	17.6%	12	8.8%	2	1.5%	136
6	35	24.0%	33	22.6%	41	28.1%	34	23.3%	3	2.1%	146

Tab. 14

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

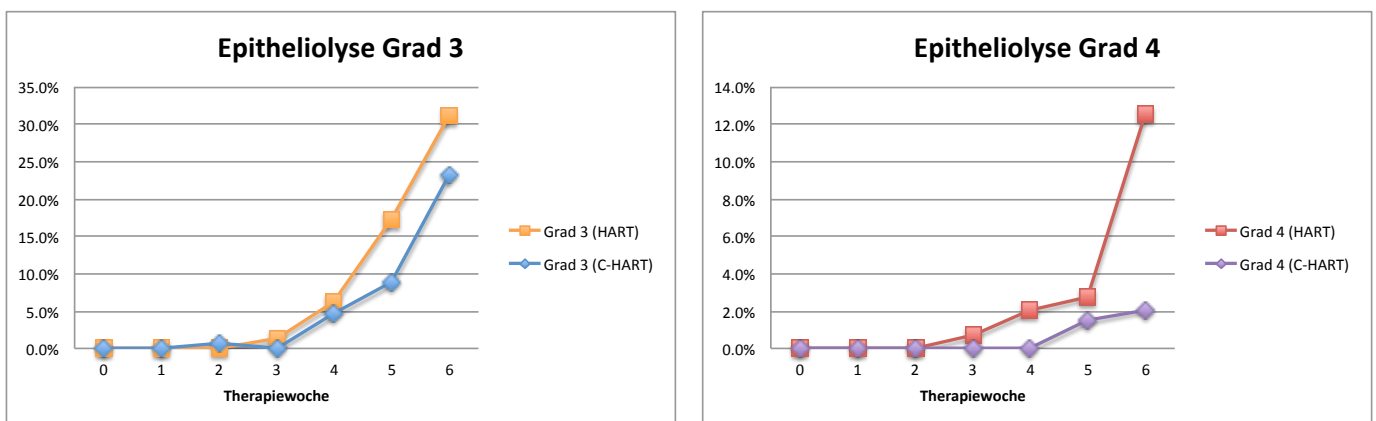


Abb. 8, 9

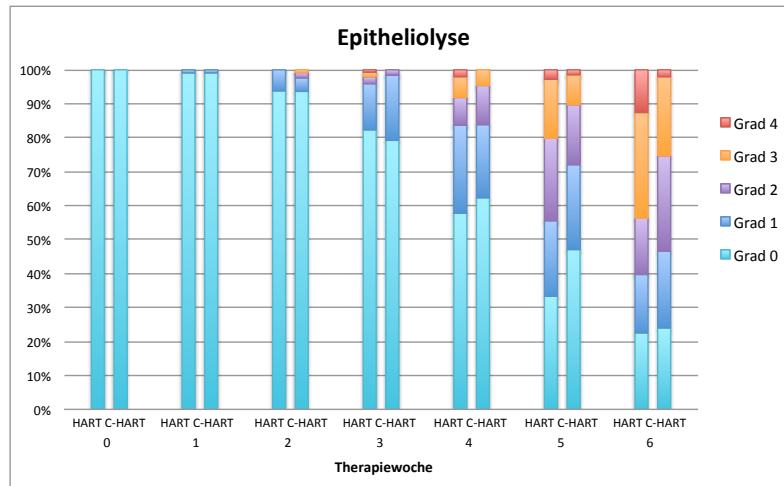


Abb. 10

Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitäten konnte eine signifikant geringere Rate an schweren akuten Epitheliolysen resp. feuchter Desquamation (Grad 3-4) bei C-HART gegenüber HART beobachtet werden (30.2% vs. 45.8%;  $p = 0.003$ ;  $\chi^2$ -Test). Dieser signifikante Unterschied zeigte sich auch im isolierten Vergleich der Hypopharynx-tumoren (32.0% vs. 60.0%;  $p = 0.004$ ), nicht jedoch bei den Oropharynx- ( $p = 0.239$ ) und Mundhöhlentumoren ( $\chi^2$ -Test nicht verwertbar).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 3-4 Epitheliolysen ( $p = 0.102$ ) resp. Grad 4 Epitheliolysen ( $p = 0.581$ ).

**5.1.1.3 Hyperpigmentierung (akut)**

Scoring der Toxizität

Hyperpigmentierung wird nach CTCAE 4.0 definiert als Störung mit vermehrter Pigmentierung der Haut durch verstärkte Melaninablagerung.<sup>46</sup> Nach RTOG / EORTC Skala (für die späte Hyperpigmentierung mit aufgeführt; siehe Kap. 5.1.2.2) kann die Toxizität in die Hautnebenwirkungen oder in die sonstigen Strahlenfolgen (engl. Radiation – Other) eingeordnet werden.<sup>68</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Hyperpigmentierung	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Hyperpigmentierung	Keine	Hyperpigmentierung auf weniger als 10% der Körperoberfläche; keine psychosozialen Folgen	Hyperpigmentierung auf mehr als 10% der Körperoberfläche; verbunden mit psychosozialen Folgen	-	-

Tab. 15, 16

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Haut (Spättoxizität)	Keine Veränderung	Leichte Atrophie; Pigmentierungsstörung; teilweiser Haarverlust	Fleckige Atrophie; mäßige Teleangiectasie; totaler Haarverlust	Deutliche Atrophie; schwere Teleangiectasie	Ulzeration
Sonstige Strahlenreaktionen	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich oder invalidisierend

Tab. 17

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Hyperpigm. (HART vs. C-HART)											
HART	42	23.5%	52	29.1%	60	33.5%	25	14.0%	-	-	179
C-HART	34	20.1%	50	29.6%	69	40.8%	16	9.5%	-	-	169
Hyperpigm. (HART + C-HART)											
Oropharynx	46	21.6%	61	28.6%	80	37.6%	26	12.2%	-	-	213
Hypopharynx	23	21.9%	34	32.4%	38	36.2%	10	9.5%	-	-	105
Mundhöhle	7	23.3%	7	23.3%	11	36.7%	5	16.7%	-	-	30

Tab. 18

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

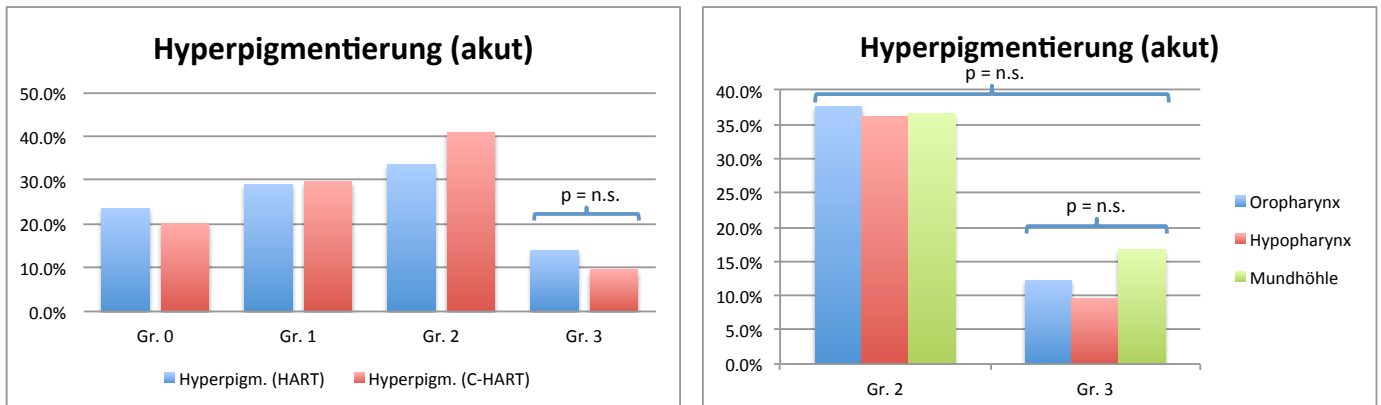


Abb. 11, 12

Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Hyperpigm.	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	115	99.1%	1	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	116
1	105	95.5%	5	4.5%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	110
2	130	89.7%	15	10.3%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	145
3	98	66.7%	41	27.9%	8	5.4%	0	0.0%	-	-	147
4	64	43.5%	66	44.9%	16	10.9%	1	0.7%	-	-	147
5	39	27.1%	58	40.3%	43	29.9%	4	2.8%	-	-	144
6	34	22.5%	44	29.1%	52	34.4%	21	13.9%	-	-	151

Tab. 19

C-HART

Hyperpigm.	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	102	97.1%	3	2.9%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	105
1	105	94.6%	5	4.5%	1	0.9%	0	0.0%	-	-	111
2	106	84.1%	15	11.9%	5	4.0%	0	0.0%	-	-	126
3	86	66.2%	33	25.4%	10	7.7%	1	0.8%	-	-	130
4	56	43.1%	48	36.9%	21	16.2%	5	3.8%	-	-	130
5	34	25.0%	63	46.3%	31	22.8%	8	5.9%	-	-	136
6	29	19.9%	44	30.1%	59	40.4%	14	9.6%	-	-	146

Tab. 20

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

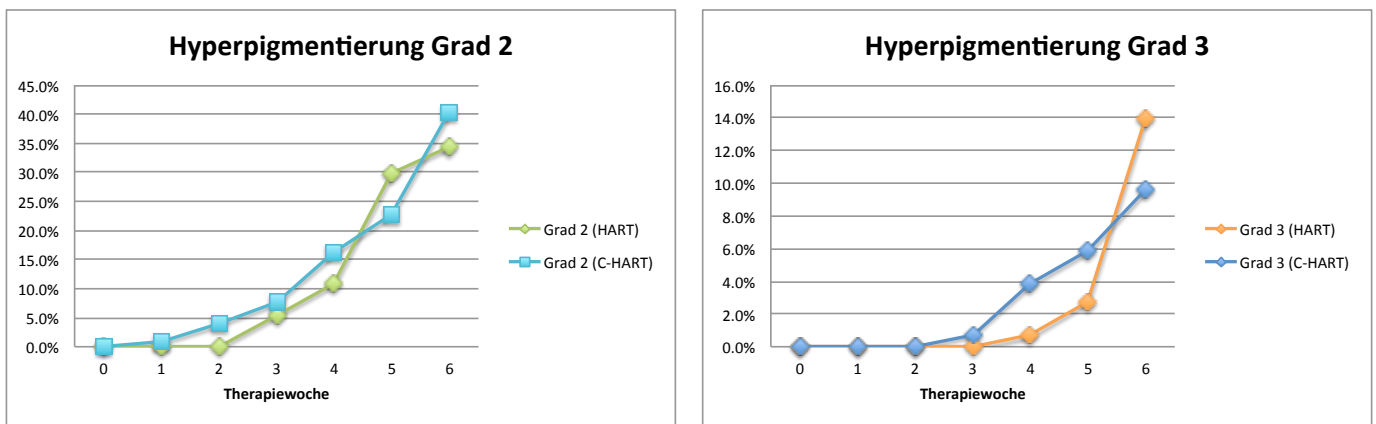


Abb. 13, 14

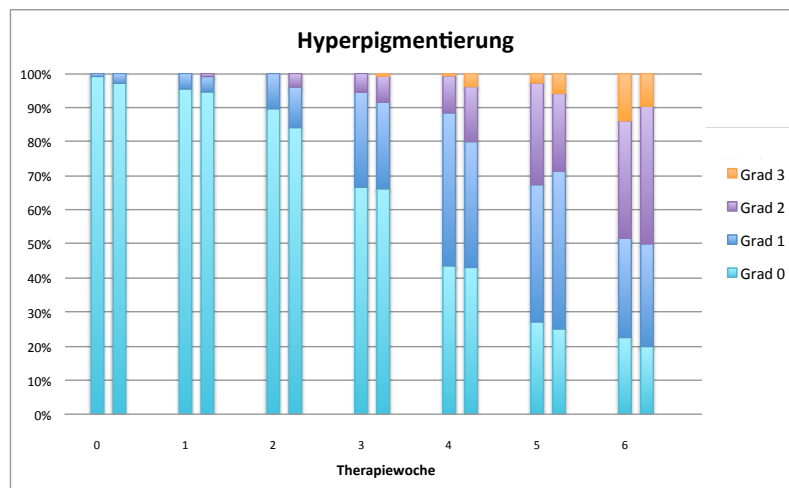


Abb. 15

Mathematische Statistik / Signifikanztests

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an starken akuten Hyperpigmentierungen (Grad 3) zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (9.5% vs. 14.0%;  $p = 0.193$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen (Oropharynx, Hypopharynx, Mundhöhle) zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Hyperpigmentierungen ( $p = 0.696$ ) resp. Grad 3 Hyperpigmentierungen ( $p = 0.538$ ).

5.1.1.4 Mucositis

Scoring der Toxizität

Nach CTCAE 4.0 werden entzündliche Schleimhautreaktionen nach Lokalisation separiert behandelt, wobei hier die orale Mucositis aufgeführt ist (die separat definierten Toxizitäten der pharyngealen und laryngealen Mucositis sind in der Klassifikation sehr ähnlich). Definiert wird die Mucositis dabei als Schleimhautentzündung an der jeweiligen Lokalisation.<sup>46</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Mucositis	Keine	Grad I (Erythem) <sup>69</sup>	Grad II (fleckige pseudomembranöse Reaktion; Flecken überwiegend $\leq 1.5$ cm im Durchmesser und nicht konfluierend) <sup>69</sup>	Grad III (konfluierende pseudomembranöse Reaktion; Flecken überwiegend $> 1.5$ cm im Durchmesser) <sup>69</sup>	Grad IV (Nekrose oder tiefe Ulzeration; evtl. Blutung ohne auslösendes Trauma oder Schürfung) <sup>69</sup>

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Orale Mucositis	Keine	Asymptomatisch oder milde Beschwerden; Intervention nicht indiziert	Mäßige Schmerzen; orale Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt; modifizierte Diät indiziert	Starke Schmerzen; Beeinträchtigung der oralen Nahrungsaufnahme	Lebensgefährdende Folgen; Intervention dringend indiziert

Tab. 21, 22

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Mucositis (HART vs. C-HART)											
HART	3	1.7%	5	2.8%	36	20.1%	131	73.2%	4	2.2%	179
C-HART	4	2.4%	6	3.6%	47	27.8%	110	65.1%	2	1.2%	169
Mucositis (HART + C-HART)											
Oropharynx	7	3.3%	4	1.9%	42	19.7%	155	72.8%	5	2.3%	213
Hypopharynx	0	0.0%	4	3.8%	37	35.2%	63	60.0%	1	1.0%	105
Mundhöhle	0	0.0%	3	10.0%	4	13.3%	23	76.7%	0	0.0%	30

Tab. 23

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

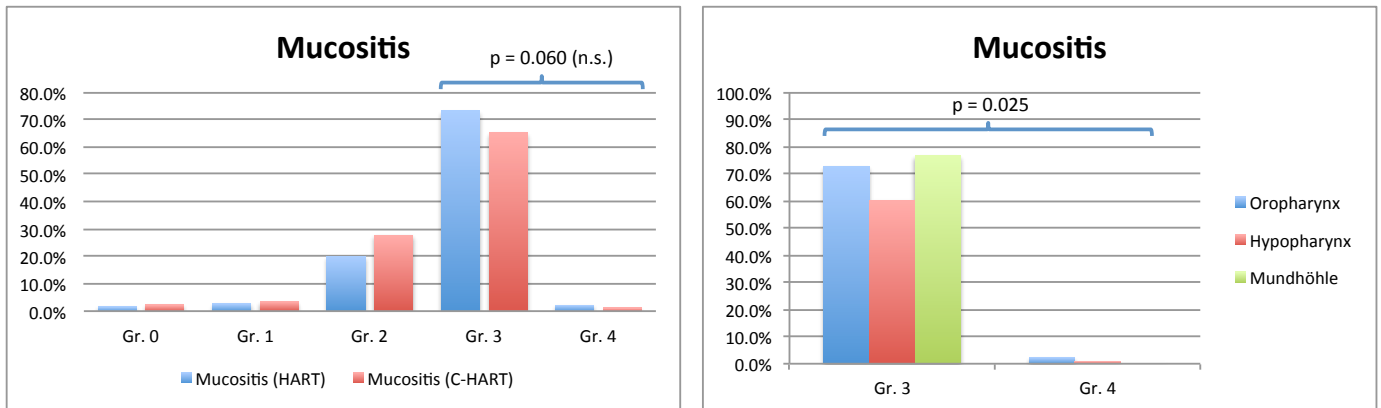


Abb. 16, 17

Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Mucositis	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	110	94.8%	5	4.3%	0	0.0%	1	0.9%	0	0.0%	116
1	80	72.7%	26	23.6%	4	3.6%	0	0.0%	0	0.0%	110
2	37	25.5%	77	53.1%	24	16.6%	7	4.8%	0	0.0%	145
3	11	7.5%	48	32.7%	64	43.5%	24	16.3%	0	0.0%	147
4	7	4.8%	24	16.3%	68	46.3%	47	32.0%	1	0.7%	147
5	1	0.7%	11	7.6%	48	33.3%	81	56.3%	3	2.1%	144
6	2	1.3%	10	6.6%	24	15.9%	114	75.5%	1	0.7%	151

Tab. 24

C-HART

Mucositis	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	98	93.3%	6	5.7%	1	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	105
1	74	66.7%	34	30.6%	3	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	111
2	30	23.8%	53	42.1%	30	23.8%	13	10.3%	0	0.0%	126
3	10	7.7%	42	32.3%	47	36.2%	31	23.8%	0	0.0%	130
4	4	3.1%	32	24.6%	49	37.7%	43	33.1%	2	1.5%	130
5	3	2.2%	17	12.5%	52	38.2%	62	45.6%	2	1.5%	136
6	3	2.1%	5	3.4%	52	35.6%	86	58.9%	0	0.0%	146

Tab. 25

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

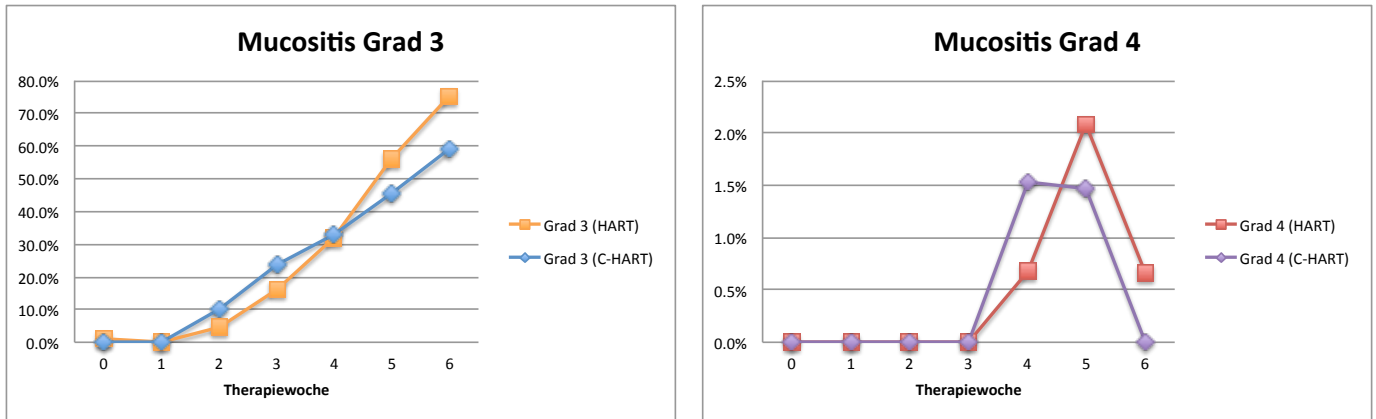


Abb. 18, 19

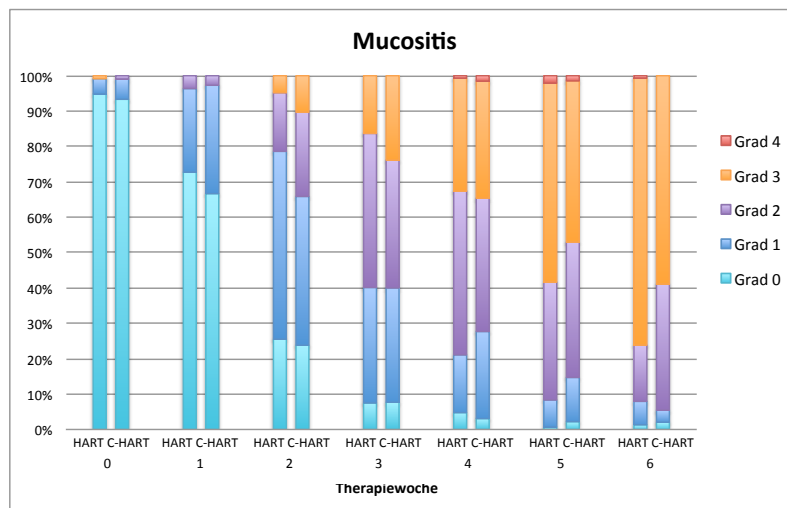


Abb. 20

Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade zeigte sich ein deutlicher, jedoch knapp nicht signifikanter Trend zu einer geringeren Rate an schweren akuten Mucositiden (Grad 3-4) in der C-HART Gruppe gegenüber der HART Gruppe (66.3% vs. 75.4%;  $p = 0.060$ ;  $\chi^2$ -Test). Beim Vergleich der nach Tumorlokalisierung separierten Toxizitätsraten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (C-HART vs. HART; Oropharynx:  $p = 0.122$ ; Hypopharynx:  $p = 0.849$ ; Mundhöhle: nicht verwertbar).

Zwischen den Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 3-4 Mucositiden ( $p = 0.025$ ). Die Resultate inkl. paarweise und nach Studienarm separierte Untersuchungen sind Tab. 26 zu entnehmen (Erläuterung und Interpretation siehe Kapitel 6.2).

Mucositis Gr. 3-4 (χ <sup>2</sup> -Test)	HART + C-HART	HART	C-HART
Oro vs. Hypo vs. Mundh.	<i>p</i> = 0.025	<i>p</i> = 0.006	n.s.
Oro vs. Hypo	Oro > Hypo (75.1% vs. 61.0%; <i>p</i> = 0.009)	Oro > Hypo (79.5% vs. 61.8%; <i>p</i> = 0.015)	n.s.
Oro vs. Mundh.	n.s.	n.v.	n.s.
Hypo vs. Mundh.	n.s.	n.v.	n.s.

Abkürzungen: Oro = Oropharynx, Hypo = Hypopharynx, Mundh. = Mundhöhle; n.s. = nicht signifikant, n.v. = nicht verwertbar.

Tab. 26

### 5.1.1.5 Xerostomie (akut)

#### Scoring der Toxizität

Die Xerostomie wurde in der ARO 95-06 Studie in der Akut- wie auch in der Spätphase der Behandlung dokumentiert, wobei zur Referenz die Klassifikationen nach CTCAE 4.0 (akut) und RTOG/EORTC (spät) aufgeführt sind. Nach CTCAE 4.0 wird die Xerostomie (Mundtrockenheit) dabei definiert als Störung durch reduzierten Speichelfluss in der Mundhöhle.<sup>46</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Xerostomie	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Xerostomie	Keine	Beschwerden (z.B. Trockenheit oder eingedickter Speichel) ohne signifikante Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme; unstimulierter Speichelfluss >0.2 ml/min	Mäßige Beschwerden; Auswirkungen auf die orale Nahrungsaufnahme (z.B. große Trinkmenge; Diät beschränkt auf pürierte Kost und/oder weiche, feuchte Nahrungsmittel); unstimulierter Speichelfluss 0.1 – 0.2 ml/min	Unfähigkeit zur adäquaten oralen Ernährung; Sondenernährung oder totale parenterale Ernährung indiziert; unstimulierter Speichelfluss <0.1 ml/min	-

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Speicheldrüsen	Keine Veränderung	Leichte Mundtrockenheit; guter Speichelfluss auf Stimulation	Mäßige Mundtrockenheit; schwacher Speichelfluss auf Stimulation	Komplette Mundtrockenheit; kein Speichelfluss auf Stimulation	Fibrose

Tab. 27, 28, 29

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Xerostomie (HART vs. C-HART)											
HART	29	16.2%	44	24.6%	87	48.6%	19	10.6%	-	-	179
C-HART	27	16.0%	43	25.4%	80	47.3%	19	11.2%	-	-	169
Xerostomie (HART + C-HART)											
Oropharynx	35	16.4%	56	26.3%	94	44.1%	28	13.1%	-	-	213
Hypopharynx	16	15.2%	25	23.8%	55	52.4%	9	8.6%	-	-	105
Mundhöhle	5	16.7%	6	20.0%	18	60.0%	1	3.3%	-	-	30

Tab. 30



Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

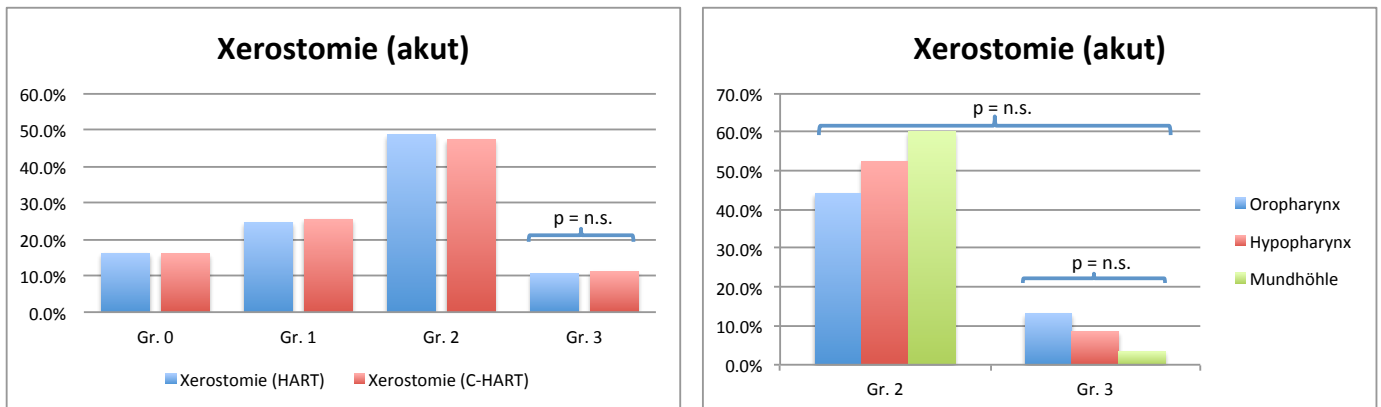


Abb. 21, 22

Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Xerostomie	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	111	95.7%	5	4.3%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	116
1	86	78.2%	22	20.0%	2	1.8%	0	0.0%	-	-	110
2	79	54.5%	56	38.6%	10	6.9%	0	0.0%	-	-	145
3	60	40.8%	59	40.1%	27	18.4%	1	0.7%	-	-	147
4	38	25.9%	60	40.8%	45	30.6%	4	2.7%	-	-	147
5	35	24.3%	51	35.4%	51	35.4%	7	4.9%	-	-	144
6	32	21.2%	31	20.5%	71	47.0%	17	11.3%	-	-	151

Tab. 31

C-HART

Xerostomie	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt											
0	102	97.1%	2	1.9%	1	1.0%	0	0.0%	-	-	105
1	81	73.0%	28	25.2%	2	1.8%	0	0.0%	-	-	111
2	68	54.0%	49	38.9%	7	5.6%	2	1.6%	-	-	126
3	54	41.5%	51	39.2%	24	18.5%	1	0.8%	-	-	130
4	32	24.6%	61	46.9%	32	24.6%	5	3.8%	-	-	130
5	20	14.7%	64	47.1%	45	33.1%	7	5.1%	-	-	136
6	23	15.8%	42	28.8%	69	47.3%	12	8.2%	-	-	146

Tab. 32

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

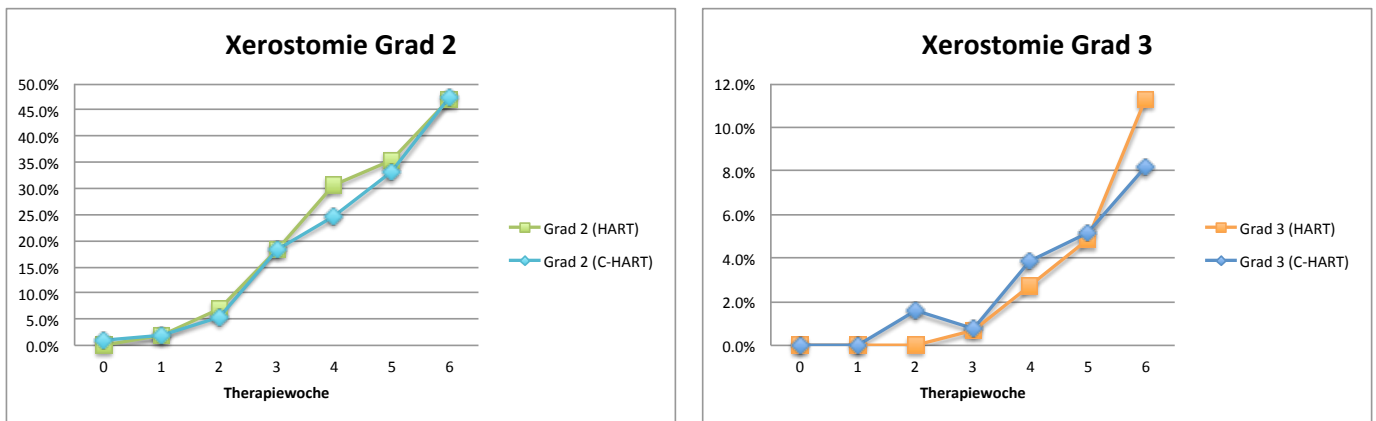


Abb. 23, 24

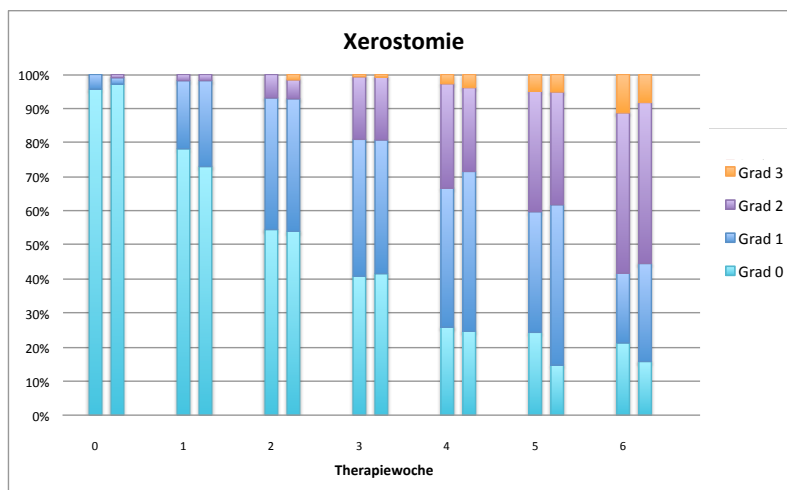


Abb. 25

Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an beobachteten schweren akuten Xerostomien (Grad 3) zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (11.2% vs. 10.6%;  $p = 0.851$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Xerostomien ( $p = 0.720$ ) resp. Grad 3 Xerostomien ( $p = 0.178$ ).

**5.1.1.6 Dysphagie (akut)**

Scoring der Toxizität

Die Dysphagie wurde in der ARO 95-06 Studie sowohl in der akuten wie auch in der späten Therapiephase dokumentiert, wobei unterschiedliche Skalen für die Gradierung der Toxizität

verwendet wurden (s.u.). Nach CTCAE 4.0 wird die Dysphagie dabei definiert als Störung mit erschwertem Schluckvorgang.<sup>46</sup> Die RTOG / EORTC Skala für späte Morbiditäten nach Strahlentherapie behandelt die Dysphagie namentlich primär in Bezug auf den Ösophagus, wobei die Gradierung für Dysphagien generell bzw. mit pharyngealer Ursache ebenso anwendbar ist.<sup>68</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Dysphagie (akute Reaktion)	Keine	Leicht	Breiige Kost	Flüssige Kost	Flüssige Kost kaum möglich
Dysphagie (späte Reaktion)	Keine	Leicht	Mäßig	Dilatation erforderlich	Verschluss; PEG erforderlich

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Dysphagie	Keine	Symptomatisch mit noch unveränderter Nahrungsaufnahme (reguläre Diät)	Symptomatisch mit Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme / des Schluckens	Schwere Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme / des Schluckens; Sondenernährung, totale parenterale Ernährung oder Hospitalisation indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend indiziert

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Ösophagus	Keine Veränderung	Milde Fibrose; leichte Schwierigkeiten beim Schlucken fester Nahrung; keine Schluckschmerzen	Unfähigkeit, feste Nahrung normal aufzunehmen; Zuführung von halbfester Nahrung; Dilatation evtl. indiziert	Schwere Fibrose; nur Aufnahme von Flüssigkeiten noch möglich; evtl. Schluckschmerzen; Dilatation indiziert	Nekrose / Perforation; Fistelbildung

Tab. 33, 34, 35

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Dysphagie (HART vs. C-HART)											
HART	1	0.6%	13	7.3%	35	19.6%	65	36.3%	65	36.3%	179
C-HART	2	1.2%	7	4.1%	40	23.7%	71	42.0%	49	29.0%	169
Dysphagie (HART + C-HART)											
Oropharynx	2	0.9%	8	3.8%	45	21.1%	85	39.9%	73	34.3%	213
Hypopharynx	1	1.0%	10	9.5%	20	19.0%	39	37.1%	35	33.3%	105
Mundhöhle	0	0.0%	2	6.7%	10	33.3%	12	40.0%	6	20.0%	30

Tab. 36

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

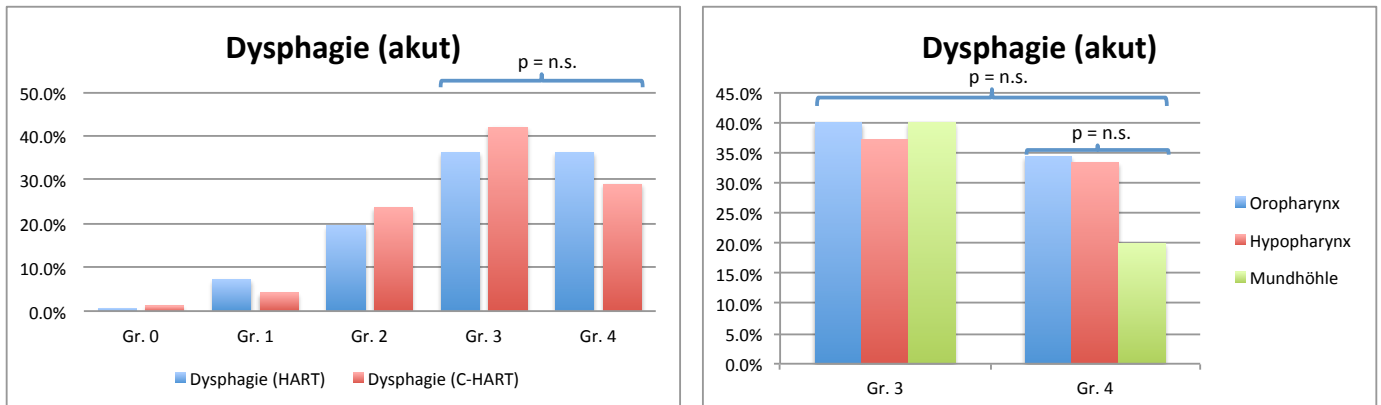


Abb. 26, 27

Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Dysphagie	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt 0	72	62.1%	29	25.0%	13	11.2%	2	1.7%	0	0.0%	116
1	52	47.3%	37	33.6%	14	12.7%	5	4.5%	2	1.8%	110
2	26	17.9%	63	43.4%	45	31.0%	8	5.5%	3	2.1%	145
3	5	3.4%	47	32.0%	57	38.8%	30	20.4%	8	5.4%	147
4	2	1.4%	26	17.7%	59	40.1%	41	27.9%	19	12.9%	147
5	2	1.4%	14	9.7%	41	28.5%	50	34.7%	37	25.7%	144
6	3	2.0%	10	6.6%	32	21.2%	55	36.4%	51	33.8%	151

Tab. 37

C-HART

Dysphagie	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Zeitpunkt 0	66	62.9%	15	14.3%	17	16.2%	7	6.7%	0	0.0%	105
1	61	55.0%	26	23.4%	13	11.7%	11	9.9%	0	0.0%	111
2	21	16.7%	48	38.1%	36	28.6%	19	15.1%	2	1.6%	126
3	8	6.2%	32	24.6%	44	33.8%	39	30.0%	7	5.4%	130
4	4	3.1%	24	18.5%	43	33.1%	42	32.3%	17	13.1%	130
5	3	2.2%	19	14.0%	42	30.9%	45	33.1%	27	19.9%	136
6	1	0.7%	8	5.5%	41	28.1%	60	41.1%	36	24.7%	146

Tab. 38

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

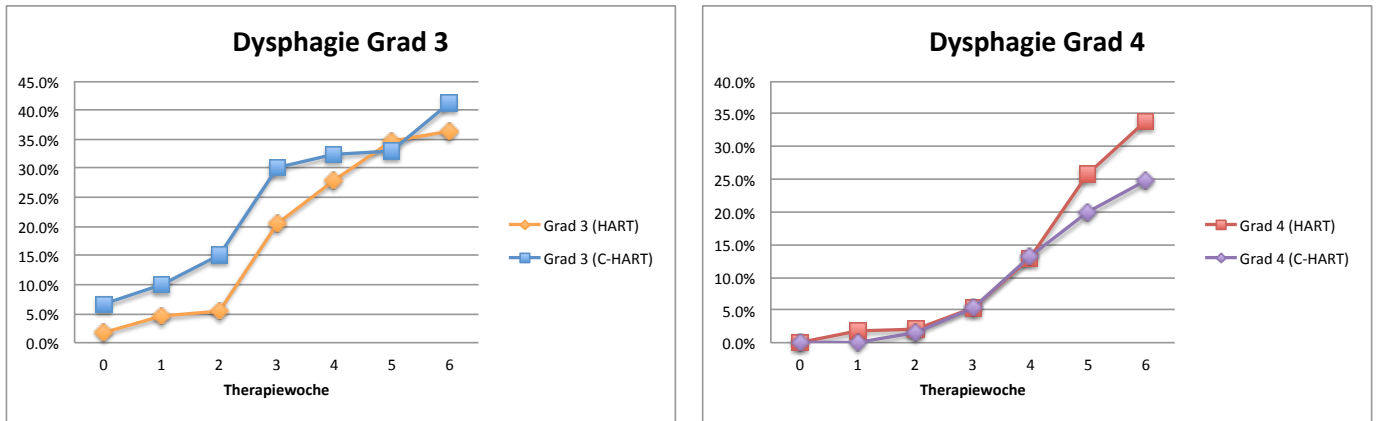


Abb. 28, 29

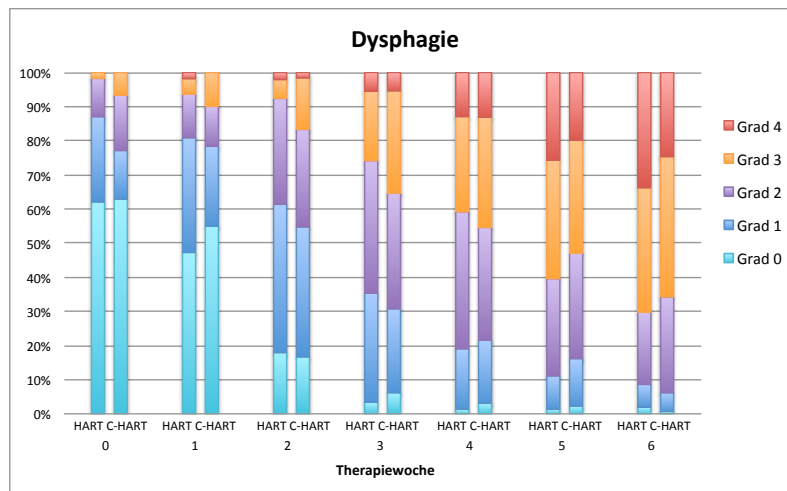


Abb. 30

Mathematische Statistik / Signifikanztest

Es wurde kein signifikanter Unterschied an maximalen akuten Dysphagien (Grad 3-4) zwischen C-HART und HART festgestellt (71.0% vs. 72.6%;  $p = 0.737$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 3-4 Dysphagien ( $p = 0.253$ ) resp. Grad 4 Dysphagien ( $p = 0.293$ ).

**5.1.1.7 Dysgeusie (akut)**

Scoring der Toxizität

Die Dysgeusie wurde in der ARO 95-06 Studie in der akuten und späten Therapiephase dokumentiert. Nach CTCAE 4.0 wird die Dysgeusie definiert als pathologische Sinnes-

wahrnehmung beim Schmecken von Speisen, wobei dies auch mit einer Abnahme des Geruchssinns zusammenhängen kann.<sup>46</sup> Die Dysgeusie wird in der RTOG / EORTC Skala für späte Morbiditäten nicht separat aufgeführt, weshalb hier die Kategorie der sonstigen Toxizitäten aufgeführt ist.<sup>68</sup> Sowohl nach CTCAE 4.0 wie auch in der Skala, welche in der ARO 95-06 Studie angewendet wurde, wird die Dysgeusie lediglich von Grad 0 bis Grad 2 klassifiziert.

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Dysgeusie	Keine	Partiell	Komplett	-	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Dysgeusie	Keine	Beeinträchtiger Geschmacks-sinn; Diät unverändert	Beeinträchtiger Geschmackssinn mit Änderungen der Diät (z.B. orale Nahrungsergänzung / Supplemente); übelriechender resp. unangenehmer Geschmack; Geschmacksverlust	-	-

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Sonstige Strahlenreaktionen	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich oder invalidisierend

Tab. 39, 40, 41

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Dysgeusie (HART vs. C-HART)											
HART	24	13.4%	71	39.7%	84	46.9%	-	-	-	-	179
C-HART	28	16.6%	73	43.2%	68	40.2%	-	-	-	-	169
Dysgeusie (HART + C-HART)											
Oropharynx	34	16.0%	92	43.2%	87	40.8%	-	-	-	-	213
Hypopharynx	14	13.3%	41	39.0%	50	47.6%	-	-	-	-	105
Mundhöhle	4	13.3%	11	36.7%	15	50.0%	-	-	-	-	30

Tab. 42

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

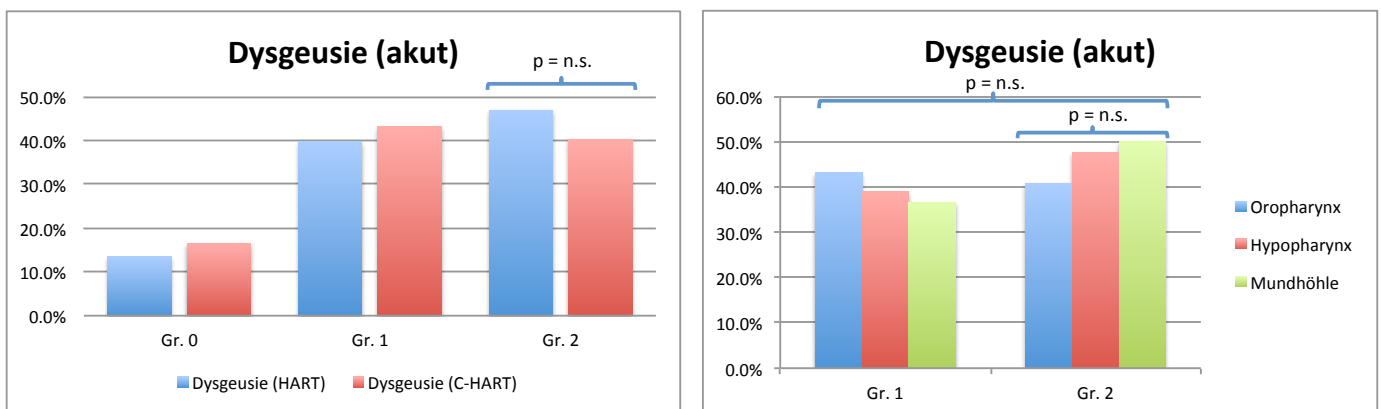


Abb. 31, 32

Tabelle: Zeitlicher Verlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

HART

Dysgeusie		Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
Zeitpunkt												
0	110	94.8%	5	4.3%	1	0.9%	-	-	-	-	-	116
1	95	86.4%	14	12.7%	1	0.9%	-	-	-	-	-	110
2	91	62.8%	48	33.1%	6	4.1%	-	-	-	-	-	145
3	57	38.8%	74	50.3%	16	10.9%	-	-	-	-	-	147
4	38	25.9%	78	53.1%	31	21.1%	-	-	-	-	-	147
5	25	17.4%	75	52.1%	44	30.6%	-	-	-	-	-	144
6	23	15.2%	61	40.4%	67	44.4%	-	-	-	-	-	151

Tab. 43

C-HART

Dysgeusie		Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
Zeitpunkt												
0	101	96.2%	4	3.8%	0	0.0%	-	-	-	-	-	105
1	95	85.6%	14	12.6%	2	1.8%	-	-	-	-	-	111
2	82	65.1%	37	29.4%	7	5.6%	-	-	-	-	-	126
3	52	40.0%	64	49.2%	14	10.8%	-	-	-	-	-	130
4	32	24.6%	71	54.6%	27	20.8%	-	-	-	-	-	130
5	26	19.1%	72	52.9%	38	27.9%	-	-	-	-	-	136
6	23	15.8%	66	45.2%	57	39.0%	-	-	-	-	-	146

Tab. 44

Grafik: Zeitverlauf der Toxizität während der Therapie (HART vs. C-HART)

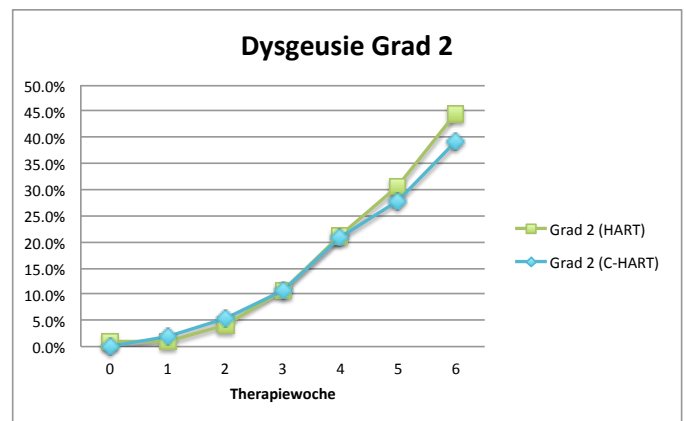
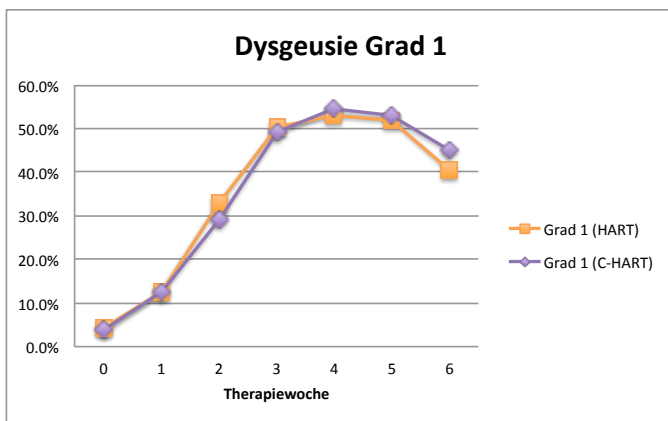


Abb. 33, 34

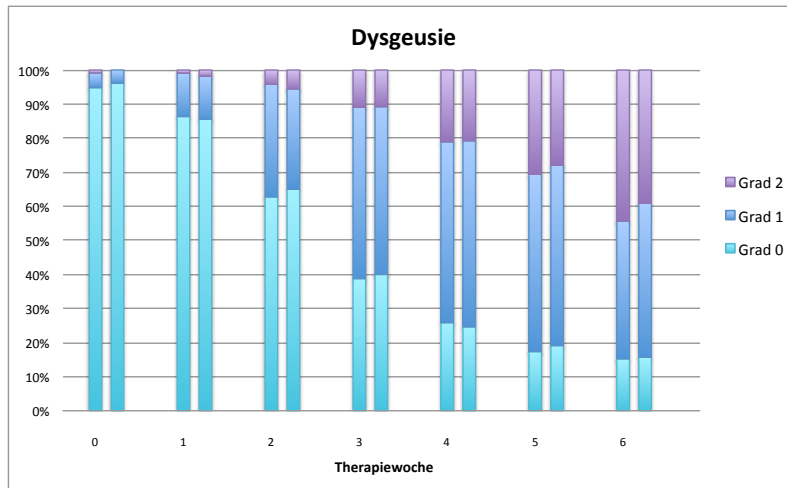


Abb. 35

### Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an schweren akuten Dysgeusien (Grad 2) zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (40.2% vs. 46.9%;  $p = 0.208$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 1-2 Dysgeusien ( $p = 0.799$ ) resp. Grad 2 Dysgeusien ( $p = 0.397$ ).

## 5.1.2 Späte Reaktionen

### 5.1.2.1 Hautfibrose

#### Scoring der Toxizität

Die in der ARO 95-06 Studie unter dem Begriff der Hautfibrose dokumentierte Reaktion wird nach CTCAE 4.0 separiert als Fibrose des oberflächlichen und tiefen Bindegewebes klassifiziert, wobei die Skala jedoch bei beiden Entitäten identisch ist. Die Toxizität wird dabei definiert als Störung durch fibrotische Degeneration der oberflächlichen oder tiefen Weichteile.<sup>46</sup> Die Skala nach CTCAE 4.0 bezieht sich auch auf großflächigere (systemische) Fibrosen und unterscheidet sich entsprechend von der arbiträren Skala, welche in der ARO 95-06 Studie verwendet wurde.

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Hautfibrose	Keine	Milde Fibrose, Reduktion des subkutanen Fettgewebes	Mäßige Fibrose	Schwere, plattenartige Fibrose	Nekrose



CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Hautfibrose	Keine	Leichte Induration / Fibrose; Haut kann parallel zur Ebene verschoben und senkrecht zur Haut angehoben (gezwickt) werden	Mäßige Induration / Fibrose; Haut kann parallel zur Ebene verschoben, aber nicht senkrecht zur Haut angehoben (gezwickt) werden; Einschränkung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Induration / Fibrose; Haut kann weder parallel zur Ebene verschoben noch angehoben werden; Einschränkung der Beweglichkeit von Gelenken oder Körperöffnungen (z.B. Mund, Anus); Einschränkung von basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung)	Generalisierte Fibrose; assoziiert mit Zeichen oder Symptomen der eingeschränkten Atmung oder Nahrungsaufnahme

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Subkutanes Gewebe	Keine Veränderung	Milde Induration / Fibrose, Reduktion des subkutanen Fettgewebes	Mäßige Fibrose, jedoch asymptomatisch; leichte Kontraktur; weniger als 10% Kontraktur der betroffenen Fläche in gerader Messung	Schwere Induration und Verlust des subkutanen Fettgewebes; Kontraktur von mehr als 10% der betroffenen Fläche in gerader Messung	Nekrose

Tab. 45, 46, 47

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
<b>Hautfibrose (HART vs. C-HART)</b>											
HART	24	15.0%	52	32.5%	61	38.1%	20	12.5%	3	1.9%	160
C-HART	28	17.0%	43	26.1%	63	38.2%	30	18.2%	1	0.6%	165
<b>Hautfibrose (HART + C-HART)</b>											
Oropharynx	29	15.1%	59	30.7%	75	39.1%	27	14.1%	2	1.0%	192
Hypopharynx	13	12.5%	26	25.0%	43	41.3%	20	19.2%	2	1.9%	104
Mundhöhle	10	34.5%	10	34.5%	6	20.7%	3	10.3%	0	0.0%	29

Tab. 48

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) nach Tumorlokalisation

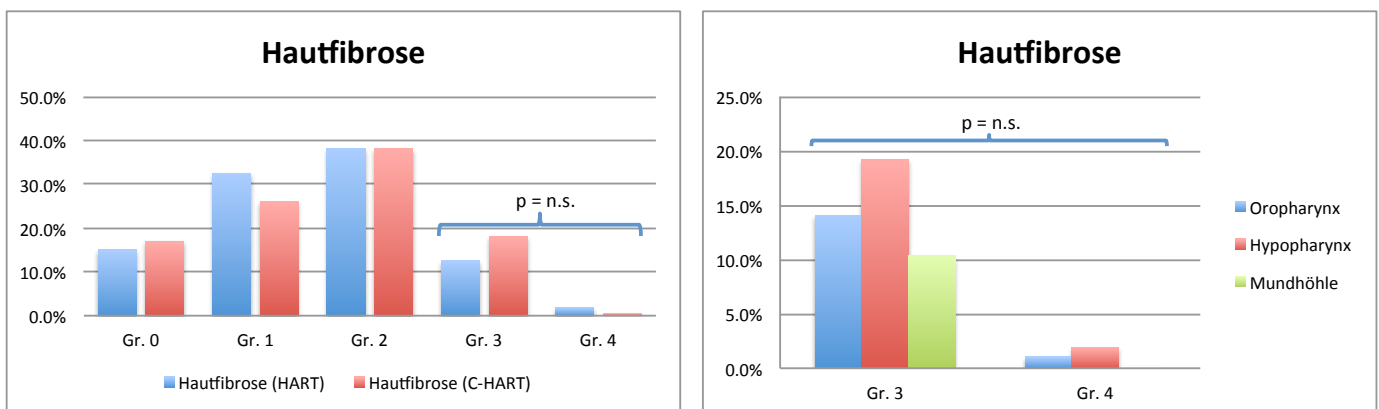


Abb. 36, 37

Grafik: Kumulative Inzidenzen (Hautfibrose Grad 3 oder 4)

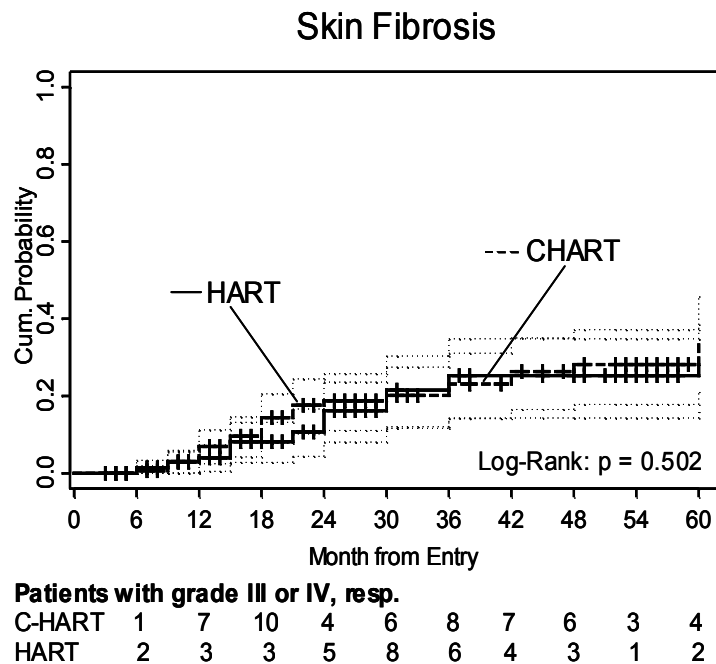


Abb. 38

(Quelle: Prof. Dr. Volker Budach)

Mathematische Statistik / Signifikanztests

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Rate an schweren Hautfibrosen (Grad 3-4) zwischen C-HART und HART festgestellt (18.8% vs. 14.4%; p = 0.285;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen (Oropharynx, Hypopharynx, Mundhöhle) zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 3-4 Hautfibrosen (p = 0.261).

**5.1.2.2 Hyperpigmentierung (spät)**

Scoring: siehe Kapitel 5.1.1.3

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Hyperpigm. (HART vs. C-HART)											
HART	11	6.9%	68	42.5%	59	36.9%	22	13.8%	-	-	160
C-HART	9	5.5%	73	44.2%	69	41.8%	14	8.5%	-	-	165
Hyperpigm. (HART + C-HART)											
Oropharynx	14	7.3%	75	39.1%	82	42.7%	21	10.9%	-	-	192
Hypopharynx	4	3.8%	54	51.4%	35	33.3%	12	11.4%	-	-	105
Mundhöhle	2	7.1%	12	42.9%	11	39.3%	3	10.7%	-	-	28

Tab. 49

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

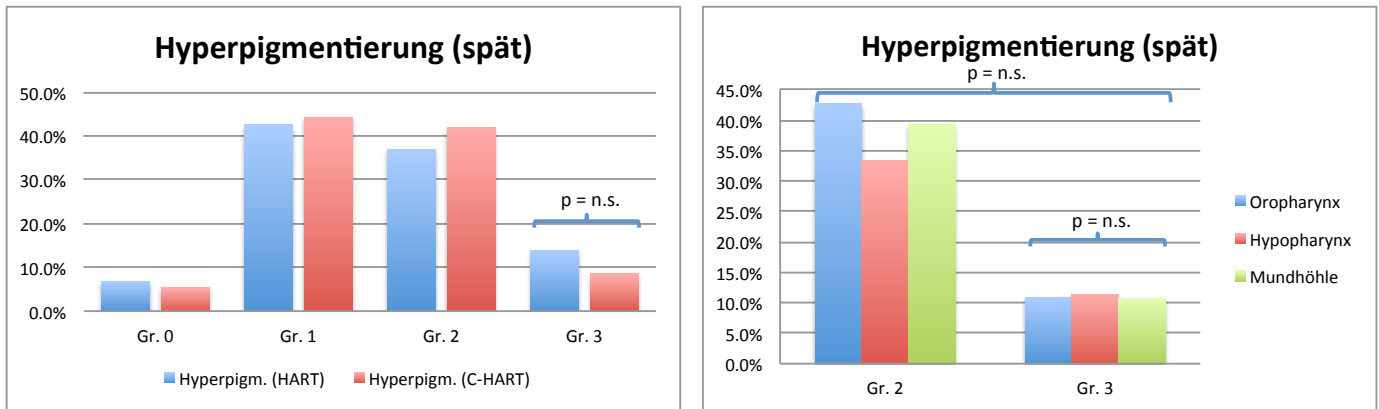


Abb. 39, 40

Mathematische Statistik / Signifikanztests

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an schweren Hyperpigmentierungen (Grad 3) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (8.5% vs. 13.8%;  $p = 0.131$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Hyperpigmentierungen ( $p = 0.342$ ) resp. Grad 3 Hyperpigmentierungen ( $p = 0.990$ ).

**5.1.2.3 Lymphödem**

Scoring der Toxizität

Ein Lymphödem wird nach CTCAE 4.0 definiert als exzessive Flüssigkeitsansammlung im betroffenen Gewebe mit resultierender Schwellung.<sup>46</sup> In der RTOG / EORTC Skala existiert keine Entität, welche das Lymphödem spezifisch erfasst, so dass hier die allgemeine Kategorie für sonstige Nebenwirkungen (engl. Radiation – Other) aufgeführt ist.

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Lymphödem	Keines	Gering	Mäßig	Stark	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Lymphödem	Keines	Spurenhafte Schwellung oder schwache Verfärbung	Deutliche Verfärbung; lederartige Hauttextur; Papillomatose; Einschränkung von erweiterten / instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Beschwerden; Einschränkung von grundlegenden / basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (körperliche Selbstversorgung)	-

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Sonstige Strahlenreaktionen	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich oder invalidisierend

Tab. 50, 51, 52

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Lymphödem (HART vs. C-HART)											
HART	37	23.3%	67	42.1%	43	27.0%	12	7.5%	-	-	159
C-HART	40	24.1%	66	39.8%	53	31.9%	7	4.2%	-	-	166
Lymphödem (HART + C-HART)											
Oropharynx	47	24.4%	77	39.9%	61	31.6%	8	4.1%	-	-	193
Hypopharynx	18	17.3%	47	45.2%	29	27.9%	10	9.6%	-	-	104
Mundhöhle	12	42.9%	9	32.1%	6	21.4%	1	3.6%	-	-	28

Tab. 53

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

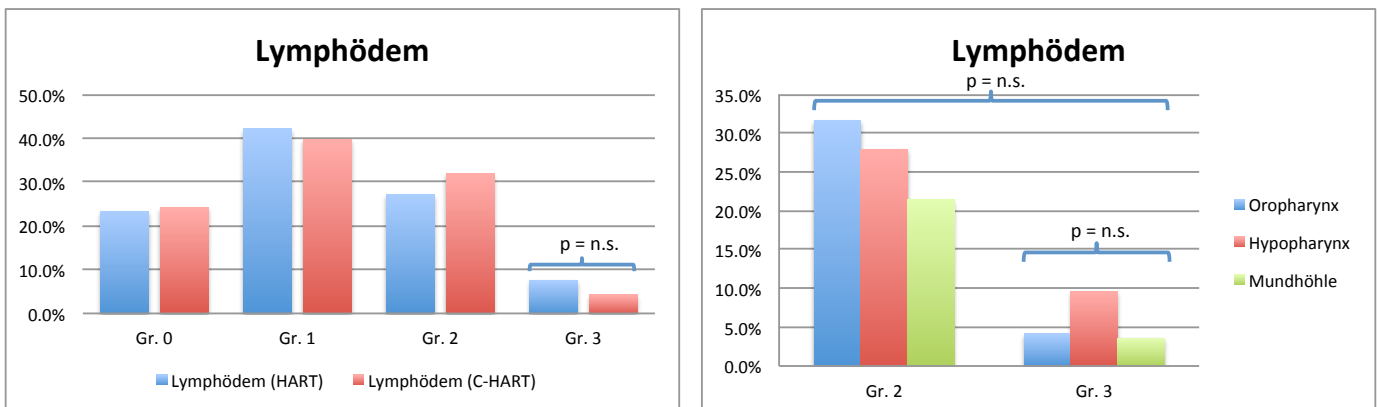


Abb. 41, 42

Mathematische Statistik / Signifikanztests

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an beobachteten schweren Lymphödemen (Grad 3) zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (4.2% vs. 7.5%;  $p = 0.201$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen (Oropharynx, Hypopharynx, Mundhöhle) zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Lymphödemen ( $p = 0.464$ ) resp. Grad 3 Lymphödemen ( $p = 0.138$ ).

### 5.1.2.4 Teleangiektasie

#### Scoring der Toxizität

Nach CTCAE 4.0 ist die Teleangiektasie definiert als lokale Dilatation kleiner Gefäße mit resultierender rötlicher Verfärbung von Haut oder Schleimhäuten.<sup>46</sup> In der RTOG / EORTC Skala für späte Morbiditäten nach Strahlentherapie kann die Teleangiektasie in die Klasse der Hautnebenwirkungen oder alternativ in die unspezifischen, sonstigen Strahlenfolgen (engl. Radiation – Other) eingeordnet werden.<sup>68</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Teleangiektasie	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Teleangiektasie	Keine	Teleangiektasien auf weniger als 10% der Körperoberfläche	Teleangiektasien auf über 10% der Körperoberfläche; assoziiert mit psychosozialen Folgen	-	-

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Haut	Keine Veränderung	Leichte Atrophie; Pigmentierungsstörung; teilweiser Haarverlust	Fleckige Atrophie; mäßige Teleangiektasie; totaler Haarverlust	Deutliche Atrophie; schwere Teleangiektasie	Ulzeration
Sonstige Strahlenreaktionen	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich oder invalidisierend

Tab. 54, 55, 56

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Teleangiekt. (HART vs. C-HART)											
HART	89	56.0%	51	32.1%	16	10.1%	3	1.9%	-	-	159
C-HART	88	53.3%	55	33.3%	18	10.9%	4	2.4%	-	-	165
Teleangiekt. (HART + C-HART)											
Oropharynx	102	52.8%	66	34.2%	20	10.4%	5	2.6%	-	-	193
Hypopharynx	53	52.0%	33	32.4%	14	13.7%	2	2.0%	-	-	102
Mundhöhle	22	75.9%	7	24.1%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	29

Tab. 57

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

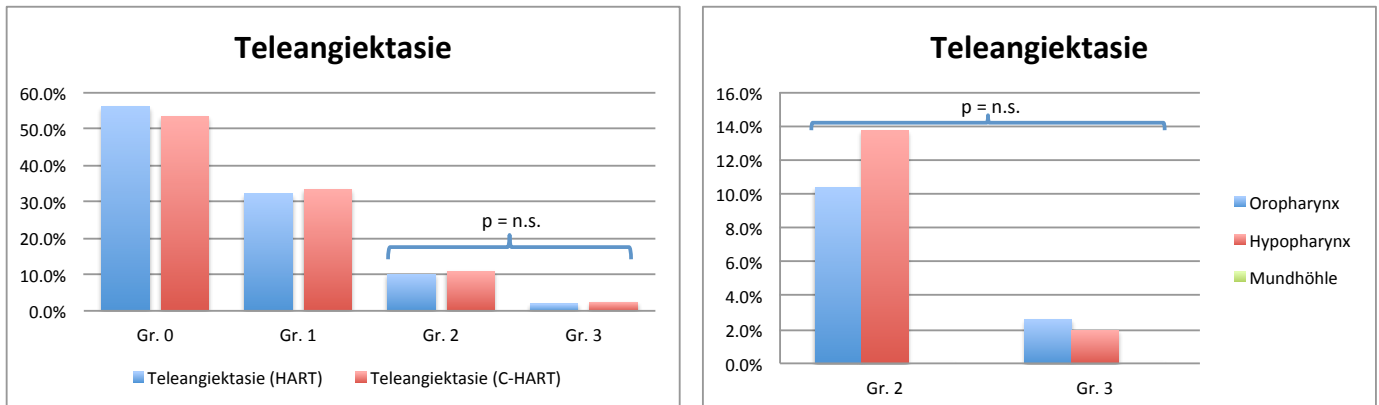


Abb. 43, 44

Mathematische Statistik / Signifikanztests

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Rate an mäßigen und schweren Teleangiektasien (Grad 2-3) zwischen C-HART und HART festgestellt (13.3% vs. 11.9%;  $p = 0.708$ ;  $\chi^2$ -Test). Der isolierte Vergleich der schweren Teleangiektasien (Grad 3) war aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht verwertbar.

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Teleangiektasien ( $p = 0.079$ ).

**5.1.2.5 Schleimhautnekrose**

Scoring der Toxizität

In der RTOG / EORTC Skala für späte Morbiditäten nach Strahlentherapie werden Schleimhautnebenwirkungen unter einem gemeinsamen Punkt zusammengefasst (CTCAE 4.0: vrgl. Mucositis, Kapitel 5.1.1.4). Alternativ kann die allgemeine Kategorie der sonstigen Nebenwirkungen zur Klassifikation der Schleimhautnekrose verwendet werden.<sup>68</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Schleimhautnekrose	Keine	Gering	Mäßig	Stark	-

Tab. 58

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Schleimhaut	Keine Veränderung	Leichte Atrophie und Trockenheit	Mäßige Atrophie und Teleangiektasie; wenig Schleim	Deutliche Atrophie mit kompletter Trockenheit der Schleimhaut, schwere Teleangiektasie	Ulzeration

Sonstige Strahlenreaktionen	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich oder invalidisierend
-----------------------------	-------	--------	-------	--------	---------------------------------------

Tab. 59

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Schleimhautnekr. (HART vs. C-HART)											
HART	119	75.8%	11	7.0%	15	9.6%	12	7.6%	-	-	157
C-HART	131	78.9%	9	5.4%	16	9.6%	10	6.0%	-	-	166
Schleimhautnekr. (HART + C-HART)											
Oropharynx	146	76.0%	7	3.6%	23	12.0%	16	8.3%	-	-	192
Hypopharynx	80	77.7%	11	10.7%	7	6.8%	5	4.9%	-	-	103
Mundhöhle	24	85.7%	2	7.1%	1	3.6%	1	3.6%	-	-	28

Tab. 60

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

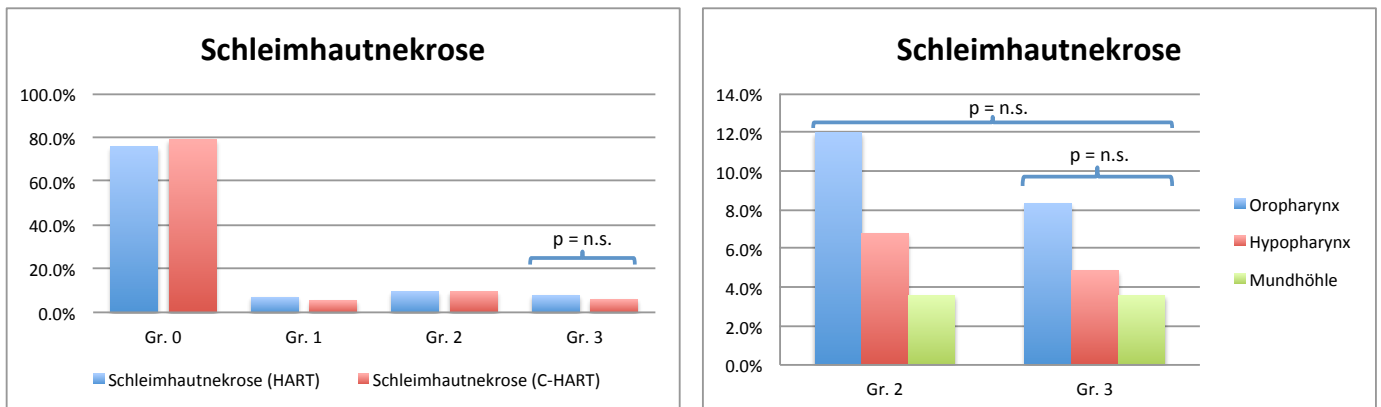


Abb. 45, 46

### Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an schweren Schleimhautnekrosen (Grad 3) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (6.0% vs. 7.6%;  $p = 0.564$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Schleimhautnekrosen ( $p = 0.061$ ) resp. Grad 3 Schleimhautnekrosen ( $p = 0.410$ ).

#### 5.1.2.6 Xerostomie (spät)

Scoring: siehe Kapitel 5.1.1.5

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Xerostomie (HART vs. C-HART)											
HART	7	4.3%	21	12.9%	93	57.1%	42	25.8%	-	-	163
C-HART	4	2.4%	16	9.7%	97	58.8%	48	29.1%	-	-	165
Xerostomie (HART + C-HART)											
Oropharynx	3	1.5%	16	8.2%	112	57.7%	63	32.5%	-	-	194
Hypopharynx	5	4.8%	13	12.4%	63	60.0%	24	22.9%	-	-	105
Mundhöhle	3	10.3%	8	27.6%	15	51.7%	3	10.3%	-	-	29

Tab. 61

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

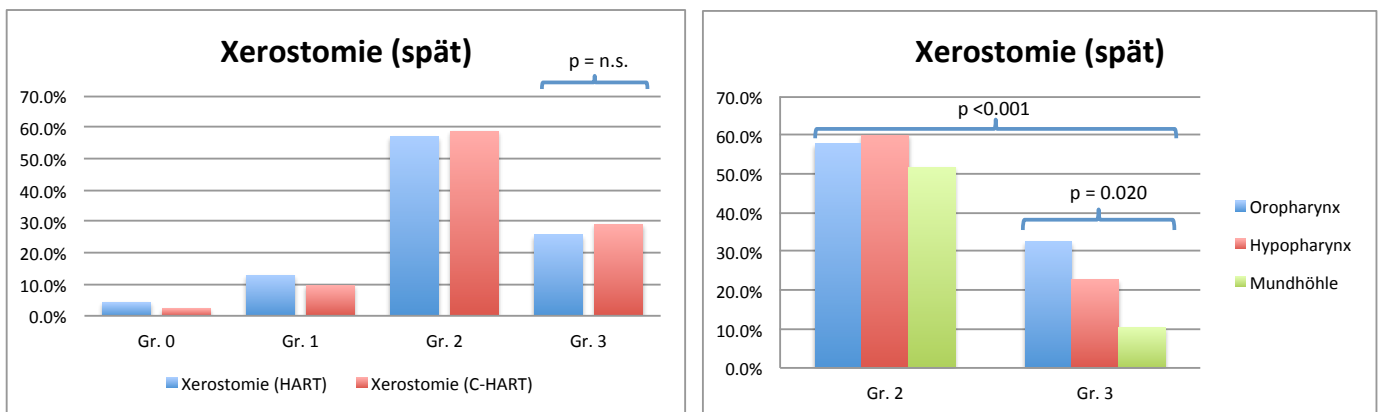


Abb. 47, 48

Grafik: Kumulative Inzidenzen (Xerostomien Grad 3)

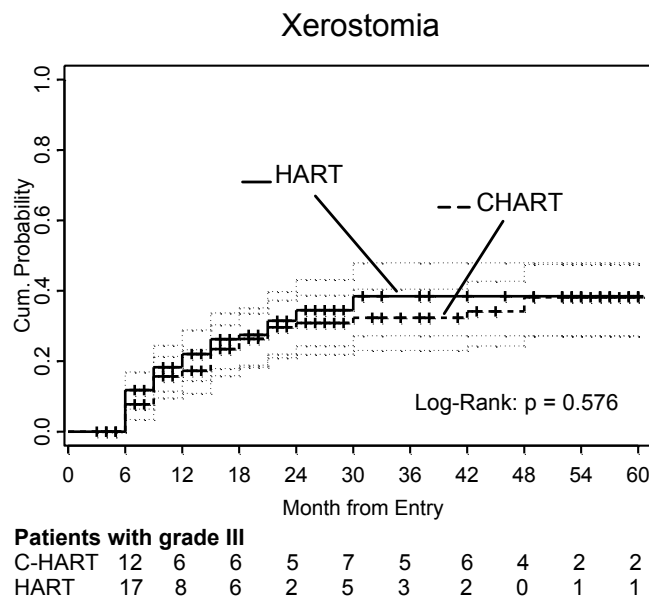


Abb. 49

(Quelle: Prof. Dr. Volker Budach)



Mathematische Statistik / Signifikanztest

Es wurde kein signifikanter Unterschied an beobachteten schweren Xerostomien (Grad 3) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (29.1% vs. 25.8%;  $p = 0.500$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ein signifikanter Unterschied sowohl im Auftreten von Grad 2-3 Xerostomien ( $p < 0.001$ ) als auch Grad 3 Xerostomien ( $p = 0.020$ ). Die Resultate inkl. paarweise und nach Studienarm separierte Untersuchungen sind Tab. 62 zu entnehmen (Erläuterung und Interpretation siehe Kapitel 6.2).

Späte Xerostomie Gr. 2-3 ( $\chi^2$ -Test)			
	HART + C-HART	HART	C-HART
Oro vs. Hypo vs. Mundh.	$p < 0.001$	$p = 0.039$	$p = 0.003$
Oro vs. Hypo	n.s.	n.s.	n.s.
Oro vs. Mundh.	n.v.	n.v.	n.v.
Hypo vs. Mundh.	<i>Hypo &gt; Mundh. (82.9% vs. 62.1%; <math>p = 0.016</math>)</i>	n.v.	n.v.
Späte Xerostomie Gr. 3 ( $\chi^2$ -Test)			
	HART + C-HART	HART	C-HART
Oro vs. Hypo vs. Mundh.	$p = 0.020$	n.s.	n.s.
Oro vs. Hypo	n.s.	n.s.	n.s.
Oro vs. Mundh.	<i>Oro &gt; Mundh. (32.5% vs. 10.3%; <math>p = 0.015</math>)</i>	n.v.	n.s.
Hypo vs. Mundh.	n.s.	n.v.	n.v.

Abkürzungen: Oro = Oropharynx, Hypo = Hypopharynx, Mundh. = Mundhöhle; n.s. = nicht signifikant, n.v. = nicht verwertbar.

Tab. 62

**5.1.2.7 Dysphagie (spät)**

Scoring: siehe Kapitel 5.1.1.6

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Dysphagie (HART vs. C-HART)											
HART	8	4.9%	20	12.3%	51	31.3%	39	23.9%	45	27.6%	163
C-HART	9	5.5%	26	15.8%	45	27.3%	52	31.5%	33	20.0%	165
Dysphagie (HART + C-HART)											
Oropharynx	10	5.1%	25	12.8%	57	29.2%	55	28.2%	48	24.6%	195
Hypopharynx	6	5.7%	16	15.2%	32	30.5%	26	24.8%	25	23.8%	105
Mundhöhle	1	3.6%	5	17.9%	7	25.0%	10	35.7%	5	17.9%	28

Tab. 63

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

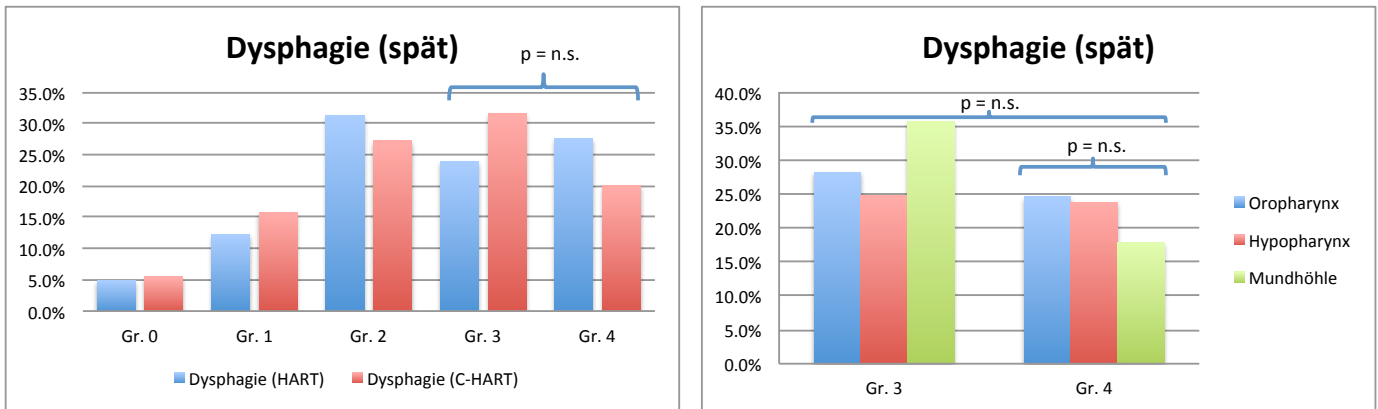


Abb. 50, 51

Grafik: Kumulative Inzidenzen (Dysphagie Grad 3 oder 4)

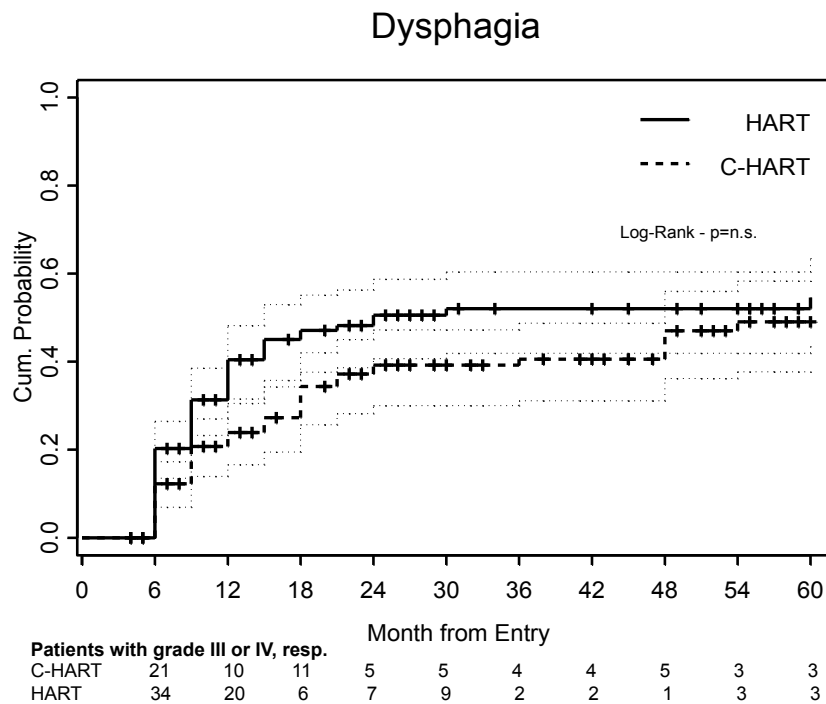


Abb. 52

(Quelle: Prof. Dr. Volker Budach)

### Mathematische Statistik / Signifikanztest

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied an schweren Dysphagien (Grad 3-4) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (51.5% vs. 51.5%;  $p = 0.997$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 3-4 Dysphagien ( $p = 0.762$ ) resp. Grad 4 Dysphagien ( $p = 0.735$ ).

### 5.1.2.8 Dysgeusie (spät)

Scoring: siehe Kapitel 5.1.1.7

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Dysgeusie (HART vs. C-HART)											
HART	13	8.0%	74	45.7%	75	46.3%	-	-	-	-	162
C-HART	14	8.4%	83	50.0%	69	41.6%	-	-	-	-	166
Dysgeusie (HART + C-HART)											
Oropharynx	11	5.6%	92	47.2%	90	46.2%	-	-	-	-	195
Hypopharynx	11	10.6%	53	51.0%	40	38.5%	-	-	-	-	104
Mundhöhle	5	17.2%	12	41.4%	12	41.4%	-	-	-	-	29

Tab. 64

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

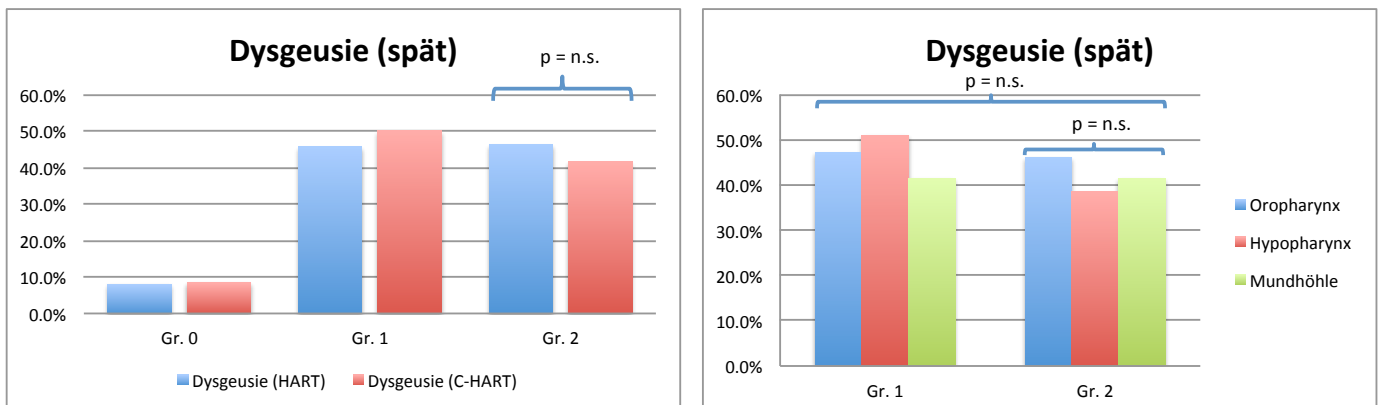


Abb. 53, 54

### Mathematische Statistik / Signifikanztest

Es wurde kein signifikanter Unterschied an schweren Dysgeusien (Grad 2) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (41.6% vs. 46.3%;  $p = 0.388$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 1-2 Dysgeusien ( $p = 0.061$ ) resp. Grad 2 Dysgeusien ( $p = 0.337$ ).

5.1.2.9 Trismus

Scoring der Toxizität

Nach CTCAE 4.0 wird der Trismus (Kieferklemme) definiert als Störung mit Unfähigkeit zur vollständigen Mundöffnung durch Bewegungseinschränkung der Kaumuskulatur. In der RTOG / EORTC Skala existiert keine den Trismus spezifisch mitumfassende Kategorie, so dass hier die allgemeine Kategorie für sonstige Strahlenreaktionen (engl. Radiation – Other) aufgeführt ist.

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Trismus	Nicht vorhanden	Gering	Mäßig	Stark	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Trismus	Nicht vorhanden	Bewegungseinschränkung ohne Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme	Bewegungseinschränkung erfordert kleine Bissen, weiche oder pürierte Kost	Bewegungseinschränkung mit Unfähigkeit zur adäquaten oralen Ernährung oder Hydrierung	-

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Sonstige Strahlenreaktionen	Keine	Leicht	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich oder invalidisierend

Tab. 65, 66, 67

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Trismus (HART vs. C-HART)											
HART	82	51.3%	42	26.3%	27	16.9%	9	5.6%	-	-	160
C-HART	82	49.4%	47	28.3%	31	18.7%	6	3.6%	-	-	166
Trismus (HART + C-HART)											
Oropharynx	85	44.0%	54	28.0%	44	22.8%	10	5.2%	-	-	193
Hypopharynx	59	56.7%	32	30.8%	10	9.6%	3	2.9%	-	-	104
Mundhöhle	20	69.0%	3	10.3%	4	13.8%	2	6.9%	-	-	29

Tab. 68

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

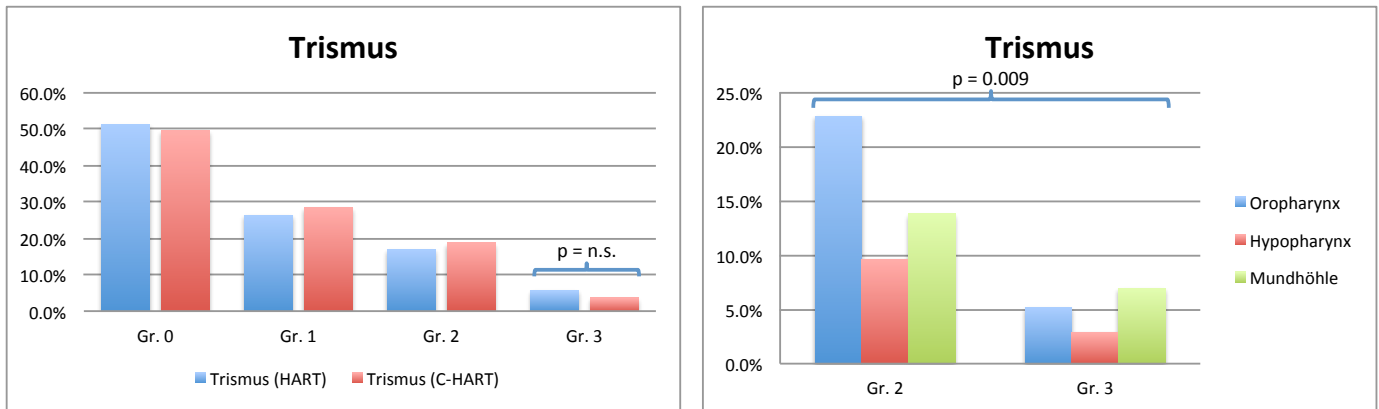


Abb. 55, 56

Mathematische Statistik / Signifikanztests

Beim Vergleich der maximalen Toxizitätsgrade wurde kein signifikanter Unterschied im Auftreten von schwerem Trismus (Grad 3) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (3.6% vs. 5.6%;  $p = 0.386$ ;  $\chi^2$ -Test).

Zwischen den behandelten Tumorlokalisationen zeigte sich im auf die kumulierte Gesamtpopulation an Patienten angewandten  $\chi^2$ -Test ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad 2-3 Trismus ( $p = 0.009$ ). Die Resultate inkl. paarweise und nach Studienarm separierte Untersuchungen sind Tab. 69 zu entnehmen (Erläuterung und Interpretation siehe Kapitel 6.2).

Trismus Gr. 2-3 ( $\chi^2$ -Test)	HART + C-HART	HART	C-HART
Oro vs. Hypo vs. Mundh.	$p = 0.009$	n.s.	$p = 0.002$
Oro vs. Hypo	Oro > Hypo (28.0% vs. 12.5%; $p = 0.002$ )	n.s.	Oro > Hypo (31.9% vs. 8.0%; $p = 0.001$ )
Oro vs. Mundh.	n.s.	n.v.	n.s.
Hypo vs. Mundh.	n.v.	n.v.	n.v.

Abkürzungen: Oro = Oropharynx, Hypo = Hypopharynx, Mundh. = Mundhöhle; n.s. = nicht signifikant, n.v. = nicht verwertbar.

Tab. 69

**5.1.2.10 (Transiente) Plexopathie**

Scoring der Toxizität

Die in der ARO 95-06 Studie dokumentierte Plexopathie ist innerhalb der RTOG/EORTC Skala nicht eigenständig klassifiziert. Nach CTCAE 4.0 besteht die brachiale Plexopathie als eigene Entität, wobei diese als Störung des Plexus brachialis mit regionaler Parästhesie, Schmerzen und Muskelschwäche sowie Bewegungseinschränkungen in Arm oder Hand definiert ist.<sup>46</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
(Transiente) Plexopathie	Keine	Parästhesie, verminderte Reflexe	Schwere Parästhesie, Parese 1° (Bewegung gegen leichten Widerstand) bis 2° (Bewegung gegen Schwerkraft) <sup>70</sup>	Intolerable Parästhesie, Parese 3° (Bewegung bei aufgehobener Schwerkraft) - 4° (Muskelkontraktion ohne Bewegung) <sup>70</sup>	Paralyse

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Brachiale Plexopathie	Keine	Asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Befunde; Intervention nicht indiziert	Mäßige Symptome; Einschränkung von erweiterten / instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Symptome; Einschränkung von grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung)	-

Tab. 70, 71

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Plexopathie (HART vs. C-HART)											
HART	152	96.2%	5	3.2%	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	158
C-HART	161	97.0%	5	3.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	166
Plexopathie (HART + C-HART)											
Oropharynx	185	96.4%	6	3.1%	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	192
Hypopharynx	99	96.1%	4	3.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	103
Mundhöhle	29	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	29

Tab. 72

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

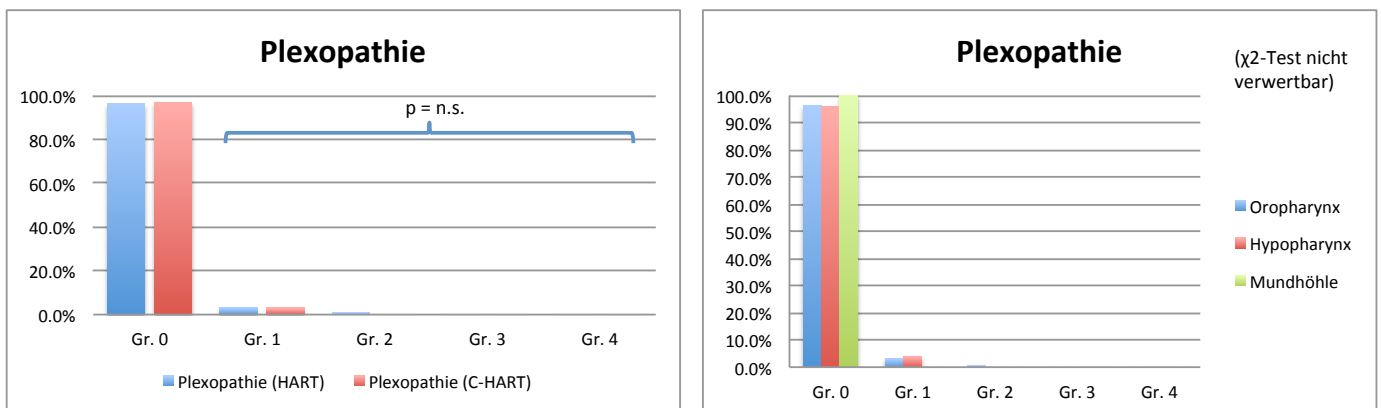


Abb. 57, 58

### Mathematische Statistik / Signifikanztests

Es wurde kein signifikanter Unterschied an beobachteten Plexopathien (Grad 1-4) zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (3.0% vs. 3.8%;  $p = 0.696$ ;  $\chi^2$ -Test).

Aufgrund der sehr geringen Rate an beobachteten (transienten) Plexopathien entfällt der nach Tumorlokalisation separierte Signifikanztest (der  $\chi^2$ -Test für Plexopathien Grad 1-4 ist aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht verwertbar).

### 5.1.2.11 Myelopathie

#### Scoring der Toxizität

In der ARO 95-06 Studie wurden spinale Toxizitäten in einer einfachen Skala mit Einteilung von Grad 0 bis 2 dokumentiert, wobei Grad 1 das (transiente) Lhermitte Syndrom und Grad 2 - weniger detailliert resp. differenziert als in den modernen Klassifikationen nach CTCAE 4.0 und RTOG/EORTC - alle darüber hinausgehenden Beschwerden repräsentiert. Die CTCAE 4.0 Skala spricht von einer Myelitis definiert als Entzündung des Rückenmarks mit Symptomen wie Paresen, Parästhesien, Hypästhesien, Schmerzen oder Inkontinenz.<sup>46</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Myelopathie	Keine	(Transientes) Lhermitte Syndrom	Myelitis	-	-

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Myelitis	Keine	Asymptomatisch; leichte klinische Zeichen (z.B. Babinski Reflex oder Lhermitte Syndrom)	Mäßige Schwäche oder Hypästhesie; Einschränkung von erweiterten / instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Deutliche Schwäche oder Hypästhesie; Einschränkung von basalen / grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung)	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend indiziert

RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Rückenmark	Keine Veränderung	Leichtes Lhermitte Syndrom	Schweres Lhermitte Syndrom	Objektive neurologische Befunde auf oder unter der behandelten Rückenmarksebene	Mono-/Para-/Quadriplegie

Tab. 73, 74, 75

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Myelopathie (HART vs. C-HART)											
HART	150	96.2%	3	1.9%	3	1.9%	-	-	-	-	156
C-HART	160	96.4%	6	3.6%	0	0.0%	-	-	-	-	166
Myelopathie (HART + C-HART)											
Oropharynx	182	95.3%	7	3.7%	2	1.0%	-	-	-	-	191
Hypopharynx	100	97.1%	2	1.9%	1	1.0%	-	-	-	-	103
Mundhöhle	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	-	-	-	-	28

Tab. 76

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

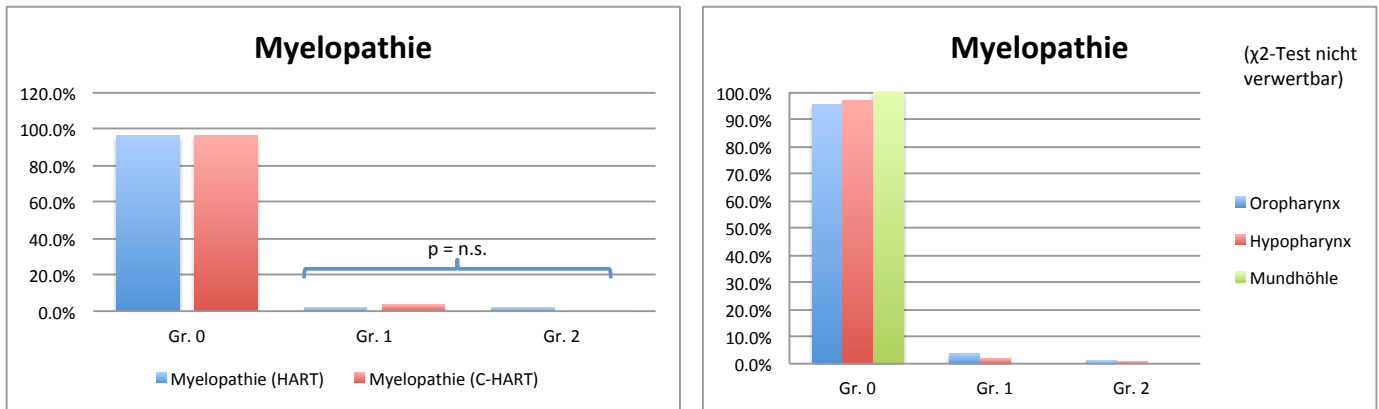


Abb. 59, 60

### Mathematische Statistik / Signifikanztests

Es wurde kein signifikanter Unterschied an beobachteten Myelopathien (Grad 1-2) als Spättoxizität zwischen der C-HART Gruppe und der HART Gruppe festgestellt (3.6% vs. 3.8%;  $p = 0.913$ ;  $\chi^2$ -Test).

Aufgrund der sehr geringen Rate an beobachteten Myelopathien entfällt der nach Tumorlokalisation separierte Signifikanztest (der  $\chi^2$ -Test für Grad 1-2 resp. Grad 2 Myelopathien ist aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht verwertbar).

### 5.1.2.12 Osteoradionekrose

#### Scoring der Toxizität

Die Osteoradionekrose wurde in der ARO 95-06 Studie als Spättoxizität dokumentiert und in einer Skala von 0 bis 4 gradiert. Die in der CTCAE 4.0 Klassifikation zu findende Entität der Kieferosteonekrose ist dabei als nekrotischer Prozess in der Mandibula definiert.<sup>46</sup>

ARO 95-06	0	1	2	3	4
Osteoradionekrose	Keine	Periost sichtbar	Geringfügige Osteonekrose	Sequesterbildung	Fraktur

CTCAE 4.0	0	1	2	3	4
Kieferosteonekrose	Keine	Asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Befunde; Intervention nicht indiziert	Symptomatisch; medizinische Intervention indiziert (z.B. topische Substanzen); Einschränkung von erweiterten / instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Symptome; Einschränkung von grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung); elektive operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert



RTOG / EORTC	0	1	2	3	4
Knochen	Keine Veränderung	Asymptomatisch; keine Wachstumsretardierung; reduzierte Knochendichte	Mäßige Schmerzen oder Empfindlichkeit; Wachstumsretardierung; irreguläre Knochensklerose	Deutliche Schmerzen oder Empfindlichkeit; kompletter Unterbruch des Knochenwachstums; dichte Knochensklerose	Nekrose / Spontanfraktur

Tab. 77, 78, 79

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

	Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
<b>Osteoradionekr. (HART vs. C-HART)</b>												
HART	150	94.9%	1	0.6%	2	1.3%	0	0.0%	5	3.2%	158	
C-HART	154	93.9%	2	1.2%	2	1.2%	3	1.8%	3	1.8%	164	
<b>Osteoradionekr. (HART + C-HART)</b>												
Oropharynx	179	93.2%	2	1.0%	3	1.6%	2	1.0%	6	3.1%	192	
Hypopharynx	101	98.1%	1	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.0%	103	
Mundhöhle	24	88.9%	0	0.0%	1	3.7%	1	3.7%	1	3.7%	27	

Tab. 80

Grafik: Anteil Patienten nach max. Toxizität (HART vs. C-HART) und Tumorlokalisation

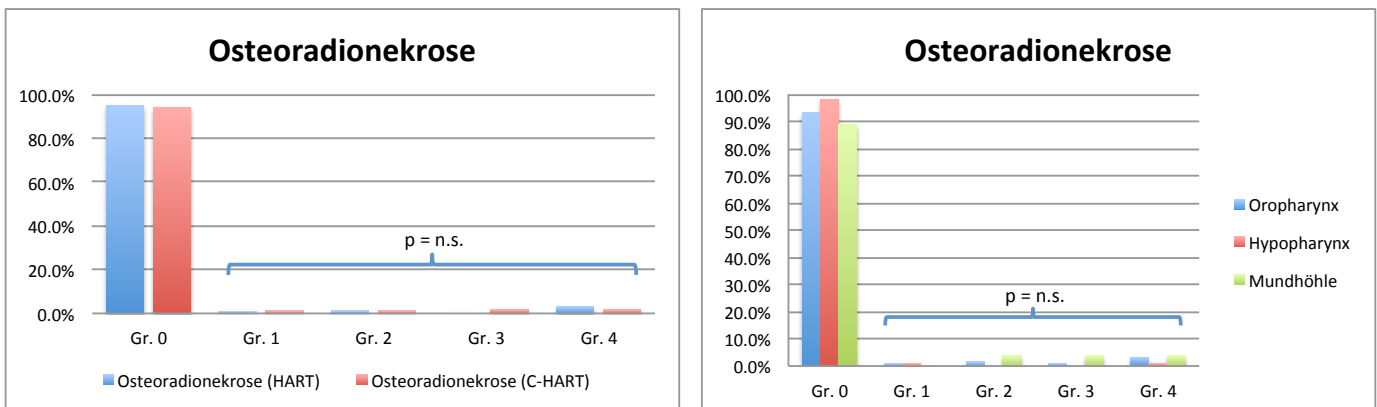


Abb. 61, 62

### Mathematische Statistik / Signifikanztests

Es wurde kein signifikanter Unterschied an beobachteten Osteoradionekrosen (Grad 1-4) zwischen C-HART und HART festgestellt (6.1% vs. 5.1%;  $p = 0.686$ ;  $\chi^2$ -Test).

Aufgrund der sehr geringen Zahl an beobachteten Osteoradionekrosen wurden auch in der nach Tumorlokalisation separierten Untersuchung alle Schweregrade (Grad 1-4) zusammengefasst betrachtet. Der auf die Gesamtpopulation angewandte  $\chi^2$ -Test zeigte dabei keinen Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen im Auftreten von Grad 1-4 Osteoradionekrosen ( $p = 0.097$ ).

### 5.1.3 Hämatologische Toxizitäten

Die hämatologischen Toxizitäten wurden nur in der C-HART Gruppe dokumentiert und dabei in vier Schweregrade eingeteilt.

ARO 95-06 / CTC 2.0 <sup>69</sup>	0	1	2	3	4
Leukopenie (x 10 <sup>9</sup> /l)	Keine	3.0 - < untere Normgrenze	2.0 - <3.0	1.0 - <2.0	<1.0
Thrombozytopenie (x 10 <sup>9</sup> /l)	Keine	75.0 - < untere Normgrenze	50.0 - <75.0	10.0 - <50.0	<10.0
Anämie (g/dl)	Keine	10.0 - < untere Normgrenze	8.0 - <10.0	6.5 - <8.0	<6.5

Tab. 81

Tabelle: Anteil Patienten nach max. Toxizität (C-HART)

	Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.
	Abs	%	Abs	%	
Leukopenie (C-HART)	9	8.5%	0	0.0%	106
Thrombozytopenie (C-HART)	2	1.9%	0	0.0%	106
Anämie (C-HART)	3	2.8%	0	0.0%	106

Tab. 82

### Mathematische Statistik / Signifikanztests

Die statistische Auswertung der (sehr geringen) Rate an hämatologischen Toxizitäten in der C-HART Gruppe beschränkte sich auf deren quantitative Erfassung, wobei hier die publizierten Daten direkt übernommen wurden. Es erfolgte keine weitere mathematisch-statistische Bearbeitung der Daten (der Vergleich HART vs. C-HART entfällt ebenso wie die Aufteilung der Toxizitäten nach Tumorlokalisation).

### 5.1.4 Sekundäre Neoplasien

In den Nachuntersuchungen zeigte sich bei einer Gesamtrate von 5.2% (n = 20) sekundären Neoplasien nach 5 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den kumulativen Inzidenzen für Zweitmalignome in den beiden Therapiearmen (log-rank Test, p = 0.114).<sup>66</sup>

## 5.2 Übersichtstabellen: maximale Reaktionen (HART vs. C-HART)

### 5.2.1 Akute Reaktionen

		Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.	HART vs. C-HART
		Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
Erythem	HART	8	4.5%	17	9.5%	71	39.7%	83	46.4%	-	-	179	Gr. 3: p = 0.004
	C-HART	6	3.6%	30	17.8%	80	47.3%	53	31.4%	-	-	169	
Epitheliolyse	HART	37	20.7%	34	19.0%	26	14.5%	60	33.5%	22	12.3%	179	Gr. 3-4: p = 0.003
	C-HART	40	23.7%	39	23.1%	39	23.1%	46	27.2%	5	3.0%	169	
Hyperpigment.	HART	42	23.5%	52	29.1%	60	33.5%	25	14.0%	-	-	179	Gr. 3: p = 0.193
	C-HART	34	20.1%	50	29.6%	69	40.8%	16	9.5%	-	-	169	
Mucositis	HART	3	1.7%	5	2.8%	36	20.1%	131	73.2%	4	2.2%	179	Gr. 3-4: p = 0.060
	C-HART	4	2.4%	6	3.6%	47	27.8%	110	65.1%	2	1.2%	169	
Dysphagie	HART	1	0.6%	13	7.3%	35	19.6%	65	36.3%	65	36.3%	179	Gr. 3-4: p = 0.737
	C-HART	2	1.2%	7	4.1%	40	23.7%	71	42.0%	49	29.0%	169	
Xerostomie	HART	29	16.2%	44	24.6%	87	48.6%	19	10.6%	-	-	179	Gr. 3: p = 0.851
	C-HART	27	16.0%	43	25.4%	80	47.3%	19	11.2%	-	-	169	
Dysgeusie	HART	24	13.4%	71	39.7%	84	46.9%	-	-	-	-	179	Gr. 2: p = 0.208
	C-HART	28	16.6%	73	43.2%	68	40.2%	-	-	-	-	169	

Tab. 83

### 5.2.2 Späte Reaktionen

		Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.	HART vs. C-HART
		Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
Xerostomie	HART	7	4.3%	21	12.9%	93	57.1%	42	25.8%	-	-	163	Gr. 3: p = 0.500
	C-HART	4	2.4%	16	9.7%	97	58.8%	48	29.1%	-	-	165	
Dysgeusie	HART	13	8.0%	74	45.7%	75	46.3%	-	-	-	-	162	Gr. 2: p = 0.388
	C-HART	14	8.4%	83	50.0%	69	41.6%	-	-	-	-	166	
Dysphagie	HART	8	4.9%	20	12.3%	51	31.3%	39	23.9%	45	27.6%	163	Gr. 3-4: p = 0.997
	C-HART	9	5.5%	26	15.8%	45	27.3%	52	31.5%	33	20.0%	165	
Teleangiectasie	HART	89	56.0%	51	32.1%	16	10.1%	3	1.9%	-	-	159	Gr. 2-3: p = 0.708
	C-HART	88	53.3%	55	33.3%	18	10.9%	4	2.4%	-	-	165	
Hautfibrose	HART	24	15.0%	52	32.5%	61	38.1%	20	12.5%	3	1.9%	160	Gr. 3-4: p = 0.285
	C-HART	28	17.0%	43	26.1%	63	38.2%	30	18.2%	1	0.6%	165	
Trismus	HART	82	51.3%	42	26.3%	27	16.9%	9	5.6%	-	-	160	Gr. 3: p = 0.386
	C-HART	82	49.4%	47	28.3%	31	18.7%	6	3.6%	-	-	166	
Plexopathie	HART	152	96.2%	5	3.2%	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	158	Gr. 1-4: p = 0.696
	C-HART	161	97.0%	5	3.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	166	
Osteoradionekr.	HART	150	94.9%	1	0.6%	2	1.3%	0	0.0%	5	3.2%	158	Gr. 1-4: p = 0.686
	C-HART	154	93.9%	2	1.2%	2	1.2%	3	1.8%	3	1.8%	164	
Hyperpigment.	HART	11	6.9%	68	42.5%	59	36.9%	22	13.8%	-	-	160	Gr. 3: p = 0.131
	C-HART	9	5.5%	73	44.2%	69	41.8%	14	8.5%	-	-	165	

(Fortsetzung nächste Seite)

		Gr. 0		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Total Pat.	HART vs. C-HART
		Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%		
Lymphödem	HART	37	23.3%	67	42.1%	43	27.0%	12	7.5%	-	-	159	Gr. 3: p = 0.201
	C-HART	40	24.1%	66	39.8%	53	31.9%	7	4.2%	-	-	166	
Schleimhautnekr.	HART	119	75.8%	11	7.0%	15	9.6%	12	7.6%	-	-	157	Gr. 3: p = 0.564
	C-HART	131	78.9%	9	5.4%	16	9.6%	10	6.0%	-	-	166	
Myelopathie	HART	150	96.2%	3	1.9%	3	1.9%	-	-	-	-	156	Gr. 1-2: p = 0.913
	C-HART	160	96.4%	6	3.6%	0	0.0%	-	-	-	-	166	

Tab. 84 (fortgesetzt von S. 72)

### 5.3 Nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner

Im Rahmen des multidisziplinären ASTRO/ASCO/AHNS Head and Neck Cancer Symposiums in Rancho Mirage (USA) 2007 wurden Daten einer nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten nach Brunner in einem zweifaktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Therapie, 2. Faktor (abhängig): Zeit) über die Akuttoxizitäten und Spätmorbiditäten aller Patienten im Zeitverlauf präsentiert, welche hier mit aufgeführt sind.<sup>72</sup> Die angegebenen p-Werte repräsentieren mögliche Unterschiede in den Zeitverläufen der jeweiligen Toxizitäten zwischen den beiden Therapien.

#### 5.3.1 Akute Reaktionen

	Erythem	Epitheliolyse	Hyperpig.	Mucositis	Dysphagie	Xerostomie	Dysgeusie
Brunner Analyse*	p = 0.30**	p = 0.24***	p = 0.30	p = 0.65	p = 0.82	p = 0.60	p = 0.98

Tab. 85

\* Nichtparametrische Varianzanalyse für wiederholte Messungen

\*\* isolierte Signifikanz am 5. und 6. Beobachtungszeitpunkt (Mann-Whitney-U-Test)

\*\*\* isolierte Signifikanz am 6. Beobachtungszeitpunkt (Mann-Whitney-U-Test)

#### 5.3.2 Späte Reaktionen

	Xerostomie	Dysgeusie	Dysphagie	Teleangiekt.	Hautfibrose	Trismus
Brunner Analyse*	p = 0.58**	p = 0.79	p = 0.24***	p = 0.43	p = 0.95	p = 0.82

	Plexopathie	Osteoradio- nekrose	Hyperpig.	Lymphödem	Schleimhaut- nekrose	Myelopathie
Brunner Analyse*	p = 0.29	p = 0.96	p = 0.74	p = 0.75	p = 0.26	p = 0.93

Tab. 86, 87

\* Nichtparametrische Varianzanalyse für wiederholte Messungen (Resultate nach 5 Jahren)

\*\* isolierte Signifikanz am 11. Beobachtungszeitpunkt (Mann-Whitney-U-Test)

\*\*\* isolierte Signifikanz am 2., 3., 5. und 9. Beobachtungszeitpunkt (Mann-Whitney-U-Test)

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussionsgrundlage

Die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren stellt weiterhin eine große Herausforderung für alle involvierten Fachdisziplinen dar. Trotz bedeutender therapeutischer Fortschritte bleibt die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von 30% – 60% mäßig, so dass weiterhin intensiv an verbesserten multimodalen Therapiekonzepten geforscht wird.<sup>2</sup> Neben der Optimierung der Gesamtprognose spielt dabei das Management hinsichtlich der Minimierung von therapieassoziierten Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten potentiell stark einschränken können, eine zentrale Rolle.<sup>20</sup>

In diesem Kontext ist die im Jahre 2005 publizierte ARO 95-06 Studie als wichtiger Beitrag zur Entwicklung verbesserter, multimodaler Therapiekonzepte bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren zu sehen. In den folgenden Abschnitten sollen dabei zuerst die Resultate der Studie sowie der im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Aufarbeitung der beobachteten Akut- und Spättoxizitäten erörtert werden, gefolgt von einer breiteren Diskussion der ARO 95-06 Studie im Kontext aktueller Entwicklungen.

### 6.2 Erläuterung der Resultate

Als Hauptresultat zeigte die ARO 95-06 Studie in einem prospektiv-randomisierten Studiensetting, dass eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie kombiniert mit simultaner Chemotherapie mit Fluorouracil-Mitomycin (70.6 Gy; C-HART) gegenüber alleiniger Radiotherapie (77.6 Gy; HART) einen Vorteil bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Kopf-Hals-Tumoren bietet. Der Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie zeigte sich in einer Verbesserung des primären Studienendpunkts der lokoregionären Tumorkontrolle (C-HART vs. HART; 49.9% vs. 37.4%;  $p = 0.001$ ) sowie der sekundären Endpunkte des Gesamtüberlebens (28.6% vs. 23.7%;  $p = 0.023$ ) und des progressionsfreien Überlebens (29.3% vs. 26.6%;  $p = 0.009$ ) nach fünf Jahren (der sekundäre Endpunkt des Fehlens von Metastasen zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied; 51.9% vs. 54.7%;  $p = 0.575$ ). Die im Rahmen der Therapie beobachteten, maximalen akuten und späten Toxizitäten waren dabei in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die weitgehende Äquivalenz

der akuten und späten Toxizitäten konnte auch in der für diese Arbeit erfolgten Neuauswertung bestätigt werden, ebenso wie die bei C-HART geringere Rate an schweren akuten Erythemen (HART vs. C-HART; 46.4% vs. 31.4%;  $p = 0.004$ ) und feuchten Epitheliolysen resp. Desquamationen (45.8% vs. 30.2%;  $p = 0.003$ ). Die in der Publikation der ARO 95-06 Studie mit einem  $p$ -Wert von 0.045 noch knapp signifikant geringere Rate an akuter Mucositis (Grad 3-4) bei C-HART ließ sich hingegen in der Neuauswertung nur als – wenn auch deutlicher – statistischer Trend reproduzieren (75.4% vs. 66.3%;  $p = 0.060$ ). Die Patienten der HART Gruppe hatten mit 77.6 Gy eine um 10% höhere Strahlendosis am Limit der Normalgewebstoleranz erhalten, was die höhere Rate der genannten Toxizitäten im HART Arm erklären könnte. Die Auswirkungen der höheren Strahlendosis scheinen im Bezug auf die genannten Toxizitäten auch durch das Fehlen einer Chemotherapie – insbesondere 5-Fluorouracil als häufiger (Mit-)Auslöser einer Mucositis – in der HART Gruppe nicht ausgeglichen zu werden.<sup>20</sup> Bei nur minimalen in der C-HART Gruppe beobachteten hämatologischen Toxizitäten und äquivalenter Rate an sekundären Neoplasien in den beiden Behandlungsarmen nach 5 Jahren ergibt sich insgesamt ein Behandlungsvorteil der Radiochemotherapie aufgrund der vergleichbaren bis besseren Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zur alleinigen hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie und damit eine Verbesserung des therapeutischen Indexes.

Die im Rahmen dieser Arbeit erfolgte detaillierte Aufarbeitung der akuten Toxizitäten und Spätmorbiditäten lässt die vergleichbaren Raten an Früh- und Spätreaktionen mit Bestätigung der Resultate der ARO 95-06 Studie für alle Toxizitätsgrade umfassend nachvollziehen. In der akuten Therapiephase litten die Patienten vorwiegend unter klassischen Therapiereaktionen wie Mucositis, Dysphagie, Erythembildung, Epitheliolyse und Dysgeusie, im Langzeitverlauf schließlich zunehmend auch an Xerostomie und Hautfibrose. Andere, klinisch für die Patienten potentiell sehr schwerwiegende Nebenwirkungen wie neurologische Toxizitäten (Plexopathie, Myelopathie), schwere Fälle von Trismus oder Osteoradionekrosen des Kiefers wurden nur äußerst selten beobachtet. Die in der C-HART Gruppe beobachteten hämatologischen Toxizitäten im Rahmen der verabreichten Chemotherapie waren ebenfalls minimal ohne Auftreten jeglicher Grad 4 Nebenwirkungen; tendenziell waren dabei vorwiegend Leukopenien zu beobachten. Die bei C-HART signifikant geringere Rate an maximalen akuten Epitheliolysen und Erythemen sowie der entsprechende Trend bei der akuten Mucositis ließ sich beim Vergleich der nach Tumorlokalisationen separierten Fälle nur für die Epitheliolyse und Erythembildung – jeweils beim Vergleich der Hypopharynx Tumoren – nachweisen, dies

wohlgemerkt bei dann sinkender Patientenzahl und statistisch nicht verwertbarem Vergleich der Mundhöhlentumoren im  $\chi^2$ -Test.

Die neu erfolgte Erfassung und Darstellung der akuten Toxizitäten im Zeitverlauf der Therapie zeigt grundsätzlich die zu erwartende schrittweise Zunahme der Rate an höhergradigen Nebenwirkungen mit Fortschreiten der Therapiedauer. Insgesamt ist dabei zu erkennen, dass sich die höhergradigen Toxizitäten in den beiden Therapiearmen weitgehend ähnlich entwickeln. Visuell erkennbare Differenzen finden sich vorwiegend bei den akuten Toxizitätsmerkmalen Erythem, Epitheliolyse und Mucositis (z.B. sprunghafter Anstieg der Grad 4 Epitheliolysen in der letzten Therapiewoche bei der HART Gruppe), welche wie bereits beschrieben im Vergleich der maximalen Toxizitäten einen statistisch signifikanten Unterschied resp. einen Trend mit geringerer Rate in der C-HART Gruppe gezeigt hatten. Die ebenfalls dargestellten Resultate der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner zeigen bis auf isolierte Signifikanzen an einzelnen Beobachtungszeitpunkten jedoch keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der akuten und späten Toxizitäten. Entsprechend stützt die statistische Untersuchung im Zeitverlauf mittels Brunner-Analyse die grundsätzliche Feststellung einer vergleichbaren Rate an akuten und späten Toxizitäten in den beiden Studienarmen HART und C-HART. Selbiges gilt auch für die gezeigten kumulativen Inzidenzen der späten Xerostomie, Dysphagie und Hautfibrose, welche keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Log-Rank-Tests aufwiesen.

In der nach Tumorlokalisierung separierten Analyse zeigten sich nur bei der akuten Mucositis, der späten Xerostomie und dem Trismus Resultate von statistischer Signifikanz, welche für eine Abhängigkeit des Auftretens der jeweiligen Toxizität von der Tumorlokalisierung sprechen. Bei der akuten Mucositis zeigte sich dabei eine höhere Rate an Grad 3-4 Mucositiden bei den Oropharynx- als bei den Hypopharynx-tumoren (75.1% vs. 61.0%;  $p = 0.009$ ), wobei dieser Unterschied bei separierter Prüfung der beiden Studienarme nur in der HART Gruppe (79.5% vs. 61.8%;  $p = 0.015$ ) nachweisbar war. Eine mögliche Erklärung für die (scheinbar) höhere Rate an dokumentierten schweren Mucositiden bei den Oropharynx- als bei den Hypopharynx-tumoren könnte hierbei sein, dass das Scoring der Mucositis in der ARO 95-06 Studie - im Gegensatz zur aktuellen Gradierungsskala nach CTCAE 4.0 – grundsätzlich auf einer inspektorischen Beurteilung basiert, was praktisch im Oropharynx direkt und beim Hypopharynx nur endoskopisch erfolgen kann (Mucositis Scoring: siehe Kapitel 5.1.1.4, Tab. 21 u. 22). Selbiges

könnte man nach dieser Argumentation auch für die Tumoren der Mundhöhle erwarten, wobei die  $\chi^2$ -Tests – bei geringer Patientenzahl - hier jedoch keine signifikanten resp. verwertbaren Resultate zeigten.

Bei der späten Xerostomie Grad 2-3 ( $p < 0.001$ ) resp. Grad 3 ( $p = 0.020$ ) zeigte sich im  $\chi^2$ -Test ein statistischer Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Toxizitätsrate, welcher sich jedoch bei isolierter Prüfung der beiden Arme nur für die späte Xerostomie Grad 2-3 nachweisen ließ (HART:  $p = 0.039$ ; C-HART:  $p = 0.003$ ). In den paarweisen Tests zeigte sich nur bei der Prüfung der Gesamtpopulation (HART und C-HART) für die späte Xerostomie Grad 2-3 einer höhere Rate bei den Hypopharynx- als bei den Mundhöhlentumoren (82.9% vs. 62.1%;  $p = 0.016$ ) sowie bei den späten Xerostomien Grad 3 eine höhere Rate bei den Oropharynx- als bei den Mundhöhlentumoren (32.5% vs. 10.3%;  $p = 0.015$ ). Die Validität dieser Resultate muss jedoch bei kleiner Zahl an Mundhöhlentumoren sowie nicht primär geplanter Subgruppenanalyse kritisch interpretiert werden, insbesondere bei fehlendem Unterschied zwischen den Lokalisationen bei den akuten Xerostomien.

Auch beim Trismus Grad 2-3 (Spättoxizität) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Toxizitätsgrad ( $p = 0.009$ ), welcher sich bei isolierter Betrachtung der beiden Arme jedoch nur in der C-HART Gruppe ( $p = 0.002$ ) nachweisen ließ. In den paarweisen Vergleichen zeigte sich dabei eine höhere Rate an Trismus Grad 2-3 bei den Oropharynx- als bei den Hypopharynxtumoren sowohl in der Gesamtpopulation (28.0% vs. 12.5%;  $p = 0.002$ ) wie auch bei C-HART (31.9% vs. 8.0%;  $p = 0.001$ ). Ursächlich kann hierfür eine höhere Strahlendosis an der Kaumuskulatur und dem Kiefergelenk bei der Bestrahlung von Oropharynxtumoren eine plausible Erklärung darstellen.<sup>48</sup> Gegen die Validität dieser These ließe sich einwenden, dass sich in der HART Gruppe kein solcher Unterschied zeigte.

Anzumerken bleibt, dass der Nachweis von signifikanten Unterschieden bei den nach Tumorlokalisation separierten Untersuchungen aufgrund der damit verbundenen sinkenden Fallzahl in den einzelnen Gruppen, insbesondere bei den Mundhöhlenkarzinomen, im  $\chi^2$ -Test schwierig ist. Zur Vermeidung einer hohen Anzahl an ungezielten statistischen Tests mit fraglicher Validität (und häufig auch Nichterfüllung der formalen Kriterien für den  $\chi^2$ -Test) wurden paarweise Vergleiche der Lokalisationen und isolierte Prüfungen in den beiden



Studienarmen für die einzelnen Toxizitäten nur bei signifikanter Korrelation zwischen Tumorlokalisationen und Toxizitätsraten in der Gesamtpopulation durchgeführt. Diese Tests sind nicht konfirmatorisch sondern rein explorativer Natur, so dass die erhobenen Resultate nur Hypothesen generierend sein können und für eine Verallgemeinerung in einem streng prospektiven Setting bestätigt werden müssten.

### 6.3 Interpretation und Kontext der ARO 95-06 Studie

In der ARO 95-06 Studie konnte - wie im vorangehenden Kapitel beschrieben - gezeigt werden, dass durch ein kombiniertes Therapieschema mit hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie und simultaner Chemotherapie ein echter Behandlungsvorteil im Sinne einer Verbesserung des therapeutischen Index gegenüber einer alleinigen maximal dosierten hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie erzielt werden kann. Als theoretische Grundlage für den Erfolg dieses Konzepts sowie anderer kombinierter Therapieschemata dienen die postulierten Mechanismen des Therapieversagens der Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren; durch das Verständnis von Faktoren wie Tumorphoxie, Strahlenresistenz und Repopulierung der Tumorzellen und deren gezieltes therapeutisches Angehen wird eine Verbesserung des Ansprechens auf die Behandlung angestrebt.<sup>66, 73</sup> So konnten etwa Nordmark et al. anhand von Messungen des intratumoralen Sauerstoffpartialdrucks bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren vor der Bestrahlung feststellen, dass hypoxische Verhältnisse im Tumor mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.<sup>74</sup> Demzufolge wird versucht, diesen und anderen pathophysiologischen Erkenntnissen in der Behandlung gerecht zu werden. In der Praxis haben sich verschiedene multimodale Therapieansätze mit Implementierung der Radiochemotherapie zur Behandlung von Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren – auch unter organ- und funktionserhaltendem Aspekt - etabliert. Das Ziel der kombinierten Therapieansätze ist dabei die Verbesserung des prognostischen wie auch funktionellen Outcomes im Vergleich zur alleinigen, definitiven Lokaltherapie (Chirurgie oder Strahlentherapie).<sup>17</sup> Der Nutzen der simultanen Radiochemotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ist heute zweifelsfrei belegt; so zeigten Pignon et al. in einer Metaanalyse der MACH-NC Collaboration (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) anhand von 93 randomisierten Studien mit insgesamt 17 346 Patienten, dass das Hinzufügen von Chemotherapie zur lokalen Therapie (Radiotherapie oder Chirurgie) die Mortalität senkt, wobei der Effekt bei simultaner Chemotherapie grösser ist als bei neoadjuvanter Chemotherapie.<sup>13</sup>

Im Falle der ARO 95-06 Studie entwickelte man unter Kenntnis grundlegender theoretischer Konzepte und in Anbetracht der damaligen Studienlage ein Therapieschema mit hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie und simultaner Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C. Diverse randomisierte Phase III-Studien bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie des Ösophagus und Anus hatten zum Zeitpunkt der Publikation der ARO 95-06 Studie bereits vielversprechende Resultate unter Anwendung einer simultanen Radiochemotherapie mit ein bis zwei Zyklen Mitomycin C in einer Dosis von 10 bis 20 mg/m<sup>2</sup> gezeigt, welches neben dem bereits als Komponente der Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren etablierten 5-Fluorouracil als Chemotherapeutikum in der C-HART Gruppe angewendet wurde.<sup>66, 75-79</sup> So konnten etwa Haffty et al. in zwei konsekutiven, randomisierten Studien einen Benefit bei der Zugabe von Mitomycin C zur Strahlentherapie mit akzeptabler Nebenwirkungsrate demonstrieren.<sup>75, 76</sup> Auch W. Budach et al. konnten in einer experimentellen Studie aus dem Jahre 2002 eine deutliche Hemmung der Repopulierung von Plattenepithelkarzinomzellen durch Mitomycin C in Kombination mit Strahlentherapie im Mausmodell nachweisen.<sup>80</sup> Die Rolle der Tumorphoxie als Ursache des Therapieversagens bei der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren und die selektiven zytotoxischen Effekte von Mitomycin C auf hypoxische Zellen waren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bereits im Rahmen klinischer und experimenteller Studien nachgewiesen bzw. postuliert worden, was die Anwendung von Mitomycin C auch auf theoretischer Basis bekräftigte.<sup>66, 74, 81, 82</sup>

Die Wahl eines hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlungsschemas in beiden Therapiearmen basierte auf der radiobiologischen Hypothese einer Vermeidung der akzelerierten Tumorzellrepopulierung und Resultaten von Studien, welche eine Intensivierung der Strahlentherapie durch unkonventionelle Fraktionierung mit Verbesserung der lokalen Kontrollraten ohne Zunahme der Spätkomplikationen gezeigt hatten.<sup>66, 67</sup> Dies konnte auch die vierarmige RTOG 90-03 Studie von Fu et al. an 1073 Patienten demonstrieren, welche die Überlegenheit der Hyperfraktionierung sowie der akzelerierten Fraktionierung mit Dosisintensivierung im Sinne eines „concomitant boost“ gegenüber der konventionellen Fraktionierung bzw. „split course“ Bestrahlung im Endpunkt der lokoregionären Kontrolle belegen konnte.<sup>66, 83</sup> Eine aus dem Jahre 2006 stammende Metaanalyse von Bourhis et al. sowie eine von der Cochrane Collaboration im Jahre 2010 veröffentlichte Metaanalyse konnten inzwischen neben der Verbesserung der lokalen Kontrolle auch einen Überlebensvorteil durch unkonventionelle Fraktionierung – insbesondere durch die Hyperfraktionierung – im Vergleich

zur konventionellen Fraktionierung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nachweisen.<sup>23, 84</sup> Unterstützend kommt hinzu, dass eine unkonventionelle Fraktionierung mit einer gewissen Zunahme der akuten Toxizitäten, nicht jedoch zwingend mit einer signifikanten Zunahme der Langzeitnebenwirkungen assoziiert zu sein scheint.<sup>23</sup> Dies ergab beispielsweise die gezielte Auswertung der Toxizitäten einer Studie der Danish Head and Neck Cancer Group von Overgaard et al. (sog. DAHANCA 6&7 Studie), welche in einer randomisierten, multizentrischen Studie bei 1476 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und alleiniger Radiotherapie einen Behandlungsvorteil durch Akzelerierung der Therapie von fünf auf sechs Fraktionen pro Woche nachwies.<sup>85</sup> In der Aufarbeitung der Toxizitäten durch Mortensen et al. zeigte sich zwar eine Zunahme der Inzidenz von akuter Dysphagie, Mucositis, Schleimhautödem und Analgetikagebrauch in der Gruppe mit sechs Fraktionen pro Woche, jedoch waren alle akuten Toxizitäten reversibel und es zeigten sich keine Unterschiede in den beobachteten Spättoxizitäten.<sup>24</sup> Eine gewisse Zunahme der Langzeittoxizitäten bei unkonventioneller Fraktionierung (u.a. über sogenannte „consequential late effects“) kann aufgrund der Datenlage dennoch nicht ausgeschlossen werden.<sup>14, 23, 24</sup>

Als Einschränkung des Effekts der unkonventionellen Fraktionierung im Kontext der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren muss angeführt werden, dass einige Studien keinen Vorteil der unkonventionellen Fraktionierung mehr zeigen, wenn diese in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wird.<sup>17</sup> So zeigten Bourhis et al. in einer großen, im Jahre 2012 publizierten Studie mit Randomisierung von insgesamt 840 Patienten in drei Behandlungsarme (konventionelle Radiochemotherapie, akzelerierte Radiochemotherapie oder stark akzelerierte Radiotherapie allein; sogenannte GORTEC 99-02 Studie), dass bei simultaner Radiochemotherapie kein Vorteil der akzelerierten gegenüber der konventionellen Fraktionierung mehr nachweisbar ist und dass eine Akzelerierung der Bestrahlung allein das Fehlen einer Chemotherapie (Carboplatin und 5-Fluorouracil) auch nicht kompensieren kann.<sup>86</sup> Auch in einer Metaanalyse von W. Budach et al. aus dem Jahre 2006 mit Einschluss von 32 Studien und insgesamt 10 225 Patienten konnte demonstriert werden, dass der Überlebensvorteil der Radiochemotherapie unabhängig vom verwendeten Bestrahlungsschema besteht.<sup>14</sup> Eine retrospektive Untersuchung von Welz et al. zeigte bei simultaner Radiochemotherapie mit Mitomycin C und 5-Fluorouracil (entsprechend dem Schema der C-HART Gruppe in der ARO 95-06 Studie) ebenfalls keinen Vorteil der hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlung gegenüber der konventionell fraktionierten Bestrahlung.<sup>87</sup> Im Bezug auf die ARO 95-06 Studie kann unter

dieser Annahme postuliert werden, dass der Benefit der angewandten Radiochemotherapie womöglich auch bei konventioneller Fraktionierung hätte erzielt werden können. Ob diese Annahme zutrifft, kann jedoch nicht eindeutig geklärt werden; so zeigten Blanchard et al. in einer Publikation aus dem Jahre 2011 anhand der insgesamt über 24 000 Patienten umfassenden MACH-NC Metaanalyse unter Verwendung von statistischen Modellen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei simultaner Radiochemotherapie mit unkonventioneller Fraktionierung unter allen Therapievarianten dennoch am höchsten war.<sup>88</sup> Die konventionelle Fraktionierung hat jedoch bei grundsätzlich geringerer Akuttoxizität auch im Bezug auf die Logistik und den Zeitaufwand resp. in der Kosten-Nutzen-Effizienz ihre Vorteile.<sup>17, 87</sup>

In Anbetracht der angedeuteten theoretischen sowie empirisch-wissenschaftlichen Grundlagen lässt sich der Behandlungserfolg der simultanen Radiochemotherapie in der ARO 95-06 Studie nachvollziehen, wobei verschiedene Referenzstudien zur Diskussion der Resultate beigezogen werden können. Brizel et al. konnten in einer 1998 publizierten, randomisierten Studie ebenfalls einen Behandlungsvorteil einer hyperfraktionierten Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie (Cisplatin und 5-Fluorouracil) gegenüber alleiniger hyperfraktionierter Radiotherapie nachweisen.<sup>73</sup> Der Behandlungsvorteil äußerte sich dabei in einer signifikanten Verbesserung der lokoregionären Kontrolle sowie entsprechenden Trends beim progressionsfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben nach 3 Jahren.<sup>73</sup> Die Resultate der Studie von Brizel et al. waren quantitativ gar noch besser als in der ARO 95-06 Studie, was jedoch – wie bereits in der publizierten ARO 95-06 Studie diskutiert – auf Unterschiede in den Patientenkollektiven (u.a. 47% operable Patienten durch frühere Tumorstadien bei Brizel et al.) sowie der Behandlung (zusätzliche adjuvante Chemotherapie bei 57% der Patienten in der Studie von Brizel et al.) zurückzuführen ist.<sup>66, 73</sup> Die in der publizierten Arbeit von Brizel et al. nachvollziehbare Dokumentation von akuten und späten Toxizitäten war weniger detailliert als in der ARO 95-06 Studie, zeigte jedoch in den erfassten Toxizitäten ebenfalls eine insgesamt vergleichbare Rate an Toxizitäten in beiden Behandlungsarmen. Unter der kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ergaben sich jedoch hier mehr Fälle von Sepsis (inkl. einem Todesfall), zudem benötigten mehr Patienten in der kombinierten Therapiegruppe temporäre Sondenernährung. Die Erholungsdauer der Mucositis war ebenfalls in der Gruppe der Radiochemotherapie verlängert (6 vs. 4 Wochen) bei jedoch insgesamt äquivalenter Rate an Mucositiden in beiden Armen.<sup>73</sup>

Auch Dobrowsky et al. erzielten mit einer sehr stark akzelerierten Radiochemotherapie (V-CHART; 55.3 Gy in 17 Tagen) mit/ohne Mitomycin C vergleichbare Resultate wie die ARO 95-06 Studie, wobei jedoch fast alle Patienten unter V-CHART nach 12-14 Tagen eine schwere, konfluierende Grad 3 oder 4 Mucositis erlitten (unabhängig davon, ob zusätzlich Mitomycin C verabreicht wurde oder nicht); dies im Vergleich zu den ca. 66% Grad 3 und 4 Mucositiden in der C-HART Gruppe der ARO 95-06 Studie.<sup>66, 77</sup> Widder und Dobrowsky et al. steigerten in einer Follow-Up Studie bei einem kleineren Kollektiv von 21 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren die Intensität der Therapie gar weiter auf eine Gabe von 64-66 Gy in 4 Wochen, wobei sich wiederum gute Resultate bezüglich lokoregionärer Kontrolle und Gesamtüberleben mit jedoch – auch aus Sicht der Autoren – grenzwertig tolerabler lokaler Toxizität zeigte (86% akute Grad 3 Mucositiden und feuchte Epitheliolysen, welche jedoch in allen Fällen wieder abheilten).<sup>89</sup> Auch in der bereits erwähnten GORTEC 99-02 Studie von Bourhis et al. zeigten sich im Arm der alleinigen, stark akzelerierten Radiotherapie (64.8 Gy in 3.5 Wochen) signifikant mehr akute Grad 3 und 4 Mucositiden (84%) als bei der Radiochemotherapie mit akzelerierter (76%) resp. konventioneller (69%) Fraktionierung.<sup>86</sup> Entsprechend scheinen diese Ansätze mit stark akzelerierter Radiotherapie in Bezug auf die akuten Toxizitäten an ihre Grenzen zu stoßen.

Eine im Zusammenhang mit der ARO 95-06 Studie ebenfalls wichtige Arbeit ist die von Grau et al. im Jahre 2003 publizierte, multizentrische, randomisierte IAEA-Studie der International Atomic Energy Agency, welche eine konventionelle Radiotherapie (66 Gy in 33 Fraktionen über 6.5 Wochen) mit/ohne Mitomycin C (als einmalige Gabe von 15 mg/m<sup>2</sup> am Tag 5) bei 478 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren untersuchte.<sup>90</sup> Die Chemotherapie war auch hier sehr gut verträglich mit sehr geringer Rate an hämatologischen Toxizitäten (< 5% Grad 3 – 4 Nebenwirkungen) und äquivalenter Inzidenz und Schwere der akuten und späten Therapiereaktionen in den beiden Studienarmen.<sup>90</sup> Die Rate an konfluierender Mucositis als Reaktion auf die Radiochemotherapie betrug hierbei 58% und war damit nur leicht niedriger als in der C-HART Gruppe der ARO 95-06 Studie (66%), in welcher die Patienten sowohl eine insgesamt höhere Strahlendosis (70.6 Gy) als auch eine intensivere Chemotherapie (Mitomycin C 10 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 5 und 36 sowie 5-Fluorouracil) erhielten.<sup>66</sup> Die IAEA-Studie zeigte dementsprechend auch keinen Benefit durch die Zugabe von Mitomycin C auf die Endpunkte lokoregionäre Kontrolle und Gesamtüberleben, mit Ausnahme der 161 nodal negativen (N0) Patienten, bei welchen die lokoregionäre Kontrolle nach 3 Jahren bei der Radiochemotherapie

signifikant besser war (29% vs. 16%;  $p = 0.01$ ). Die Folgerung der Autoren, dass Mitomycin C bei fortgeschrittenen Fällen keinen Nutzen mehr zeige, wurde bereits in der Diskussion der publizierten ARO 95-06 Studie mit Verweis auf die hier kontrastierenden Resultate angefochten. Neben Unterschieden in den Patientenkollektiven (ca. 50% Stadium III und Mundhöhlentumoren bei Grau et al.), der relativ geringen Gesamtdosis von nur 66 Gy sowie der Gabe von nur einem Zyklus Mitomycin C ( $15 \text{ mg/m}^2$ ) wurde teilweise auch noch mit Telekobalt bestrahlt, so dass die Qualitätskriterien der multinationalen IAEA-Studie hinterfragt werden müssen.<sup>66, 90</sup>

Neben den bisher diskutierten Studien mit Mitomycin C und 5-Fluorouracil ist standardmäßig der chemotherapeutische Kombinationspartner in vielen großen Studien das Cisplatin. Zwar zeigte die bereits erwähnte Metaanalyse der MACH-NC Collaboration bei simultaner Radiochemotherapie keinen Unterschied des Effekts zwischen den verschiedenen Polychemotherapieschemata, welche in drei Gruppen eingeteilt wurden (Platin + 5-Fluorouracil; Platin oder 5-Fluorouracil; weder Platin noch 5-Fluorouracil). Bei der Monochemotherapie zeigte sich jedoch ein signifikant besseres Resultat bei platinhaltiger Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und auch in der Metaanalyse von W. Budach et al. schien die nach Zytostatika separierte Auswertung der (im Überlebensvorteil gleichwertigen) Mono- und Polychemotherapieschemata ein tendenziell besseres Resultat bei Studien mit Cisplatin und 5-Fluorouracil als bei Mitomycin C und Carboplatin zu zeigen.<sup>13, 14</sup> Hochdosiertes Cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1, 22 und 43) wird entsprechend auch oft als bevorzugtes Schema zur simultanen Radiochemotherapie angesehen, ist jedoch aufgrund der beträchtlichen Toxizität meist auf Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand und minimalen Komorbiditäten limitiert.<sup>17</sup> Zur Verbesserung der Toleranz werden daher auch alternative Dosierungsschemata eingesetzt.<sup>17</sup> So konnten Huguenin et al. in einer randomisierten Studie der SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung) anhand von 224 Patienten mit lokal fortgeschrittenen und/oder nodal positiven Kopf-Hals-Tumoren zeigen, dass ein kombiniertes Therapieschema mit hyperfraktionierter Radiotherapie (74.4 Gy) und simultaner Chemotherapie mit moderat dosiertem Cisplatin ( $20 \text{ mg/m}^2$  täglich für 5 Tage in den Wochen 1 und 5) der alleinigen, gleichartigen Radiotherapie bezüglich lokoregionärer Kontrolle und Freiheit von Metastasen (nicht jedoch signifikant im Gesamtüberleben) überlegen ist bei vergleichbarer Akut- und Spättoxizität.<sup>91</sup> Ghadjar et al. bestätigten in einer 2007 veröffentlichten Arbeit, dass dieser Benefit auch im Langzeitresultat nach 10 Jahren weiterhin besteht mit besserem Resultat der Radiochemotherapie bezüglich lokoregionärer Kontrolle, Freiheit von Metastasen und

krebsspezifischem Überleben (jedoch weiterhin nicht im Gesamtüberleben). Bei den Spättoxizitäten zeigte sich auch nach 10 Jahren kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.<sup>92</sup>

Dass die fraktionierte Cisplatingabe eine erfolgreiche und für die Patienten verträgliche therapeutische Option darstellt, wird durch die 2012 präsentierten 5-Jahres-Resultate der ARO/AHMO 04-01 Studie von V. Budach et al. gestützt, welche ein sechswöchiges Therapieschema mit einmal wöchentlicher Gabe von Cisplatin ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) mit einem Schema bestehend aus 2 Zyklen Mitomycin C ( $10 \text{ mg/m}^2$ ) - beides jeweils kombiniert mit einem Zyklus 5-Fluorouracil und simultaner hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie (72 Gy) – verglich. Nach 5 Jahren zeigten sich bis auf einen Vorteil des Cisplatin-Armes beim metastasenfrem Überleben vergleichbare Resultate im Gesamt- und progressionsfrem Überleben, der lokoregionären Kontrolle sowie den beobachteten akuten und späten Toxizitäten (abgesehen von erhöhtem Kreatinin bei Cisplatin während der Therapie).<sup>93</sup>

Jeremic et al. konnten in einer randomisierten Studie mit 130 Patienten zeigen, dass eine hyperfraktionierte Radiotherapie (77 Gy über 7 Wochen) mit simultaner Cisplatingabe auch in niedriger täglicher Dosierung ( $6 \text{ mg/m}^2$ ) besser ist als hyperfraktionierte Radiotherapie allein sowohl im Gesamtüberleben wie auch in der lokoregionären Kontrolle, dem progressionsfrem Überleben und dem metastasenfrem Überleben. Die Inzidenz höhergradiger akuter oder später Toxizitäten unterschied sich auch hier nicht, abgesehen von der höheren Rate an hämatologischen Nebenwirkungen in der Radiochemotherapie-Gruppe.<sup>94</sup>

Dass der beschriebene Vorteil der Radiochemotherapie selbst im Vergleich zu einer aggressiv dosierten, alleinigen Radiotherapie besteht, zeigten auch Bensadoun et al. in der FNCLCC-GORTEC Studie, welche an acht französischen Zentren durchgeführt wurde.<sup>95</sup> Dabei verglich man bei 163 Patienten mit inoperablen Kopf-Hals-Tumoren eine hyperfraktionierte Radiotherapie in einer Dosierung von 80.4 Gy (Oropharynx) resp. 75.6 Gy (Hypopharynx) und simultaner Chemotherapie (3 Zyklen Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  und 5-Fluorouracil) mit einer alleinigen, äquivalenten Radiotherapie. In den bisher veröffentlichten 2-Jahres-Resultaten zeigte sich dabei ein signifikant besseres Resultat der kombinierten Therapie im Bezug auf die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfrem Überleben und krebsspezifisches Überleben. Die akuten und späten Toxizitäten unterschieden sich dabei in den vorläufigen 2-Jahres-Resultaten

nicht signifikant, abgesehen von der höheren Rate an Grad 3-4 Neutropenien bei der Radiochemotherapie (33.3% vs. 2.4%;  $p < 0.05$ ).<sup>95</sup>

Ghadjar et al. fassten die Charakteristika und Endpunkte einiger der besprochenen randomisierten Studien, welche eine hyperfraktionierte Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie mit einer alleinigen hyperfraktionierten Radiotherapie im mehrjährigen Follow-Up verglichen, im Rahmen der Publikation der 10-Jahres-Resultate der SAKK 10/94 Studie in einer tabellarischen Übersicht zusammen. Die Tabelle umfasst auch die ARO 95-06 Studie und ist hier zur Referenz als modifizierte Kopie wiedergegeben (Abb. 63). Wie bereits für die Studie von Brizel et al. beschrieben, müssen bei den Ergebnissen die unterschiedlichen Patientenkollektive kritisch berücksichtigt werden, so dass allfällige Vergleiche nur explorativen Charakter haben.

Table 5. Trial results of hyperfractionated RT combined with chemotherapy versus hyperfractionated RT alone

Study trial (reference)	No. patients	Median Age (years)	Disease stage	RT regimen	CT regimen	Follow-up (months)	Primary endpoint	DFS (%) <sup>¶</sup>	LRFFS (%) <sup>¶</sup>	DMFS (%) <sup>¶</sup>	CSS (%) <sup>¶</sup>	OS (%) <sup>¶</sup>
Brizel <i>et al.</i> (3) Duke Univ. study	116	59*	III, IV	TD 70 Gy (CT) vs. 75 Gy (no CT); 1.25 Gy bid over 6 weeks	C + F, two cycles + 2 adj. cycles <sup>†</sup>	41	CRPS LRC	61 vs. 41; $p = 0.08^{**}$	70 vs. 44; $p = 0.01^{**}$	ND	ND	55 vs. 34 $p = 0.07^{**}$
Jeremic <i>et al.</i> (4) Yugoslavia study	130	61	III, IV	TD 77 Gy; 1.1 Gy bid over 7 weeks	C, 6 mg/m <sup>2</sup> daily (210 mg/m <sup>2</sup> )	79	OS	46 vs. 25; $p = 0.0068^{††}$	50 vs. 36; $p = 0.041^{††}$	86 vs. 57; $p = 0.0013^{††}$	ND	46 vs. 25; $p = 0.0075^{††}$
Ghadjar <i>et al.</i> (SAKK 10/94)	224	55	II, III, IV	TD 74.4 Gy (median dose); 1.2 Gy bid over 6.5 weeks	C, 20 mg/m <sup>2</sup> /day for five days, 2 cycles, week 1 and 5 (200 mg/m <sup>2</sup> )	114	TTF (DFS)	17 vs. 16; $p = 0.19^{‡‡}$	40 vs. 32; $p = 0.049^{‡‡}$	56 vs. 41; $p = 0.02^{‡‡}$	55 vs. 43; $p = 0.03^{‡‡}$	28 vs. 22; $p = 0.19^{‡‡}$
Budach <i>et al.</i> (6) ARO 95-06	384	54	III, IV	TD 70.6 Gy (CT) vs. 77.6 Gy (no CT); 1.5 x 2 Gy per day (CT) or 8 x 2 Gy (no CT) followed by 1.4 Gy bid over 6 weeks	F, 600 mg/m <sup>2</sup> /day days 1-5, MMC 10 mg/m <sup>2</sup> on days 5 and 36	ND	LRC	29 vs. 27; $p = 0.009^{††}$	50 vs. 37; $p = 0.001^{††}$	52 vs. 55; $p = 0.57^{††}$	ND	29 vs. 24; $p = 0.023^{††}$
Bensadoun <i>et al.</i> (7) FNCLCC-GORTEC study	163	54	IV	TD 80.4 Gy (OP) or 75.6 Gy (HP); 1.2 Gy bid over 7 weeks	C + F, 3 cycles <sup>¶¶</sup>	45	OS	48 vs. 25; $p = 0.002^§$	59 vs. 28; $p = 0.0003^§$	ND	45 vs. 30; $p = 0.021^§$	38 vs. 20; $p = 0.038^§$

Abbreviations: adj. = adjuvant; bid = two times a day; C = cisplatin; CRPS = complete response at the primary site; CT = chemotherapy; DFS = disease-free survival; DMFS = distant metastasis-free survival; F = fluorouracil; FNCLCC = Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; GORTEC = Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou; HP = hypopharynx; LRC = locoregional control; LRFFS = locoregional failure-free survival; MMC = mitomycin; ND = not described; OP = oropharynx; OS = overall survival; RCCTG = Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society; RT = radiotherapy; SAKK = Swiss Association for Clinical Cancer Research; TD = total dose; TTF = time to any treatment failure.

\* For Brizel *et al.*, the number in the Median age column is the Mean age.  
<sup>†</sup> Daily bolus of 12 mg/m<sup>2</sup> cisplatin per 5 days and continuous fluorouracil infusion with 600 mg/m<sup>2</sup> per day for 5 days, weeks 1 and 6. For third and fourth cycles, the cisplatin dose was increased to 80 mg/m<sup>2</sup> and 100mg/m<sup>2</sup> per 5 days, respectively.  
<sup>‡</sup> Or relapse-free survival or progression-free survival.  
<sup>¶</sup> Percentage for the combined treatment vs. radiotherapy alone, respectively.  
<sup>§</sup> 2-year rates.  
<sup>\*\*</sup> 3-year rates.  
<sup>††</sup> 5-year rates.  
<sup>‡‡</sup> 10-year rates.  
<sup>¶¶</sup> C, 100mg/m<sup>2</sup>/day, days 1, 22, and 43. F, 750 mg/m<sup>2</sup>/day (days 1-5) and 430 mg/m<sup>2</sup>/day (days 1-5 of cycles 2 and 3).

Abb. 63: modifiziert nach Ghadjar *et al.*<sup>92</sup>

In Bezug auf die Therapienebenwirkungen gehört die ARO 95-06 Studie zu den Arbeiten, welche einen Behandlungsvorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie zeigen konnten ohne Inkaufnahme einer höheren Inzidenz von akuten oder späten



Toxizitäten; dies – wie bereits in der Publikation diskutiert – im Gegensatz zu diversen zum Publikationszeitpunkt bereits durchgeführten Studien, welche eine höhere Rate an akuten und teilweise auch späten Toxizitäten bei der kombinierten Therapie berichtet hatten.<sup>66, 83, 96-99</sup> Der direkte Vergleich dieser Toxizitäten zwischen den verschiedenen Studien gestaltet sich dabei nicht immer einfach; einerseits werden teils unterschiedliche Scoringkriterien verwendet, vor allem aber ist nicht in allen Publikationen eine detaillierte und bezüglich Scoring und Erfassung nachvollziehbare Auflistung der beobachteten (oder nicht beobachteten) Toxizitäten enthalten. Oft beschränkt man sich dabei auf die Beschreibung der am häufigsten zu erwartenden sowie klinisch relevantesten Toxizitäten (z.B. Mucositis). Vor allem was die Langzeitnebenwirkungen betrifft, ist die ARO 95-06 Studie mit ihrer detaillierten Erfassung und Dokumentation der Toxizitäten hier im Vergleich als besonders aufschlussreich hervorzuheben. Ebenso ist nach Studium der Literatur zu bemerken, dass Informationen zur Toxizität der verschiedenen Therapieschemata in umfassender Form oft in Phase I/II Studien enthalten sind resp. publiziert werden, wobei ein direkter Vergleich dieser Raten mit randomisierten Phase III Studien wie der ARO 95-06 Studie – bei zudem innerhalb dieser Phase I/II Studien oft fehlender Kontrollgruppe – meist wenig sinnvoll erscheint. Zudem müssen selbstverständlich auch hier methodische Differenzen in den Patientenkollektiven Beachtung finden, was einen studienübergreifenden Direktvergleich der Toxizitätsraten der verschiedenen Arbeiten und Therapieschemata weiter erschwert.

Trotz dieser Einschränkungen seien in Tab. 88-90 die Toxizitätsraten einiger randomisierter Phase III Studien mit simultaner Radiochemotherapie zum groben Überblick – weniger im Sinne eines direkten Vergleichs – explorativ tabellarisch festgehalten. Dabei folgt zuerst eine Übersicht der Studien und deren Charakteristika (Tab. 88), gefolgt von den – soweit erfasst und für diese Zusammenstellung relevant – höhergradigen akuten (Tab. 89) und späten (Tab. 90) Toxizitäten. Die Raten der ARO 95-06 Studie entsprechen dabei den kumulativen Grad 3 und – soweit im arbiträren Scoring vorhanden – Grad 4 Toxizitäten, wie sie im Rahmen der erneuten Auswertung in dieser Arbeit erfasst wurden. Ausnahmen bilden die Dysgeusie (Grad 2, entsprechend dem Maximum) sowie die seltenen neurologischen Toxizitäten (Myelopathie, Plexopathie) und die Osteoradionekrose, bei welchen alle Fälle über Grad 0 im Scoring der ARO 95-06 Studie gezählt wurden. Dem gegenübergestellt wurden die in den Studien jeweils nach RTOG/CTCAE/WHO Scoring erfassten, kumulativen Grad 3-4 Toxizitäten, soweit diese im Sinne eines vergleichenden Überblicks kongruent zusammengefasst werden konnten.

Tabelle: Studienübersicht

Studie	Autor	Jahr	Arm	n	Radiotherapie	Chemotherapie
ARO 95-06	V. Budach et al.	2005	RT	194	77.6 Gy, 6 Wo.	-
			RCT	190	70.6 Gy, 6 Wo.	5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> /d Tag 1-5) + Mitomycin C (10 mg/m <sup>2</sup> Tag 5 u. 36)
Brizel	Brizel et al.	1998	RT	60	75.0 Gy, 6 Wo.	-
			RCT	56	70.0 Gy, 6 Wo.	5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> /d) + Cisplatin (12 mg/m <sup>2</sup> /d) an 5 Tagen in Wo. 1 u. 6 + 2 adjuv. Zyklen 5-FU / Cisplatin
GORTEC 94-01	Calais et al. / Denis et al.	1999 / 2004	RT	113	70.0 Gy, 7 Wo.	-
			RCT	109	70.0 Gy, 7 Wo.	5-FU (600mg/m <sup>2</sup> /d) u. Carboplatin (70mg/m <sup>2</sup> /d) Tag 1-4, 22-25, 43-46
Jeremic	Jeremic et al.	2000	RT	65	77.0 Gy, 7 Wo.	-
			RCT	65	77.0 Gy, 7 Wo.	Cisplatin (6 mg/m <sup>2</sup> /d)
Staar	Staar et al.	2001	RT	127	69.9 Gy, 5.5 Wo.	-
			RCT	113	69.9 Gy, 5.5 Wo.	5-FU (600mg/m <sup>2</sup> /d) u. Carboplatin (70mg/m <sup>2</sup> /d) Tag 1-5 u. 29-33
IAEA Studie	Grau et al.	2003	RT	227	66.0 Gy, 6.5 Wo.	-
			RCT	251	66.0 Gy, 6.5 Wo.	Mitomycin C (15 mg/m <sup>2</sup> /d an Tag 5)
SAKK 10/94	Huguenin et al. / Ghadjjar et al.	2004 / 2012	RT	111	74.4 Gy, 7 Wo.	-
			RCT	112	74.4 Gy, 7 Wo.	Cisplatin (20 mg/m <sup>2</sup> /d an 5 Tagen in Wo. 1 und 5)
FNCLCC-GORTEC	Bensadoun et al.	2006	RT	82	80.4 / 75.6 Gy, 7 Wo.	-
			RCT	81	80.4 / 75.6 Gy, 7 Wo.	Cisplatin (100 mg/m <sup>2</sup> /d Tag 1, 22 u. 43) + 5-FU (3 x 5 Tage: 750 mg/m <sup>2</sup> /d in Wo. 1; 430 mg/m <sup>2</sup> /d in Wo. 4 u. 7)
Bonner	Bonner et al.	2010	RT	213	70.0-76.8 Gy, 6-7 Wo.	-
			RCT	211	70.0-76.8 Gy, 6-7 Wo.	Cetuximab (400 mg/m <sup>2</sup> 1 Wo. vor RT, dann 250 mg/m <sup>2</sup> 1x/Wo. für 7 Wo.)
GORTEC 99-02	Bourhis et al.	2012	RT	281	64.8 Gy, 3.5 Wo.	-
			RCT (1)	279	70.0 Gy, 7 Wo.	5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> /d) + Carboplatin (70 mg/m <sup>2</sup> /d) Tag 1-4, 22-25, 43-46
			RCT (2)	280	70.0 Gy, 6 Wo.	5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> /d) + Carboplatin (70 mg/m <sup>2</sup> /d) Tag 1-5, 29-33

Tab. 88

Quellenverweise: ARO 95-06<sup>66</sup>, Brizel et al.<sup>73</sup>, GORTEC 94-01<sup>100, 101</sup>, Jeremic et al.<sup>94</sup>, Staar et al.<sup>102</sup>, IAEA Studie<sup>90</sup>, SAKK 10/94<sup>91, 92</sup>, FNCLCC-GORTEC<sup>95</sup>, Bonner et al.<sup>103</sup>, GORTEC 99-02<sup>86</sup>.

Tabelle: Akute Toxizitäten

Studie	Arm	n	Erythem / Trockene Desquamation	Dermatitis / Feuchte Desquamation	Hyperpigment.	Mucositis	Xerostomie	Dysgeusie	Dysphagie	Ernährungs-sonde notwendig	Übelkeit, Erbrechen od. Diarrhoe	Sepsis	Gew.verlust >10% d. Körpergewichts	Neutropenie od. Lc-penie	Tc-penie	Anämie
ARO 95-06	RT	194	46.4%	45.8%	14.0%	75.4%	10.6%	46.9%	72.6%	82% (insgesamt) *			17.0% **			
	RCT	190	31.4%	30.2%	9.5%	66.3%	11.2%	40.2%	71.0%				17.0% **	8.5%	1.9%	2.8%
Brizel	RT	60				75.0%				29.0%		4.0%				
	RCT	56				77.0%				44.0%		14.0%				
GORTEC 94-01	RT	113	47.0%	12.0%		39.0%				15.0%			6.0%	0.0%	1.0%	0.0%
	RCT	109	44.0%	23.0%		71.0%				36.0%			14.0%	4.0%	6.0%	3.0%
Jeremic	RT	65				42.0%					0.0%		11.0%	0.0%	0.0%	
	RCT	65				49.0%					6.0%		14.0%	12.0%	8.0%	
Staar	RT	127		28.0%		52.0%					1.6%			0.0%	0.0%	1.0%
	RCT	113		30.0%		68.0%					8.2%			18.0%	5.0%	0.0%
IAEA Studie	RT	227	63.0%	5.0%		57.0%				33.0%			33.0%	1.0%	1.0%	
	RCT	251	64.0%	5.0%		58.0%				32.0%			37.0%	3.0%	3.0%	
SAKK 10/94	RT	111				62.0%			46.0%	31.0%						
	RCT	112				60.0%			55.0%	34.0%	7.5%					
FNCLCC-GORTEC	RT	82		26.0%		69.5%					0.0%			2.4%		
	RCT	81		38.2%		82.6%					6.2%			33.3%		
Bonner	RT	213		21.2%		51.9%	2.8%		29.7%							
	RCT	211		35.1%		55.8%	4.8%		26.0%							
GORTEC 99-02	RT	281		37.0%		84.0%				70.0%						
	RCT (1)	279		42.0%		69.0%				60.0%				11.0%	4.0%	4.0%
	RCT (2)	280		44.0%		76.0%				64.0%				14.0%	5.0%	2.0%

Tab. 89

\* Bei routinemäßig prophylaktischer Anwendung (vgl. Publikation)

\*\* Grobe Berechnung anhand vorliegender Gewichtsdaten (Einschluss bei Intervall von min. 25 und max. 55 Tagen zwischen erster und letzter Messung in der Therapiephase; HART 112 Pat., C-HART 106 Pat. verfügbar)

Tabelle: Späte Toxizitäten

Studie	Follow-Up (median)	Arm	Xerostomie	Dysgeusie	Dysphagie	Teleang.	Hyperpig.	Haut-/Weichteilfibrose od. -nekrose	Schleimhautnekrose od. -atrophie	Trismus	Osteoradio- nekrose	Lymph- ödem	Lhermitte Syndrom	Plexo- pathie
ARO 95-06	60 Mt.	RT	25.8%	46.3%	51.5%	1.9%	13.8%	14.4%	7.6%	5.6%	5.1%	7.5%	3.8%	3.8%
		RCT	29.1%	41.6%	51.5%	2.4%	8.5%	18.8%	6.0%	3.6%	6.0%	4.2%	3.6%	3.0%
Brizel	41 Mt.	RT						7.0%	7.0%		2.0%			
		RCT						11.0%	11.0%		0.0%			
GORTEC 94-01	66 Mt.	RT	18.0%					6.0%	18.0%		0.0%		0.0%	
		RCT	15.0%					7.0%	15.0%		6.0%		0.0%	
Jeremic	79 Mt.	RT	15.0%					6.0%			5.0%			
		RCT	22.0%					12.0%			6.0%			
Staar	22.3 Mt.	RT + RCT	66.0%		25% (RT) / 51% (RCT)			47.0%			5.8%	48.0%		
SAKK 10/94	39.5 Mt.	RT	20.0%		26.0%			8.0%	6.0%		4.0%			
		RCT	13.0%		27.0%			7.0%	3.0%		4.0%			

Tab. 90

Anmerkung: bei den späten Toxizitäten nicht dargestellt sind die IAEA Studie (außer Kaplan-Meier-Kurve der Halsfibrose keine Publikation der Daten zur Spättoxizität)<sup>90</sup>, die FNCLCC-GORTEC Studie und die GORTEC 99-02 Studie (Spättoxizitäten als Prävalenzen nach 1-2 resp. 1-5 Jahren berichtet, keine kumulativen Inzidenzen)<sup>86, 95</sup> sowie die Studie von Bonner et al. (Spättoxizitäten nicht erfasst).<sup>103</sup>

#### 6.4 Aktuelle Entwicklungen und Schlussfolgerung

Seit der Publikation der ARO 95-06 Studie im Jahre 2005 wird weiterhin intensiv an der Optimierung der therapeutischen Optionen für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren geforscht. Der Vorteil der Radiochemotherapie ist dabei insgesamt unbestritten, wobei aufgrund der Datenlage insbesondere die simultane Radiochemotherapie als derzeitiger Standard der Behandlung angesehen wird. Ein eigentlicher Goldstandard in Bezug auf die eingesetzten Radio- und Chemotherapieschemata konnte bisher jedoch trotz intensiver Forschung in diesem Gebiet nicht eindeutig definiert werden.<sup>13, 17</sup>

Neben den im vorangehenden Kapitel beschriebenen Ansätzen mit simultaner Radiochemotherapie werden auch Therapieschemata zur neoadjuvanten Chemotherapie vor Radiotherapie oder neoadjuvanter Chemotherapie vor simultaner Radiochemotherapie erforscht. Dabei kommen insbesondere auch Zytostatika aus der Gruppe der Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) zum Einsatz, da Posner et al. in der randomisierten TAX 324 Studie aus dem Jahre

2007 anhand von 501 Patienten einen Überlebensvorteil der neoadjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (sog. TPF-Schema) gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (und jeweils im Anschluss äquivalenter simultaner Radiochemotherapie mit Carboplatin) zeigen konnten.<sup>16, 17, 104</sup> Auch Vermorken et al. konnten diesen Überlebensvorteil der Zugabe von Docetaxel zu Cisplatin und 5-Fluorouracil bei der Induktionschemotherapie demonstrieren.<sup>15</sup> Die Rolle dieser neoadjuvanten Therapieansätze im Vergleich zur alleinigen simultanen Radiochemotherapie ist jedoch noch nicht definitiv geklärt; diskutiert wird u.a. ein möglicher Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie bei Patienten mit ausgeprägtem Lymphknotenbefall und hohem Risiko für Fernmetastasen.<sup>17</sup> Ebenso noch Gegenstand weiterer Forschung ist der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen den EGFR-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor), welcher eine zentrale Rolle in der Förderung von Tumorwachstum und –metastasierung durch Aktivierung von Zellproliferation und Angiogenese spielt.<sup>17</sup> So konnten Bonner et al. zeigen, dass die Kombination von Radiotherapie mit Cetuximab einen Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Radiotherapie bietet, zudem wiesen Vermorken et al. eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Zugabe von Cetuximab zu Carboplatin und 5-Fluorouracil bei Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren nach.<sup>18, 103</sup> Eine generelle Empfehlung für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab und Panitumumab oder EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Erlotinib kann ansonsten auf Grundlage der bisherigen Daten jedoch nicht abgegeben werden.<sup>17</sup>

Neben den hier exemplarisch angeschnittenen Fortschritten in der klinischen und experimentellen Forschung tragen auch technische Entwicklungen ihren Beitrag zur schrittweisen Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren bei. Seit der Durchführung der ARO 95-06 Studie ist dabei insbesondere die zunehmende Verbreitung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) als wichtiger Fortschritt zu nennen. Dabei wird durch komplexe, computergesteuerte Modulation der Strahlendosis eine maximale Intensivierung der Dosis im Zielgebiet bei bestmöglicher Schonung des umgebenden Gewebes angestrebt, was insbesondere in anatomisch komplexen Arealen wie dem Kopf-Hals-Bereich den therapeutischen Index potentiell weiter steigern kann.<sup>105</sup> So konnten etwa Nutting et al. in einer randomisierten Phase III Studie (Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer; sog. PARSPORT-Studie) demonstrieren, dass eine Schonung der

Ohrspeicheldrüsen durch Einsatz von IMRT die Inzidenz schwerer Xerostomien gegenüber der konventionellen Strahlentherapie vermindert und zudem die Lebensqualität der Patienten verbessert, ohne Unterschied in den akuten und späten Toxizitäten sowie der lokoregionären Kontrolle und dem Gesamtüberleben nach 2 Jahren.<sup>41</sup> Trotz solch vielversprechender Resultate besteht dabei weiterhin Bedarf an (Langzeit-)Studien, welche den Nutzen von innovativen Bestrahlungsverfahren wie IMRT oder IMRT mit “concomitant boost” im Vergleich zu konventionellen Therapieverfahren nachweisen.<sup>105, 106</sup> Dasselbe gilt neben neuartigen therapeutischen Technologien wie der helikalen Tomotherapie oder der Radiochirurgie (CyberKnife) auch für den Einsatz moderner nuklearmedizinisch-radiologischer Verfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie) resp. PET-CT in der Bestrahlungsplanung.<sup>107</sup>

Bei all diesen unterschiedlichen Behandlungskonzepten bleibt schließlich zu vermerken, dass der Patient selbst die zentrale Rolle in der individuellen Therapieplanung spielt. So zeigte etwa die MACH-NC Metaanalyse, dass Patienten mit zunehmendem Alter weniger vom Hinzufügen einer Chemotherapie zur definitiven Lokalthherapie profitieren.<sup>13</sup> Ebenso gibt es Stimmen, welche die verbreitete Tendenz zu zunehmend intensiveren Therapieschemata in Frage stellen und neben qualitativen Verbesserungen der (Strahlen-)Therapie insbesondere auch die Identifikation von Low-Risk-Subgruppen anstreben, um diese Patienten vor intensiven und unnötig toxischen Therapiemaßnahmen zu schützen.<sup>108</sup> Folglich kommt der stringenten Patientenselektion mit Beachtung von Faktoren wie Komorbiditäten, Alter, Allgemeinzustand und psychosozialem Netzwerk eine zentrale Bedeutung in der individuellen Therapieplanung zu, um ein optimales Outcome ohne übermäßige Nebenwirkungen bzw. Therapieunterbrechungen oder Abbrüche zu erzielen.<sup>17</sup>

Abschließend bleibt – neben der bereits dargelegten Bestätigung, dass der Vorteil der Radiochemotherapie in der ARO 95-06 Studie als echte Verbesserung des therapeutischen Indexes interpretiert werden kann – festzuhalten, dass die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt, welcher man weiterhin nur durch intensive Forschung gerecht werden kann. Die Optimierung der Prognose der Patienten unter Minimierung der therapieassoziierten Toxizitäten bleibt dabei der gemeinsame Anspruch all dieser Bestrebungen, wobei die im Rahmen dieser Arbeit behandelte ARO 95-06 Studie hierzu ihren eigenen, bedeutsamen Beitrag geleistet hat.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in Oncology* 2004; **31**(6): 726-33.
2. Stenson K, Brockstein B. Overview of head and neck cancer. *UpToDate* 2011 (UpToDate.com; last update Nov. 10th 2011; accessed Nov. 8th 2012).
3. Kraywinkel K. Krebs in Deutschland 2007/2008. *Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut* 2012; **8**.
4. SEER Cancer Statistics Review 1973-1999 (Surveillance Epidemiology and End Results Program, National Cancer Institute USA). 2003 ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/sections.html), accessed Nov. 11th 2012).
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005; **55**(2): 74-108.
6. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, et al. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngo-Rhino-Otol* 2002; **81**(07): 499-508.
7. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annual review of pathology* 2009; **4**: 49-70.
8. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research* 1988; **48**(11): 3282-7.
9. Aupérin A, Hill C. Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie* 2005; **9**(1): 1-7.
10. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine* 2010; **363**(1): 24-35.
11. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., al e. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 2010.
12. Carneiro B, Brockstein B, Stenson K, Song S. Overview of treatment for head and neck squamous cell cancer. *UpToDate* 2012 (UpToDate.com; last update Sep. 20th 2012; accessed Nov. 8th 2012).
13. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009; **92**(1): 4-14.
14. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC cancer* 2006; **6**: 28.
15. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *The New England journal of medicine* 2007; **357**(17): 1695-704.
16. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *The New England journal of medicine* 2007; **357**(17): 1705-15.
17. Brockstein B, Vokes E. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Approaches combining chemotherapy and radiation therapy. *UpToDate* 2012 (UpToDate.com; last update Sep. 5th 2012; accessed Nov. 8th 2012).

18. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The New England journal of medicine* 2008; **359**(11): 1116-27.
19. Mouttet-Audouard R, Gras L, Comet B, Lartigau E. Evidence based and new developments in re-irradiation for recurrent or second primary head and neck cancers. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2012; **20**(2): 137-41.
20. Galloway T, Amdur R. Management and prevention of complications of head and neck cancer during initial treatment. *UpToDate* 2012 (UpToDate.com; last update Sep. 24th 2012; accessed Nov. 8th 2012).
21. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2012; **113**(1): 54-69.
22. Galloway T, Amdur R. Management of late complications of head and neck cancer and its treatment. *UpToDate* 2012 (UpToDate.com; last update Aug. 28th 2012; accessed Nov. 8th 2012).
23. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane dasystematic reviews (Online)* 2010 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002026.pub2/pdf/standard>, accessed Jan 21st 2013).
24. Mortensen HR, Overgaard J, Specht L, et al. Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012; **103**(1): 69-75.
25. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Seminars in oncology nursing* 2011; **27**(2): e1-17.
26. De Conno F, Ventafridda V, Saita L. Skin problems in advanced and terminal cancer patients. *Journal of pain and symptom management* 1991; **6**(4): 247-56.
27. Ratliff C. Impaired skin integrity related to radiation therapy. *Journal of enterostomal therapy* 1990; **17**(5): 193-8.
28. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2002; **63**(2): 129-45.
29. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; **60**(3): 879-87.
30. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; **54**(1): 28-46.
31. Hopewell JW, Nyman J, Turesson I. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *International journal of radiation biology* 2003; **79**(7): 513-24.
32. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RK, Holden L, Robb-Blenderman L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Supportive Care in Cancer* 2006; **14**(8): 802-17.
33. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-Garcia M, Pachon-Ibanez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2012; **41**(2): 225-38.

34. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; **100**(9 Suppl): 1995-2025.
35. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head & neck* 2004; **26**(9): 796-807.
36. Worthington Helen V, Clarkson Jan E, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000978.pub5/pdf/standard>, accessed Dec. 27th 2012).
37. Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Archives of Iranian medicine* 2012; **15**(4): 214-8.
38. Grötz K. Mundtrockenheit (Teil 1) - Ätiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie. *Zahnärzteblatt Baden-Württemberg* 03/2008 ([www.zahnaerzteblatt.de/page.php?modul=HTMLPages&pid=85&ausgabe=&ausgabe=0308](http://www.zahnaerzteblatt.de/page.php?modul=HTMLPages&pid=85&ausgabe=&ausgabe=0308), accessed July 23rd 2013).
39. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, et al. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; **78**(2): 449-53.
40. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006; **107**(11): 2525-34.
41. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011; **12**(2): 127-36.
42. Koukourakis MI, Danielidis V. Preventing radiation induced xerostomia. *Cancer treatment reviews* 2005; **31**(7): 546-54.
43. Bomeli SR, Desai SC, Johnson JT, Walvekar RR. Management of salivary flow in head and neck cancer patients--a systematic review. *Oral oncology* 2008; **44**(11): 1000-8.
44. Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. *Seminars in radiation oncology* 2009; **19**(1): 35-42.
45. Manikantan K, Khode S, Sayed SI, et al. Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer treatment reviews* 2009; **35**(8): 724-32.
46. National Cancer Institute (National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010 ([http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), accessed Dec. 1st 2012).
47. Porter SR, Fedele S, Habbab KM. Taste dysfunction in head and neck malignancy. *Oral oncology* 2010; **46**(6): 457-9.
48. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2010; **18**(8): 1033-8.
49. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head & neck* 2006; **28**(6): 508-16.
50. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer treatment reviews* 2006; **32**(7): 541-7.



51. Bath SS, Caudell JJ, Chen AM. Practical considerations in reducing swallowing dysfunction following concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Head & neck* 2013.
52. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; **60**(5): 1425-39.
53. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007904.pub2/pdf/standard>, accessed Jan 11th 2013).
54. Cousins N, Macaulay F, Lang H, Macgillivray S, Wells M. A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus. *Oral oncology* 2013.
55. Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczynski J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy - aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences* 2007; **45**(1): 26-30.
56. Platteaux N, Dirix P, Hermans R, Nuyts S. Brachial plexopathy after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2010; **186**(9): 517-20.
57. Esik O, Csere T, Stefanits K, et al. A review on radiogenic Lhermitte's sign. *Pathology oncology research : POR* 2003; **9**(2): 115-20.
58. Pak D, Vineberg K, Feng F, Ten Haken RK, Eisbruch A. Lhermitte sign after chemo-IMRT of head-and-neck cancer: incidence, doses, and potential mechanisms. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012; **83**(5): 1528-33.
59. Gemici C. Lhermitte's sign: Review with special emphasis in oncology practice. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010; **74**(2): 79-86.
60. Chen AM, Hall WH, Li J, et al. Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012; **84**(1): 165-9.
61. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; **76**(3 Suppl): S10-9.
62. Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral oncology* 2010; **46**(6): 471-4.
63. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral oncology* 2010; **46**(11): 795-801.
64. Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; **65**(11): 2311-6.
65. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; **80**(3): 832-9.
66. Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head

- and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005; **23**(6): 1125-35.
67. ARO. Studienprotokoll Akzelerierte Strahlentherapie +/- 5-Fluorouracil / Mitomycin C bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. 1994.
68. RTOG. RTOG / EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Official Website (EORTCorg); CTC v 20 Publication, Appendix IV* 1999 ([http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf), accessed Dec. 14th 2012).
69. National Cancer Institute (National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services). Common Toxicity Criteria Version 2.0. 1999 ([http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf), accessed Dec. 1st 2012).
70. James MA. Use of the Medical Research Council muscle strength grading system in the upper extremity. *The Journal of hand surgery* 2007; **32**(2): 154-6.
71. RTOG. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. *Radiation Therapy Oncology Group* 2011 (<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>, accessed Dec. 1st 2012).
72. Budach V, Poettgen C, Baumann M, et al. Chemoradiation is More Effective than Dose Escalation in Locally Advanced Head & Neck Cancer. 5-Years Results of a German Multicenter Randomized Trial (ARO 95-06). *Presentation (ASTRO/ASCO/AHNS Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium, Rancho Mirage)* 2007.
73. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine* 1998; **338**(25): 1798-804.
74. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005; **77**(1): 18-24.
75. Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1993; **27**(2): 241-50.
76. Haffty BG, Son YH, Papac R, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Yale Mitomycin Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 1997; **15**(1): 268-76.
77. Dobrowsky W, Naude J, Widder J, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1998; **42**(4): 803-6.
78. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 1996; **14**(9): 2527-39.
79. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Jr., et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1998; **42**(2): 269-76.

80. Budach W, Paulsen F, Welz S, et al. Mitomycin C in combination with radiotherapy as a potent inhibitor of tumour cell repopulation in a human squamous cell carcinoma. *British journal of cancer* 2002; **86**(3): 470-6.
81. Rockwell S, Moulder JE. Hypoxic fractions of human tumors xenografted into mice: a review. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1990; **19**(1): 197-202.
82. Sartorelli AC, Hodnick WF, Belcourt MF, et al. Mitomycin C: a prototype bioreductive agent. *Oncology research* 1994; **6**(10-11): 501-8.
83. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000; **48**(1): 7-16.
84. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; **368**(9538): 843-54.
85. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**(9388): 933-40.
86. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012; **13**(2): 145-53.
87. Welz H, Pottgen C, Abu Jawad J, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy versus conventional fractionation both combined with chemotherapy in patients with locally advanced head and neck carcinomas: a retrospective analysis of a monoinstitutional series. *Oncology* 2009; **76**(6): 405-12.
88. Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyau C, Baey C, Bourhis J, Pignon JP. Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *Journal of clinical epidemiology* 2011; **64**(9): 985-92.
89. Widder J, Dobrowsky W, Schmid R, Pokrajac B, Selzer E, Potter R. Hyperfractionated accelerated radiochemotherapy (HFA-RCT) with mitomycin C for advanced head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004; **73**(2): 173-7.
90. Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, et al. Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003; **67**(1): 17-26.
91. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004; **22**(23): 4665-73.
92. Ghadjar P, Simcock M, Studer G, et al. Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012; **82**(2): 524-31.
93. Budach V, Cho C, Sedlmaier B, Wittlinger M. Five years' results of the German ARO 04-01 trial of concurrent 72 Gy hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) plus once weekly cisplatin/5-FU versus mitomycin C/5-FU in stage IV head and neck cancer. *Poster ASCO Annual Meeting Chicago* 2012.
94. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma

- of the head and neck: a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000; **18**(7): 1458-64.
95. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; **64**(4): 983-94.
96. Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990; **65**(8): 1685-91.
97. Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1990; **19**(6): 1347-50.
98. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *Journal of Clinical Oncology* 1998; **16**(4): 1318-24.
99. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; **88**(4): 876-83.
100. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; **91**(24): 2081-6.
101. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004; **22**(1): 69-76.
102. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001; **50**(5): 1161-71.
103. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology* 2010; **11**(1): 21-8.
104. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2011; **12**(2): 153-9.
105. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head & neck* 2007; **29**(4): 387-400.
106. Cvek J, Kubes J, Skacelikova E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70-75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer. A phase I dose escalation study. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2012; **188**(8): 666-70.
107. Tao Y, Daly-Schveitzer N, Lusinchi A, Bourhis J. Advances in radiotherapy of head and neck cancers. *Current opinion in oncology* 2010; **22**(3): 194-9.
108. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Optimising the therapeutic ratio in head and neck cancer. *The Lancet Oncology* 2010; **11**(3): 287-91.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tobias Finazzi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Akut- und Spättoxizitäten im Rahmen der ARO 95-06 Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Tobias Finazzi hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Bisher kein Anteil an erfolgten Publikationen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

## 9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, welche mir das Schreiben dieser Promotionsarbeit ermöglicht und mich dabei in vielerlei Hinsicht im fachlichen und persönlichen Bereich unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Volker Budach für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die Betreuung und Korrektur der Arbeit. Insbesondere dankend hervorheben möchte ich, auf welcher unkomplizierten, offenen und stets freundlichen Art und Weise mir das Anfertigen einer interessanten Promotionsarbeit fernab meiner Heimat im wunderbaren Berlin ermöglicht wurde. Selbiges gilt auch für Frau Dr. med. Carmen Stromberger, welche das Manuskript kritisch durcharbeitete und mich als Oberärztin der Klinik für Strahlentherapie und Mitbetreuerin der Arbeit mit hilfreichem Rat beim Schreiben unterstützte. Bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke möchte ich mich für die Bereitstellung der Grafiken zu den kumulativen Inzidenzen sowie die eingehende Beantwortung meiner Fragen aus dem statistischen Bereich bedanken. Nicht zuletzt gebührt mein herzlicher Dank auch Frau Bärbel Schumann vom Chefarztsekretariat, welche meine vielen Anfragen auf stets äußerst freundlicher Art und Weise bearbeitete und mich beim Bewältigen der verschiedenen administrativen Hürden tatkräftig unterstützte.

Besonderer Dank gebührt selbstredend meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, Robert und Martha Finazzi, welche mir das Medizinstudium ermöglichten und mich in allen Lebensbereichen stets liebevoll unterstützten. Abschließend möchte ich mich natürlich auch bei meiner Freundin Marlen und all meinen Freunden und Freundinnen in Basel und Berlin bedanken, die mein Leben abseits der beruflichen und akademischen Welt mit viel Freude und Glück erfüllen.