

Steffen Henrik Hauswald

Dr. med.

Radioonkologische Behandlung von Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich bei unbekanntem Primärtumor: Langzeitergebnisse und Toxizität

Geboren am 12.09.1977

Reifeprüfung am 30.06.1997

Studiengang der Humanmedizin vom WS 1998/99 bis WS 2005/06

Physikum am 27.08.2001 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heilbronn, Luzern (Schweiz), Heidelberg

Staatsexamen am 8.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Herr Professor Dr. med. W. Harms

Metastasen bei unbekanntem Primärtumor, auch als CUP-(Cancer of Unknown Primary)-Syndrom bekannt, sind aufgrund der Unkenntnis der Lokalisation des Primärtumors oftmals mit einer ungünstigen Überlebensprognose assoziiert. Die bisherige Literatur zeigt eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich der Therapiedurchführung und -toxizität.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Therapieergebnisse von 84 Patienten, die zwischen 1971 und 2002 am Universitätsklinikum Heidelberg aufgrund zervikaler Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor therapiert wurden, erfasst. Ziel der Studie war es, die Akut- und Spättoxizität der Strahlentherapie sowie die Langzeitergebnisse - hinsichtlich des Überlebens - der angewandten Behandlungsmethoden zu analysieren.

Bei der Behandlung des betrachteten Patientenkollektivs - mit einem medianen Alter von 63 Jahren - wurden grundsätzlich zwei Therapiekonzepte angewendet: ein operatives Verfahren mit adjuvanter Bestrahlung bei 82,1% der Patienten und - aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums - eine ausschließlich strahlentherapeutische Behandlung bei 17,9% der Patienten. 57,9% der chirurgisch therapierten Patienten wurden einer Tonsillektomie und 75,4% einer Neck Dissection zugeführt. Insgesamt bestand die Strahlentherapie in 44,0% der

Fälle aus einer kombinierten Photonen- und Elektronenbestrahlung, in 34,5% aus einer alleinigen Photonen- und in 9,5% aus einer alleinigen Elektronenbestrahlung. Die applizierte mediane Gesamtdosis betrug hierbei 60 Gray über einen medianen Zeitraum von 41 Tagen. Weiterhin war eine zytostatische Therapie in 22,6% aller Fälle Teil der Behandlung.

Sowohl die Durchführung der Tonsillektomie ($p=0,0031$) als auch der Neck Dissection ($p=0,0369$) führten zu einem signifikant besseren Krankheitsverlauf im Vergleich zu Patienten ohne derartige Eingriffe. Die Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen mit beziehungsweise ohne chirurgische Intervention zeigte kein signifikant verschiedenes Gesamtüberleben ($p=0,086$). In Bezug auf das Vorhandensein von Residualtumor zeigte sich ein signifikant längeres Überleben der Patienten mit R0-Situation verglichen mit R1- und R2-Situationen ($p=0,0026$). Bei Patienten mit Tumormassen außerhalb der Lymphknotenkapsel fand sich ein signifikant ungünstigeres Überleben ($p=0,0045$). Die vorteilhaftesten Therapieergebnisse konnten im Lymphknotenstadium N2 erzielt werden. Das mediane Überleben betrug hier 28,2 Monate, wohingegen es im Stadium N3 mit 6,3 Monaten signifikant kürzer war ($p=0,0034$). Bei dem medianen Gesamtüberleben der Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie konnte keine signifikante Differenz ermittelt werden ($p=0,3283$). Im Rahmen der Bestrahlung kam es in 45,2% der Fälle zu akuten Strahlenreaktionen dritten oder vierten Grades, die bei 33,3% aller Patienten die Schleimhäute und bei 10,7% die Haut im Sinne einer fibrinösen Mukositis, Ulzeration oder Nekrose betrafen. Eine schwere ösophagopharyngeale Dysphagie trat bei 13,1% auf. Bei 6,0% zeigten sich Reizungen des Larynx. Weiterhin kam es bei 3,6% aller Patienten zu Übelkeit und Erbrechen. Späte Strahlenreaktionen dritten oder vierten Grades traten hingegen bei 4,8% aller Patienten auf. So zeigten 2,4% des Patientenkollektivs eine schwere Induration mit Unterhautfettgewebsatrophie mit oder ohne Kontraktur, die mehr als 10% des Bestrahlungsfelds ausmachte. 38,1% aller Patienten klagten über eine moderat bis schwer ausgeprägte Mundtrockenheit.

Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Studie lag im Mittel bei 25,4 Monaten (0,1 bis 260 Monate). Im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen erzielten 63 Patienten (75,0%) eine komplette Remission, während 19 Patienten (22,6%) eine Progression der Erkrankung aufwiesen. Bei 19 Patienten mit kompletter Remission (30,2%) kam es im Verlauf der Nachsorge zu einem Krankheitsrezidiv. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei acht Patienten (9,5%) eine Fernmetastasierung vor, was bei 66 Patienten (78,6%) ausgeschlossen wurde. Waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vorhanden,

resultierte daraus mit medianen 9,2 Monaten ein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich zu medianen 16,8 Monaten bei Patienten ohne Filiae ($p=0,007$). Entwickelten die Patienten Fernmetastasen im Verlauf, führten diese nicht zu einer signifikant schlechteren Prognose ($p=0,2449$). Das Gesamtüberleben des betrachteten Patientenkollektivs lag nach Bestrahlungsende im Median bei 11,4 Monaten (0,1 bis 260 Monate). Das Dreijahresüberleben betrug 30%, das Fünfjahresüberleben 27%. Unter Ausblendung anderer Todesursachen als der des CUP-Syndroms fand sich ein krankheitsspezifisches medianes Überleben von 16,8 Monaten mit einem Drei- beziehungsweise Fünfjahresüberleben von 39% respektive 34%. Bei Patienten mit kompletter Remission lag das mediane rezidivfreie Intervall nach Abschluss der Bestrahlung bei 9,1 Monaten.

Auf dem Boden unserer Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass Patienten im Lymphknotenstadium N2 und N3 signifikant bessere Therapieergebnisse erzielten, wenn ihnen eine chirurgische Behandlung durch Tonsillektomie und Neck Dissection mit R0-Situation zukam. Eine strahlentherapeutische Behandlung stellt im Rahmen eines CUP-Syndroms ein effektives Therapieverfahren mit akzeptabler Akut- und Spättoxizität dar. Allerdings sollte das therapeutische Vorgehen, ob chirurgisch, strahlentherapeutisch, chemotherapeutisch oder als Kombination dieser Möglichkeiten, immer individuell auf den Patienten zugeschnitten werden.