

Dr. med. dent. Michael Engel

Dr. med.

## **Lebensqualität und Langzeitüberleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle nach neoadjuvanter Radio-Chemotherapie und radikaler Tumorresektion**

Geboren am 07.12.1972 in Saarlouis

Reifeprüfung am 22.06.1992 in Dillingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000/2001

Physikum am 11.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 17.05.2001 an der Universität Heidelberg

Studiengang der Zahnheilkunde vom WS 2001 bis WS 2004/2005

Staatsexamen im Fach Zahnheilkunde am 19.04.2005

Promotion zum Dr. med. dent.

Promotionsfach: Mund-Zahn Kieferheilkunde

Doktorvater: PD Dr.med. Dr.med.dent. Ch. Hofele M.Sc.

In einer an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Heidelberg durchgeführten Studie wurden die Krankenakten von insgesamt 207 Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle retrospektiv ausgewertet. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die neoadjuvant gemäß dem Essener Protokolls (40 Gy/Cisplatin 12,5 mg/m<sup>2</sup>) im Zeitraum von 1992 bis 2005 vorbehandelt und anschließend operiert wurden. Untersucht wurden die Überlebensraten sowie der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Lebensqualität der Patienten des Studienkollektivs.

Alle 207 Patienten zeigten ein fortgeschrittenes Tumorstadium III oder IV. Das Patientendurchschnittsalter betrug 59,1 Jahre, das Geschlechterverhältnis lag bei 4:1 zugunsten der männlichen Patienten. Mit 37,3% am häufigsten vertreten waren Tumoren im Bereich des Mundbodens. Zwischen tumorabhängigem und tumorunabhängigem Versterben der Patienten konnte in unserem Studienkollektiv nicht sicher unterschieden werden. Im November 2006 waren 98 Patienten laut Aktendokumentation am Leben, also 47,3% des Gesamtkollektivs. 109 Patienten (52,7%) waren zu diesem Zeitpunkt verstorben. 50 der 109 Patienten verstarben tumorabhängig, bei weiteren 59 Patienten ist fraglich ob der Tod tumorabhängig war. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der 207 Patienten des Gesamtkollektivs lag zu diesem Zeitpunkt bei 36,5 Monaten (2,7–155,4 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit der 98 lebend dokumentierten Patienten lag bei 75,36 Monaten (5,4 bis 155,4 Monate) wovon 61 dieser Patienten mindestens 5 Jahre nachuntersucht werden konnten

Nach der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich für das Patientenkollektiv eine Gesamtüberlebensrate von 49,5% nach 60 Monaten und 37,0% nach 120 Monaten. Weiter zeigten die Patienten der Kategorie pN0 eine Überlebensrate von 56,2% nach 5 Jahren und 41,1% nach 10 Jahren, im Gegensatz zu den Patienten mit histopathologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall (pN+) bei denen sich eine Überlebensrate von 37,2% nach 5 Jahren und 29,0% nach 10 Jahren zeigte (p=0,004). In Abhängigkeit des postoperativen histopathologischen N Stadiums zeigte sich, dass Patienten mit histopathologischen N0 Stadium eine signifikant höhere 5 und 10-Jahres Überlebensrate

zeigen als Patienten die nach neoadjuvanter Radio/Chemotherapie vitale Tumorzellen im Lymphknotenbefund (N+) zeigten ( $p=0,004$ ).

Die krankheitsfreie Überlebensrate des gesamten Patientenkollektivs bei 48,8% nach 60 Monaten und 36,0% nach 120 Monaten, wobei Patienten der Kategorie pN0 eine krankheitsfreie Überlebensrate von 55,5% nach 5 Jahren und 40,0% nach 10 Jahren, im Gegensatz zu den Patienten mit histopathologisch nachgewiesenem positiven Lymphknotenbefall (pN+) bei denen sich eine Überlebensrate von 37,0% nach 5 Jahren und 27,5% nach 10 Jahren zeigte ( $p=0,007$ ). Die meisten Lokalrezidive (33,3%) traten im Stadium pT4 auf. Das Auftreten einer Fernmetastase zeigte sich mit 17,8% am häufigsten im Stadium pT3.

Wir konnten mittels multivariater Cox Regressionsanalyse ein 2,5-fach gesteigertes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs oder loko-regionalem Rezidiv bei histopathologisch nachweisbaren vitalen Zellen (pT+) im Tumorsektat nachweisen ( $p=0,05$ ). Bei nachgewiesenen vitalen Tumorzellen im Lymphknotenpräparat (pN+) konnte sogar ein 6,1-fach erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten einer Fernmetastase nachgewiesen werden ( $p<0,001$ ).

Von den insgesamt 35 Patienten des Gesamtkollektivs die bezüglich ihrer Lebensqualität befragt werden konnten, waren 27 männlich und 8 weiblich. Alle 35 Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Befragung weder ein Rezidiv noch ein Zweitmalignom. Die Therapie gemäß des Essener Protokolls lag länger als 3 Jahre zurück. Messinstrumente zur Bestimmung der Lebensqualität waren die Fragebögen EORTC QLQ-C-30 und EORTC H&N35. Das Alter betrug im Median zum Zeitpunkt der Operation 56 Jahre und die Zeit zwischen Operation und Zeitpunkt der Befragung bei 98 Monaten (39-164 Monate). Das Tumorstadium IV bestand bei allen 35 Patienten. Als potenzielle Einflussgrößen auf die Lebensqualität wurden folgende Parameter berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Ausmaß der Radikalität der Neck dissection, Art der Deckung des Resektionsdefektes, Ausmaß der Unterkieferresektion und Art der Unterkieferrekonstruktion. Die Bonferroni-Holm Adjustierung bei 6 zu prüfenden Einflussfaktoren und Skalen der zwei Fragebögen führte zu keiner Bewertung die das Signifikanzniveau erreichte. Obwohl wir in keiner der Gruppierungen statistisch signifikante Ergebnisse gefunden haben, werden für die einzelnen Gruppierungen bessere oder schlechtere Werte dargestellt, um tendenzielle Entwicklungen beschreiben zu können.

Daraus folgend kann die Vermutung geäußert werden, dass tendenziell jüngere Patienten und Frauen mit fortgeschrittenem Tumorstadium mehr von den Folgen einer neoadjuvanten Therapie mit anschließender Tumoroperation betroffenen zu sein scheinen als ältere Patienten und Männer mit gleichem Tumorstadium. Dies könnte Berücksichtigung finden, sowohl bei der Therapieplanung und beim Aufklärungsgespräch, als auch in der postoperativen und onkologischen Betreuung. Auch zeigte die neoadjuvante Vorbehandlung mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie eine statistisch deutlich verbesserte Überlebenschance für Patienten mit unvorbehandelten, primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Die Effektivität der Vorbehandlung gemäß dem Essener Protokoll konnte anhand der pathohistologischen Begutachtung der Resektate belegt werden. Die Behandlung bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle sollte auf multimodalen Therapiekonzepten beruhen.