

Michael Hoffmann

Dr. med.

Langzeitergebnisse der Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle mittels postoperativer intensitätsmodulierter Radiotherapie

DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Huber

Das lokal fortgeschrittene Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom zeichnet sich durch ein hohes Lokalrezidivrisiko und eine frühzeitige lymphogene Metastasierung aus. Aus diesem Grund bedarf es selbst nach kompletter Resektion in der Regel einer zusätzlichen postoperativen Radio(chemo)therapie zur Erhöhung der lokoregionären Kontrolle. Die hierfür notwendigen Bestrahlungsdosen und –volumina können jedoch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen vergesellschaftet sein. Moderne Verfahren wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie könnten aufgrund ihrer dosimetrischen Vorteile hinsichtlich Zielvolumenabdeckung und Schonung angrenzender Risikoorgane Vorteile sowohl bezüglich der lokoregionären Kontrolle als auch im Hinblick auf die Nebenwirkungshäufigkeit bieten. In den meisten bisherigen Studien wurde ihr Einsatz jedoch in Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Tumorlokalisationen untersucht, obwohl diese sowohl die Behandlungsoptionen als auch die Ergebnisse in onkologischer wie auch funktioneller Hinsicht nicht unwesentlich beeinflussen kann. Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation der klinischen Ergebnisse der Gruppe von Patienten mit Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom, die bisher am Deutschen Krebsforschungszentrum mit einer postoperativen intensitätsmodulierten Radiotherapie behandelt wurden, im Hinblick auf das onkologische Langzeitergebnis unter besonderer Berücksichtigung der akuten und späten Nebenwirkungsrate.

Hierzu fand eine retrospektive Analyse der Ausgangslage, der Bestrahlungspläne, der onkologischen Ergebnisse sowie der akuten und chronischen Nebenwirkungsrate statt, welche anschließend mit den Ergebnissen ähnlicher Studien aus der Literatur verglichen wurde. Insgesamt wurden 75 Patienten, die zwischen 2000 und 2010 wegen eines Oropharynx- oder Mundhöhlenkarzinoms am Deutschen Krebsforschungszentrum

postoperativ radio- bzw. radiochemotherapiert wurden, in die Analyse eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 55 Monate.

Etwa drei Viertel der Primärtumoren befanden sich im Oropharynx. Die Operation führte in 64% zu einer mikroskopisch kompletten Entfernung während bei 36% ein positiver Schnittrand vorlag. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (87%) wies ein lokal-fortgeschrittenes postoperatives Stadium (III/IV) auf. Positive Lymphknoten, perineurale Invasion und extrakapsuläres Wachstum fanden sich bei 84%, 7% und 29% der Patienten.

Alle Patienten wurden mittels postoperativer intensitätsmodulierter Radiotherapie behandelt, welche bei 84% ein intergirtes Boostkonzept einschloss. In diesem Konzept erhielt die Region des ehemaligen Primärtumors typischerweise eine Gesamtdosis von 66 Grey (Einzeldosis 2,2 Grey) und die regionären Lymphabflusswege eine Gesamtdosis von 54 Grey (Einzeldosis 1,8 Grey) in 30 Fraktionen. Eine simultane meist platinbasierte Chemotherapie wurde bei 53 Patienten aufgrund vorliegender Risikofaktoren appliziert.

Während der Bestrahlungsplanung wurde der Versuch einer möglichst weitgehenden Schonung von Risikoorganen z.B. der Parotiden und des Rückenmarks unternommen. Als wesentliche Endpunkte wurden die lokoregionäre Kontrolle, die distante Kontrolle, das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier-Methode evaluiert. Zur Evaluation möglicher prognostischer Faktoren erfolgten explorative univariate und multivariate Subgruppenanalysen mittels Logrank-Test bzw. nach der Cox-Regressions-Methode. Die Nebenwirkungen wurden mit Hilfe einer in Anlehnung an die Radiation Therapy Oncology Group Kriterien teilweise leicht modifizierten Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3 erfasst. Die Radiotherapie konnte in 96% der Patienten ohne Pausen appliziert werden, bei 77% der Patienten mit simultaner Chemotherapie konnte diese zu >80% appliziert werden. Die 5-Jahresraten bzgl. lokoregionärer, und distanter Kontrolle lagen bei 85% und 83%, die 5-Jahresraten bzgl. des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens bei 75% und 72%. Während die zusätzliche Gabe einer simultanen Chemotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren wie positiven Schnitträndern oder extrakapsulärem Wachstum deren prognostischen Einfluss im vorliegenden Kollektiv möglicherweise kompensiert hat, blieb die Zahl der befallenen Lymphknoten ($n > 2$) als starker prognostischer Faktor für alle onkologischen Endpunkte in der univariaten Analyse

und als einziger signifikanter prognostischer Faktor für die lokoregionäre Kontrolle und das progressionsfreie Intervall in der multivariaten Analyse erhalten.

Akuttoxizitäten Grad 3/4 wurden bei 65% der Patienten beobachtet, welche sich besonders in Mukositiden, Odynodysphagien und Leukopenien äußerten. Höhergradige Spättoxizitäten insbesondere in Form von Mundtrockenheit fanden sich bei 23%. Die niedrige Xerostomierate lässt sich über die dosimetrischen Vorteile der intensitätsmodulierten Radiotherapie erklären, die eine bessere Schonung der Parotiden erlaubt. Weiterhin fiel ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Langzeit- Sondenabhängigkeit bei Patienten auf, die eine perkutane endoskopische Gastrostomieanlage bereits aufgrund von postoperativen Komplikationen benötigten. Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit die hervorragenden Ergebnisse, welche mittels Einsatz einer postoperativen intensitätsmodulierten Radiotherapie sowohl im Hinblick auf das onkologische Ergebnis als auch auf Therapiecompliance und Nebenwirkungsrate bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erzielbar sind, für das Subkollektiv der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome mit maturer Nachbeobachtungszeit bestätigen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen sollte der Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie im Rahmen der postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie bei Patienten mit Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen den derzeitigen Therapiestandard darstellen.