

Eugen Petrow

Dr. med. dent.

Primäre und adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bei Patienten mit Oropharynx-Karzinom – Langzeitüberleben und prognostische Faktoren unter Berücksichtigung der akuten und chronischen Toxizität

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

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

Das an zahlreiche Risikostrukturen angrenzende Oropharynx-Karzinom ist chirurgisch schwer erreichbar und nicht immer ist ein operatives Vorgehen möglich. Aufgrund der Möglichkeit der Dosisescalation bei gleichzeitig guter Schonung des umliegenden Normalgewebes besitzt die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) einen hohen Stellenwert für dessen Therapie. Das Ziel der vorliegenden monozentrischen, retrospektiven Studie bestand in der Analyse der onkologischen Ergebnisse und der prognostischen Faktoren sowie die Bewertung der Verträglichkeit der IMRT gemessen anhand der akuten und chronischen Toxizität.

In die Studie wurden 98 an einem Oropharynx-Karzinom erkrankte Patienten eingeschlossen, die zwischen den Jahren 2000 und 2015 mittels IMRT bestrahlt wurden. Es erhielten 33 Patienten eine primäre und 65 Patienten eine adjuvante Radiotherapie. Personen mit erneuter Radiotherapie und Rezidivtherapie wurden ausgeschlossen. Das Geschlechterverhältnis war mit einem Verhältnis von 1:3,9 zugunsten der Männer ($n = 78$; 79,6 %) verschoben. Das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung betrug 57 Jahre. Histopathologisch waren 94,6 % der Karzinome moderat bis schlecht differenziert. Es handelte sich bei 69,1 % um ein verhornendes und bei den restlichen 30,9 % der Patienten um ein nichtverhornendes Plattenepithel-Karzinom. Die Analyse der Gesamtüberlebens- und der Kontrollraten erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. Unterschiede zwischen den Subgruppen wurden mittels Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft ($p < 0,05$). Die Gradeinteilung der akuten und chronischen Toxizität der Radiotherapie erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die gesamte Kohorte betrug 114 Monate. Der mittlere Beobachtungszeitraum für überlebende Patienten betrug 111 Monate (Spanne 19–197 Monate; $n = 44$).

Die 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen in der adjuvanten Radiotherapiegruppe bei 90,8 %, 80 %, 67,4 % und 57,7 % und in der primären Radiotherapiegruppe bei 66,7

%, 39,4 %, 33,1 % und 16,5 %. Damit waren die Gesamtüberlebensraten der adjuvanten Radiotherapiegruppe signifikant höher als die der primären Radiotherapiegruppe ($p < 0,0001$). Eine simultane Chemotherapie zur IMRT erfolgte bei 71,4 % aller Patienten, vorrangig mit Cisplatin (62,9 %) oder Carboplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) (31,4 %), seltener mit Cetuximab (4,3 %) bzw. 5-FU-Monotherapie (1,4 %). Patienten mit simultaner Radiochemotherapie wiesen signifikant ($p = 0,02$) niedrigere Gesamtüberlebensraten auf als Patienten ohne simultane Radiochemotherapie. Eine Induktionschemotherapie vor einer IMRT hatte ebenfalls einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,02$). Patienten mit kleineren Tumervolumina (T1–T3) wiesen im Vergleich zu ausgedehnteren T4-Tumoren signifikant ($p < 0,0001$) höhere Überlebensraten auf. Der Nodalstatus (gepoolt N0–N1 $n = 27$ versus gepoolt N2–N3 $n = 71$, $p = 0,1$), das Geschlecht ($p = 0,33$), das Grading ($p = 0,96$), der Residualstatus ($p = 0,42$) und die Risikofaktoren Nikotin ($p = 0,69$) und Alkohol ($p = < 0,1$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dagegen war die Gesamtüberlebensrate bei Patienten unter 65 Jahren signifikant höher als bei älteren Patienten ($p = 0,05$).

Die lokoregionäre Rezidivrate im gesamten Beobachtungszeitraum betrug 28,6 % ($n = 28$, primäre Radiotherapie $n = 15$, adjuvante Radiotherapie $n = 13$). Im Median traten Rezidive nach 9,5 Monaten (2–125 Monate) auf. Die primäre Radiotherapiegruppe wies lokoregionäre 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Tumorkontrollraten von 66,7 %, 53 %, 45,4 % und 30,3 % auf. Auch hier war die adjuvante Radiotherapiegruppe mit 90,2 %, 84,6 %, 82,2 % und 72,1 % signifikant überlegen ($p < 0,005$). Bei 20 Patienten (20,4 %) traten Fernmetastasen auf, vorrangig innerhalb der ersten drei Jahre. Zwischen den beiden Therapiegruppen bestand hinsichtlich der Fernmetastasen-Kontrollrate kein signifikanter Unterschied ($p = 0,2$).

Das Ausmaß auftretender Nebenwirkungen entsprach meist dem CTCAE Schweregrad I–II. Ausgeprägte Nebenwirkungen mit CTCAE Grad III oder höher traten nur vereinzelt und hauptsächlich als akute Toxizität auf. Als vorrangig akute Nebenwirkungen kamen Mukositis, Nausea, Emesis, Mund-Soor, Ageusie, Gewichtsverlust, das Fatigue-Syndrom, der Bedarf an einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie Magensonde, Strahlendermatitis und andere Hautprobleme vor. Diese Symptome klangen nach Therapieende weitestgehend ab. Die Nebenwirkungen Xerostomie, Dysphagie, Dysgeusie, Lymphödeme, Mundöffnungsstörungen, Heiserkeit und Einschränkungen der Schulter-Arm-Beweglichkeit traten mit Beginn der Radiotherapie als akute Nebenwirkung auf und persistierten in den meisten Fällen noch dauerhaft als chronische Nebenwirkungen und wurden symptomatisch behandelt.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die gute Verträglichkeit und den Stellenwert der IMRT für die Therapie des Oropharynx-Karzinoms. Die Überlegenheit der adjuvanten gegenüber der primären Radiotherapie erklärt sich aus der im adjuvanten Therapieregime verkleinerten Tumormasse, die einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate hat. Patienten untere 65 Jahre profitieren hinsichtlich des Gesamtüberlebens stärker von der Therapie. Eine Induktionschemotherapie und die simultane Chemotherapie können bei Patienten unter 65 Jahren nicht empfohlen werden.