

Onkologisch

Kopf- und Hals-
Tumoren

中外製薬





Prof. Dr. Hartmut Link,
Kaiserslautern

Fortschritte in der Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Die meisten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich entstehen aus dem Epithel des oberen Aerodigestivtrakts, mit der histologischen Klassifikation Plattenepithelkarzinom. Unter anderem treten auch lymphoepitheliale, spindelzellige, verruköse oder undifferenzierte Karzinome auf. Bei mindestens drei Vierteln der Patienten können chronischer Alkohol- oder Tabakkonsum als Auslöser für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren identifiziert werden, die Kombination erhöht das Risiko zusätzlich.

Infektionen mit den humanen Papillomaviren vom Typ 16 und Typ 18 steigern ebenfalls das Risiko, an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken. Zudem besteht

ein Zusammenhang zwischen einer Epstein-Barr-Virus-Infektion und dem Auftreten nasopharyngealer Karzinome. Eine beruflich bedingte regelmäßige Toxinexposition korreliert mit der Entstehung sinusal

Karzinome. Genetische Ursachen sind ebenfalls von Bedeutung: So besteht bei Verwandten ersten Grades der Patienten ein zwei- bis vierfach höheres Risiko, ein Kopf-Hals-Karzinom zu entwickeln, als bei Personen ohne familiäre Disposition.

Trotz vieler Fortschritte bei den Behandlungsmöglichkeiten haben sich die Überlebensraten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in den letzten 30 Jahren nicht signifikant verbessert. Die Ursache hierfür ist die primäre lokoregionäre Metastasierung bei 50% bis 60% der Patienten mit resektablen Tumoren. Zudem entwickeln etwa 10% der Patienten Fernmetastasen oder Zweitmalignome.

Patienten mit Tumoren im Frühstadium werden chirurgisch oder mit einer lokoregionären Strahlentherapie behandelt, den beiden einzigen kurativen Therapiemöglichkeiten bei dieser Tumorentität. Eine Chemotherapie verstärkt die Wirkung der Strahlentherapie und ist daher Standard bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, vor allem bei Patienten mit Tumoren im Stadium III oder IV.

Hypoxische Areale im Tumor sprechen weniger auf die Strahlentherapie an, wie mithilfe der Positronenemissionstomographie und einem Hypoxie-sensitiven Tracer gezeigt werden konnte. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) ermöglicht die Behandlung solcher Areale mit einer höheren Strahlendosis. In einer Studie der Technischen Universität München soll der klinische Effekt der IMRT prospektiv untersucht werden.

Mehr als 90% der Plattenepithelkarzinome überexprimieren den funktionell aktiven EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Dadurch ergeben sich mit der Hemmung der EGFR-Aktivierung weitere Behandlungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel die Gabe des spezifisch wirkenden monoklonalen Antikörpers Cetuximab.

Die Kombination der primären Strahlentherapie mit Cetuximab ist wirksamer als die alleinige Strahlentherapie (Bonner JA et al., 2006, N Engl J Med 354: 567–578). Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob die Ergebnisse der Standardradiochemotherapie mit der zusätzlichen Gabe von Cetuximab ebenfalls verbessert werden können und ob die Toxizität akzeptabel ist. Erste Ergebnisse zeigten bei 23 behandelten Patienten eine Rate kompletter Remissionen von 65% (Merlano MC et al., 2007, J Clin Oncol 25 (Suppl): #6043 und poster session).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren verbessert die Induktionschemotherapie mit

„Die aktuelle interdisziplinäre Therapie kann zu Verbesserungen des Überlebens und der Lebensqualität der Patienten führen.“

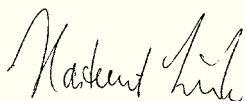
einer Dreifachkombination aus Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU; TCF) die mediane Überlebensdauer auf 71 Monate im Vergleich zu 30 Monaten nach Therapie mit Cisplatin/5-FU (CF), so die Ergebnisse einer amerikanischen Studie (TAX 324; Posner MR et al., 2007, N Engl J Med 357: 1705–1715). Die Patienten der Docetaxelgruppe erhielten die gleiche Dosierung von Cisplatin und 5-FU wie die Patienten der Kontrollgruppe. Die Toxizität von CF war geringfügig höher, sodass häufiger Therapieverschiebungen aufgrund von Neutropenien (65% versus 29% mit TCF) notwendig waren als bei der Applikation von TCF. Die Subgruppe der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx oder des Hypopharynx profitierten von der zusätzlichen Gabe von Docetaxel mit einem deutlich längeren Überleben und bei deutlich mehr Patienten konnte der Larynx erhalten werden (Posner MR et al., 2009, Ann Oncol 20: 921–927).

Die neoadjuvante Therapie mit TCF reduziert bei Patienten mit primär inoperablen Tumoren das Risiko für lokale Rezidive und für Fernmetastasen (europäische Studie TAX 323; Vermorken JB et al., 2007, N Engl J Med 357: 1695–1704). Es konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten die Überlebenszeit mit dem TCF-Regime im Vergleich zum CF-Regime von 14,5 Monaten auf 18,8 Monate verlängert werden kann. In dieser europäischen Studie war die Dosierung von Cisplatin und 5-FU im Docetaxelstudienarm um 25% geringer als im Kontrollstudienarm, sodass die Toxizität von TCF, anders als erwartet, nicht erhöht, sondern geringer war. Wenn bei Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen der Organerhalt ermöglicht wird oder es fraglich ist, ob das Mindestmaß der Resektionsränder eingehalten werden kann, ist es sinnvoll diese Induktionstherapie durchzuführen.

Diese vielversprechenden Therapiemöglichkeiten können bei Patienten in der klinischen Routine eingesetzt werden, bei denen die Radiochemotherapie indiziert ist.

Bei Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Tumoren handelt es sich um eine palliative Therapie. Eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung ist meist nicht sinnvoll oder nicht mehr durchführbar. Dementsprechend wird mit dem Ziel behandelt, die Lebensqualität möglichst wenig zu beeinträchtigen. Für die Behandlung können verschiedene Zytostatika als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden. Der monoklonale Antikörper Cetuximab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und 5-FU verlängert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dieser Patienten deutlich im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (Vermorken JB et al., 2008, N Engl J Med 359: 1116–1127).

Insgesamt gibt es vielversprechende Entwicklungen in der Therapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Wie bei vielen Tumorerkrankungen zeigt sich auch bei Kopf-Hals-Tumoren, dass die aktuelle interdisziplinäre Therapie zu Verbesserungen des Überlebens und der Lebensqualität der Patienten führen kann.



Prof. Dr. Hartmut Link,
Medizinische Klinik I,

Westfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

INHALT

04 Aspekte der Chirurgie bei Kopf-Hals-Tumoren

Prof. Dr. Andreas Dietz, Leipzig

07 Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Dr. Stefan Dietzsch und

Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

10 Psycho-onkologische Aspekte bei Kopf-Hals-Tumoren

Im Gespräch mit

Dr. Pia Heußner, München

12 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit Chemotherapie

Dr. Steffi U. Pigorsch, München

14 Literatur

Vergleich von nicht-glykosyliertem mit glykosyliertem G-CSF

15 Service

Chugai Science Award 2009 –
Allogene Stammzelltransplantation
bei HIV-positivem Patient

15 Impressum

Aspekte der Chirurgie bei Kopf-Hals-Tumoren

Prof. Dr. Andreas Dietz, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Plastische Operationen, Universitätsklinikum Leipzig

Die operative Therapie ist die wichtigste Option in der Behandlung bei erwachsenen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Bei kurativem Therapieansatz (lokalisierter Primärtumor, lokoregionäre, resektable Halslymphknoten und gegebenenfalls resektable Fernmetastasen) ist die Operation bei – unter Berücksichtigung ästhetischer Aspekte – operablem Tumor und Narkosefähigkeit immer indiziert. Außer im Bereich des Stimmbands, wo Resektionsabstände von 1mm ausreichend sind, wird zur Erreichung einer R0-Resektion ein Abstand von mindestens 5mm empfohlen. Ist eine Operation nicht möglich, sollte eine primäre Radiochemotherapie bevorzugt eingesetzt werden.

Insbesondere die ausgedehnte Tumorchirurgie im Kopf-Hals-Bereich ist trotz guter plastisch-chirurgischer Rekonstruktion und moderner Epithetik aufgrund der engen anatomischen Gegebenheiten häufig mit einer dauerhaften Morbidität assoziiert. Trotz der immer noch relativ schlechten Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hat der Einsatz einer adjuvanten Strahlentherapie und gegebenenfalls Chemotherapie zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse vor allem bei Risikokonstellationen, wie zum Beispiel R1-Resektion, Kapseldurchbruch beim Halslymphknoten bzw. ausgedehntem Tumorwachstum, in klinischen Studien beigetragen [1]. Wenn die Resektabilität bei Patienten mit gutem Performance-Status besteht (sicher R0-Resektion, Abstand mindestens 5mm), werden durch die primäre Operation mit anschließender Radiatio bzw. Radiochemotherapie die besten Überlebensraten erzielt (**Abbildung 1**).

Larynx und Hypopharynx

Kleinere Tumoren des Larynx und des Hypopharynx können entweder transoral mit dem CO₂-Laser oder von außen teilreseziert werden. Während in vielen

Ländern bei diesen Patienten bevorzugt eine primäre Strahlentherapie eingesetzt wird, haben sich in den deutschsprachigen Ländern primär chirurgische, kehlkopferhaltende Techniken durchgesetzt. Die größte Bedeutung der chirurgischen Verfahren bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Larynx und des Hypopharynx hat die vollständige Laryngektomie mit partieller und gegebenenfalls kompletter Hypopharyngektomie. Der Stimmverlust kann durch moderne Methoden der Stimmrehabilitation (Stimmprothesen) mit guten Ergebnissen bei 90% der Patienten verhindert werden. Bei zusätzlicher Ausdehnung des Tumors in den oberen Ösophagusmund kann gegebenenfalls zusammen mit einem Viszeralchirurgen die Resektion zu einer partiellen oder kompletten Ösophagektomie erweitert werden. Häufig wird jedoch bei diesen Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren die primäre Radiochemotherapie bevorzugt eingesetzt [2]. Obwohl die Laryngektomie eine der sichersten Therapien bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist, erreichen nur 5% der erfolgreich behandelten Patienten die vollständige berufliche Reintegration. Unter anderem aus diesem Grund werden derzeit als zusätzliche Optionen zur Laryngektomie sogenannte multimodale Organerhaltprogramme in Studien getestet bzw. weiterentwickelt, obwohl auch diese multimodalen Ansätze mit funktionellen Einschränkungen, Spättoxizitäten und relativ hoher Komplikationsrate bei Salvagetherapien korrelieren können [3].

Zervikale lokoregionäre Metastasen

Trotz intensiver Bemühungen zur Etablierung nicht invasiver Diagnostikverfahren, wie beispielsweise der nicht an allen Zentren verfügbaren Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) zur prä- und posttherapeutischen Beurteilung des regionären Lymphabflussgebiets, ist die histologische Untersuchung der mittels Halsdissektion erhaltenen Gewebeprobe von Pathologen bisher

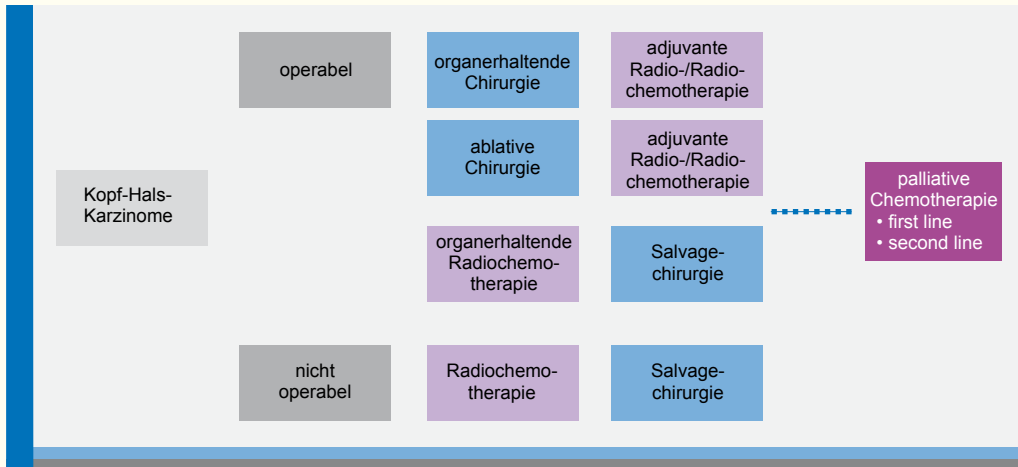


Abbildung 1 ▶ Therapieprinzipien bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

der Goldstandard zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen [4, 5]. Prinzipiell sollte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ab dem Stadium II eine ipsilaterale selektive Halsdissektion in Betracht gezogen werden, auch wenn mithilfe bildgebender Verfahren anhand der Morphologie eine N0-Situation diagnostiziert wurde. Dabei sollten die zu resezierenden Lymphknoten-Resektionslevel anhand der Lymphdrainagebereiche des jeweiligen Tumors festgelegt werden. Bei Tumoren der Gesichts- und vorderen Kopfhaut sind auch die Lymphknoten in der Glandula parotis zu berücksichtigen. Bei Patienten mit die Mittellinie überschreitenden Karzinomen sollte eine beidseitige Halsdissektion durchgeführt werden. Die aktuelle Klassifikation der Halsdissektion ist die nach Robbins et al. [6].

Speicheldrüsen

Bei Raumforderungen im Bereich der Kopfspeicheldrüsen sollte keine Biopsie für die Diagnostik durchgeführt werden. Das Risiko für eine Streuung von Tumorzellen bei pleomorphen Adenomen, die häufig auftreten, ist zu groß. Das Vorliegen eines malignen Speicheldrüsentumors ist immer anzunehmen, wenn eine begleitende Fazialisparese oder vergrößerte Halslymphknoten beobachtet werden oder der Tumor bei der Palpation nicht eindeutig begrenzt bzw. fixiert erscheint. In diesen Fällen ist der Patient über eine umfangreiche Resektion mit möglicher Fazialisresektion (und gegebenenfalls Rekonstruktion) sowie eine Halsdissektion zu informieren. Ist der Unterkiefer infiltriert, sollte dieser teilweise reseziert werden. Wenn das angrenzende Felsenbein bzw. die Laterobasis betroffen ist, kann der Eingriff auf eine Petrosektomie mit Resektion von Anteilen der lateralen Schädelbasis erweitert werden

(Hals-, Nasen-, Ohren [HNO]-, Mund-, Kiefer- und Gesichts [MKG]-, Neurochirurgie). Die Rekonstruktion des Nervus facialis erfolgt nach den aktuellen Prinzipien der Fazialischirurgie, wobei Interponate bzw. Reanastomosierungen mit dem Nervus hypoglossus am häufigsten eingesetzt bzw. durchgeführt werden [7].

Nase, Nasennebenhöhlen und Oberkiefer

Bei Patienten mit Tumoren des Oberkiefers, der Nasennebenhöhlen oder der Nasenhöhle gelten bei der Tumorresektion und der Rekonstruktion vergleichbare Behandlungsprinzipien. Resektionen von Tumoren in Kiefer- und Nasenhöhle beinhalten häufig auch eine Resektion der zahntragenden Abschnitte des Oberkiefers und werden deshalb von HNO- und MKG-Chirurgen zusammen durchgeführt. Generell wird der Zugang mit minimaler Gewebeerstörung genutzt, jedoch muss er entsprechend der Ausdehnung des Tumors so gewählt werden, dass die R0-Kriterien erfüllt sind. Dies erfordert ein großes Spektrum an Operationsverfahren, einschließlich der Midfacial-degloving-Technik, transoraler und transfazialer Zugänge und der Möglichkeit für eine endoskopische Assistenz. Bei einer Resektion in diesem anatomisch komplexen Bereich hat sich der Einsatz der intraoperativen Navigation bewährt, vor allem um mit hoher Sicherheit während des chirurgischen Eingriffs die Abgrenzung zur Schädelbasis und zur Orbita zu gewährleisten [8].

Grundsätzlich können im Oberkiefer Obturatorprothesen eingesetzt werden. Dabei ist es wichtig, dass die Resektionshöhle einsehbar bleibt und somit eine gute Rezidivkontrolle möglich ist. Bei lokal/scharf begrenzten, kleinen Tumoren kann mit Obturatorprothesen eine gute Funktionalität und ein ästhetisch

zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden. Zudem ist in Abhängigkeit von Tumorausdehnung, geplanten adjuvanten Therapiemaßnahmen, Alter und Wunsch des Patienten die plastisch-chirurgische Rekonstruktion möglich. Die Verschließung der Resektionshöhle mit gut durchbluteten Transplantaten hat den Vorteil, die HDR (high-dose-rate)-Brachytherapie als adjuvante Maßnahme in Bereichen einsetzen zu können, in denen große Resektionsabstände notwendig sind, um nicht beispielsweise die Dura mater oder die Arteria carotis zu schädigen.

Mundhöhle, Oropharynx

Bei Patienten mit resektablen Karzinomen in der Mundhöhle oder im Oropharynx wird ebenfalls eine operative Therapie mit entsprechenden Rekonstruktionsverfahren durchgeführt (HNO- und MKG-Chirurgie). Vor allem Patienten mit Tumoren der Tonsillenregion erhalten zudem immer häufiger eine primäre Radiochemotherapie, da eine hohe Korrelation mit HPV (humanes Papillomavirus)-Infektionen besteht, die zu einer hohen Strahlenempfindlichkeit führen [9]. Bei Tumoren in der Nähe des Unterkiefers kann eine Unterkieferresektion notwendig sein, gegebenenfalls auch als Kontinuitätserhaltende Kastenresektion bzw. als teilweise Unterkieferresektion.

Schädelbasis

Alle histologischen Formen der Kopf-Hals-Tumoren können überall im Bereich der Schädelbasis auftreten. Auch bei diesen Patienten ist zunächst eine histologische Untersuchung zu empfehlen, um anschließend ein abgestimmtes therapeutisches Gesamtkonzept durchführen zu können (HNO-, MKG-, Neurochirurgie). Die Biopsie im Bereich der vorderen Schädelbasis kann entweder transnasal, transorbital oder transfrontal mittels minimal invasiver, überwiegend endoskopischer Verfahren mithilfe eines CT-basierten Navigationssystems oder mechanischen Assistenzsystems entnommen werden [8]. Bei Patienten mit Tumoren der Schädelbasis mit Beteiligung der frontalen Dura bzw. der Randbereiche des Frontalhirns werden transkraniale und mittlerweile ausschließlich transnasale oder kombiniert transnasale/transkraniale (subdurale oder transdurale) Zugänge gewählt [10].

Karzinome der lateralen Schädelbasis werden nach Möglichkeit mit einer radikalen Petrosektomie und gegebenenfalls konsekutiven neurochirurgischen Resektion angrenzender Infiltrationen im Temporallappen entfernt. Ist die Orbita betroffen, ist in der Regel die Resektion der vollständigen Orbita inklusive des Auges indiziert.

Insbesondere bei einer Hirnbeteiligung oder einer notwendigen umfangreichen Duraresektion ist immer kritisch abzuwägen, ob mittels einer primär chirurgischen Maßnahme eine ausreichende Radikalität möglich und insgesamt zu rechtfertigen ist.

Fernmetastasen

Die Behandlung von Patienten mit selten auftretenden Fernmetastasen richtet sich zunächst nach den Kriterien für die Resektibilität der Metastasen und des Primärtumors. Ist der Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich nicht sinnvoll resektabel oder liegen multiple Metastasen vor (überwiegend in der Lunge oder der Leber), relativiert sich die chirurgische Radikalität. Sofern möglich, sollten solitäre Lungenmetastasen chirurgisch entfernt werden, wobei eine relativ gute Prognose besteht. Bei Patienten mit Metastasen in anderen Bereichen (Leber, Gehirn etc.) sollte analog verfahren werden.

Tumorrezidive, Salvagechirurgie und Zweitkarzinome

Auch wenn die Therapien immer besser werden, ist bei Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region das häufige Auftreten von Rezidiven und Zweittumoren aufgrund der Feldkanzerisierung weiterhin ein großes Problem. Es sind immer zunächst die Kriterien für die primäre Resektibilität zu überprüfen. Dies gilt auch für Tumorresiduen nach primärer multimodaler Therapie (Salvage), die möglichst in den alten Grenzen reseziert werden sollten (Downstaging bei Kopf-Hals-Malignomen ist nicht möglich) [11].

Kann keine Operation durchgeführt werden, sind auch nach erfolgter Vorbestrahlung neue Therapiekonzepte mit Re-Bestrahlung (gegebenenfalls kombiniert mit der Applikation von Taxanen) sowie First- oder Second-line-Chemotherapien möglich. ■

Literatur

- [1] Bernier J et al. (2006) *J Clin Oncol* 24: 2629–2635
- [2] Dietz A (2007) *Kopf-Hals-Tumoren – Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts*, UNIMED Verlag AG, Bremen, 1. Auflage
- [3] Lefebvre JL et al. (2009) *Head Neck* 31: 429–441
- [4] Porceddu SV et al. (2005) *Head Neck* 27: 175–181
- [5] Rogers JW et al. (2004) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 694–697
- [6] Robbins KT et al. (2002) *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 751–758
- [7] Terzis JK, Konofaos P (2008) *Facial Plast Surg* 24: 177–193
- [8] ASKRA (2008) *HNO* 56: 908–915
- [9] Andl T et al. (1998) *Cancer Res* 58: 5–13
- [10] Snyderman CH, Kassam AB (2006) *J Am Coll Surg* 202: 563
- [11] Zbären P et al. (2008) *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16: 147–153

Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Dr. Stefan Dietzsch und Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig

Wird die Diagnose fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumor gestellt, stehen heutzutage verschiedene multimodale Therapien zur Verfügung, bei denen die Bestrahlung und Chemotherapie wichtige Bestandteile sind. Außerdem nimmt die Bedeutung der sogenannten targeted (zielgerichteten) Therapien zu. Die möglichen Behandlungskonzepte sind: Operation mit adjuvanter Radio(chemo)therapie, definitive simultane Radiochemotherapie, Gabe von EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Antagonisten mit Radio(chemo)therapie sowie Induktionschemotherapie mit Radio(chemo)therapie oder gegebenenfalls Salvageoperation [1].

Nach Resektion eines lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumors sind Lokalrezidive das Hauptproblem, insbesondere wenn die Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben. Eine adjuvante Bestrahlung sollte im Stadium III und IV der Tumoren standardmäßig erfolgen. Bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko entsprechend der Tumorlokalisation, wie zum Beispiel anteriorer Mundboden oder Zungenrand, oder durch einen unzureichenden freien Resektionsrand (<5mm) kann eine adjuvante Therapie auch bei Patienten mit früheren Tumorstadien indiziert sein [2].

Bei Hochrisikopatienten sind die Ergebnisse nach Operation und adjuvanter alleiniger Strahlentherapie noch immer nicht zufriedenstellend. Cooper et al. ermittelten bei diesen Patienten fünf Jahre nach der Therapie Lokalrezidivraten von 27% bis 61% sowie Fernmetastasierungsraten von 18% bis 21% und ein 5-Jahres-Überleben von 27% bis 34% [3].

Inzwischen liegen die Ergebnisse von drei großen multizentrischen und randomisierten (eine prospektiv) Phase-III-Studien zum Nutzen einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie bei Patienten mit Risikofaktoren vor [4–6] (**Tabelle 1**). Es konnte eine deutliche Reduzierung der Lokalrezidivrate um 10% bis 17% sowie eine Verbesserung des krankheits-

oder progressionsfreien Überlebens durch die zusätzliche simultane Chemotherapie nachgewiesen werden. Allerdings führte dies nur in der Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens [4].

In einer Subgruppenanalyse der Daten der EORTC und der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) wurden die Lymphknotenmetastasierung mit extrakapsulärem Wachstum und die Resektion mit unzureichendem freiem Resektionsrand (<5mm) als unabhängige Risikofaktoren identifiziert, die mit einem deutlichen Nutzen einer simultanen Radiochemotherapie für die Patienten assoziiert waren [7]. Für Patienten mit diesen Risikofaktoren kann die Indikation zur adjuvanten simultanen Radiochemotherapie als gesichert angesehen werden. Zur Beurteilung anderer Risikofaktoren, wie beispielsweise L1, V1, Pn1 oder multiple Lymphknotenmetastasen ohne extrakapsuläres Wachstum, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Eine Indikationsstellung für die simultane Radiochemotherapie anhand dieser Risikofaktoren kann aktuell noch nicht empfohlen werden.

Definitive simultane Radiochemotherapie

Die alleinige Strahlentherapie war lange Zeit Standard in der nicht operativen Behandlung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In mehreren randomisierten Studien konnte ein Überlebensvorteil durch eine zusätzliche simultane Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. nicht resezierbaren Kopf-Hals-Tumoren nachgewiesen werden [8–10]. Ergebnissen einer aktualisierten Metaanalyse von Pignon et al. mit 16.485 Patienten aus 87 randomisierten Studien zufolge beträgt der absolute Überlebensvorteil fünf Jahre nach simultaner Radiochemotherapie 6,5% mit einer Hazard-Ratio (HR) von 0,81 im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie [11]. Das vor allem im angloamerikanischen Raum

Studie	Patienten (n)	primäre Therapie	adjuvante Therapie	Toxizität Grad 3/4	Erhöhung der LCR	Verbesserung des Überlebens
EORTC 22931 (Bernier et al. 2004)	334 (167/167)	Operation	RChT (Cisplatin) versus RT	akut: 41% versus 21% chronisch: kein Unterschied	ja 82% versus 69% (5 Jahre) p=0,007	OS: ja HR 0,7/p=0,02 PFS: ja HR 0,75/p=0,04
RTOG 9501 (Cooper et al. 2004)	416 (206/210)	Operation	RChT (Cisplatin) versus RT	akut: 77% versus 34% chronisch: kein Unterschied	ja 82% versus 72% (2 Jahre) p=0,01	OS: nein HR 0,84/p=0,19 DFS: ja HR 0,78/p=0,04
ARO 96-3 (Fietkau et al. 2006)	440 (226/214)	Operation	RChT (Cisplatin/5-FU) versus RT	akut: 25% versus 13% chronisch: keine Angaben	ja 89% versus 72% (5 Jahre) p=0,0026	OS: nein 58% versus 49% PFS: ja 62% versus 50%
<small>ARO=Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie; DFS=krankheitsfreies Überleben; EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 5-FU=5-Fluorouracil; HR=Hazard-Ratio; LCR=Rate der lokoregionären Tumorkontrolle; OS=Gesamtüberleben; PFS=progressionsfreies Überleben; RChT=Radiochemotherapie; RT=Radiotherapie; RTOG=Radiation Therapy Oncology Group</small>						

Tabelle 1 ▶ Ergebnisse randomisierter Phase-III-Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Risikofaktoren (modifiziert nach [4–6])

am häufigsten angewandte Chemotherapieschema beinhaltet bei konventionell fraktionierter Bestrahlung 100mg/m²KO Cisplatin an den Tagen 1, 22 und 43.

Außerdem wurde in zahlreichen Studien der Effekt einer veränderten Fraktionierung der Strahlentherapie untersucht. Wie eine Metaanalyse von 15 Studien mit 6.515 Patienten mit nicht metastasierten Kopf-Hals-Tumoren ergab, liegt der absolute Überlebensvorteil fünf Jahre nach akzelerierten und/oder hyperfraktionierten Fraktionierungsschemata bei 3,4% verglichen mit konventioneller Strahlentherapie [12]. Zunehmend wird bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eine hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung mit concomitant Boost verabreicht. Dabei erfolgt ab der vierten Bestrahlungswoche zweimal täglich eine Behandlung mit einer die Tumorregion und die zervikalen Lymphabflussgebiete erfassenden Fraktion am Morgen, sowie eine Boostbestrahlung der Regionen mit makroskopischem Tumor am Abend [13]. Aufgrund der um eine Woche verkürzten Gesamtbehandlungszeit können dabei nur zwei Zyklen mit 100mg/m²KO Cisplatin durchgeführt werden. Deshalb wird immer häufiger die einmal wöchentliche Applikation von 40mg/m²KO Cisplatin eingesetzt [14].

Induktionschemotherapie

Mit dem Ziel einer Reduzierung der Fernmetastasierungsrate und der Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine höher dosierte Chemotherapie sowie

eine Selektion von Respondern und Non-Respondern bei organerhaltenden Therapiekonzepten wird seit längerem der Stellenwert einer Induktionschemotherapie diskutiert. In der ersten Auswertung der Metaanalyse von Pignon et al. konnte bei Patienten, die eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) und anschließender Radiotherapie erhielten, ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (HR 0,88 [0,79–0,97]) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie [15]. Inzwischen liegen weitere Ergebnisse von drei großen randomisierten Studien vor, in denen der Effekt einer zusätzlichen Taxan-Gabe (Paclitaxel oder Docetaxel) bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Stadium III/IV untersucht wurde [16–18]. Es konnte jeweils eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens unter der zusätzlichen Taxan-Behandlung nachgewiesen werden. Allerdings gibt es noch keine gesicherten Ergebnisse von Phase-III-Studien zur Induktionschemotherapie in Kombination mit nachfolgender Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen simultanen Radiochemotherapie. Wie die aktuell veröffentlichten Metaanalyseergebnisse zeigen, ist die simultane Radiochemotherapie der Induktionschemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle (HR 0,77 [0,64–0,92]) und dem ereignisfreien Überleben (HR 0,81 [0,69–0,96]) deutlich überlegen [11]. Außerdem war ein Trend zum besseren Überleben nach simultaner Radiochemotherapie nachweisbar (HR 0,9 [0,7–1,04]). Es besteht daher

aktuell keine Evidenz für den Einsatz einer Induktionschemotherapie außerhalb klinischer Studien.

EGFR-Inhibition

Wie auch bei anderen Tumorerkrankungen ist der EGFR-Signalweg ein vielversprechender neuer Ansatzpunkt für Behandlungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie, in der die Strahlentherapie mit und ohne simultane Gabe des monoklonalen EGFR-Antikörpers Cetuximab bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium verglichen wurde, konnte eine deutliche Verlängerung der medianen lokoregionären Tumorkontrolle von 14,9 Monaten bei alleiniger Bestrahlung auf 24,4 Monate im experimentellen Studienarm sowie der medianen Überlebenszeit von 29,3 Monaten auf 49,0 Monate nachgewiesen werden [19].

Die simultane Applikation von Cetuximab und Cisplatin bei der Strahlentherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wurde in einer Phase-II-Pilot-Studie untersucht [20]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 76% und das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren bei 56%. Obwohl die Studie aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – dabei zwei Todesfälle – vorzeitig beendet wurde, sind die erzielten Ergebnisse vielversprechend und haben zur Initiierung einer Phase-III-Studie geführt. Die Ergebnisse dieser Studie und die Daten zur Therapiesicherheit bleiben abzuwarten. Allerdings ist die Cetuximab-Gabe simultan zur primären Bestrahlung bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Chemotherapie bereits heutzutage möglich.

Zusammenfassung und Ausblick

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ist derzeit die platinbasierte simultane Radiochemotherapie in der primären Behandlung und bei Hochrisikopatienten in der adjuvanten Situation die Basis der Therapie. Ergebnisse laufender Phase-III-Studien werden zeigen, inwieweit bei diesen Patienten die zusätzliche Gabe von EGFR-Inhibitoren eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse bewirken kann. Bei postoperativen Patienten mit intermediärem Risiko, für die kein deutlicher Vorteil durch eine simultane Radiochemotherapie nachgewiesen werden konnte, wird ebenfalls der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von EGFR-Inhibitoren im Vergleich zur alleinigen Radiatio geprüft. In weiteren

Untersuchungen wird der Effekt einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin/5-FU oder Docetaxel/Cisplatin/5-FU vor simultaner Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen simultanen Radiochemotherapie beurteilt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse sollten auch schwerwiegende Spättoxizitäten berücksichtigt werden, da retrospektive Analysen früherer Studien auf höhere Inzidenzen von Spättoxizitäten aufgrund multimodaler Konzepte hinweisen [21, 22]. Außerdem sollte in Zukunft untersucht werden, inwieweit sich die unter kontrollierten Studienbedingungen bei einer selektierten Patientenpopulation erzielten Ergebnisse in der klinischen Routine reproduzieren lassen. Für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sind häufig ein schwieriges soziales Umfeld und eine eingeschränkte Compliance charakteristisch. Die Durchführung intensiverer Therapiekonzepte mit teilweise deutlich verlängerter Gesamtbehandlungszeit scheint somit für viele Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren problematisch zu sein. ■

Literatur

- [1] Seiwert TY, Cohen EEW (2005) Br J Cancer 92: 1341–1348
- [2] Bernier J et al. (2006) J Clin Oncol 24: 2629–2635
- [3] Cooper JS et al. (1998) Head Neck 20: 588–594
- [4] Bernier J et al. (2004) N Engl J Med 350: 1945–1952
- [5] Cooper JS et al. (2004) N Engl J Med 350: 1937–1944
- [6] Fietkau R et al. (2006) J Clin Oncol 24 (Suppl): #5507
- [7] Bernier J et al. (2005) Head Neck 27: 843–850
- [8] Adelstein DJ et al. (2003) J Clin Oncol 21: 92–98
- [9] Brizel DM et al. (1998) N Engl J Med 338: 1798–1804
- [10] Budach V et al. (2005) J Clin Oncol 23: 1125–1135
- [11] Pignon JP et al. (2009) Radiother Oncol 92: 4–14
- [12] Bourhis J et al. (2006) Lancet 368: 843–854
- [13] Ang KK et al. (2005) J Clin Oncol 23: 3008–3015
- [14] Rose PG et al. (1999) N Engl J Med 340: 1144–1153
- [15] Pignon JP et al. (2000) Lancet 355: 949–955
- [16] Hitt R et al. (2005) J Clin Oncol 23: 8636–8645
- [17] Posner MR et al. (2007) N Engl J Med 357: 1705–1715
- [18] Vermorken JB et al. (2007) N Engl J Med 357: 1695–1704
- [19] Bonner JA et al. (2006) N Engl J Med 354: 567–578
- [20] Pfister DG et al. (2006) J Clin Oncol 24: 1072–1078
- [21] Machtay M et al. (2008) J Clin Oncol 26: 3582–3589
- [22] Trotti A et al. (2007) Lancet Oncol 8: 613–624

Psycho-onkologische Aspekte bei Kopf-Hals-Tumoren



Interview mit
Dr. Pia Heußner,
Medizinische Klinik und Poliklinik III,
Campus Großhadern,
Ludwig-Maximilians-Universität München

Etwa ein Viertel der Tumorpatienten entwickelt im Verlauf der Tumorerkrankung eine psychische Belastung mit Krankheitswert. Deshalb hat sich die Psycho-Onkologie als wichtiger medizinischer Fachbereich etabliert. Unter anderem ist sie ein Qualitätskriterium für die Zertifizierung von Organzentren.

■ Was sind die Aufgabenbereiche von Psycho-Onkologen?

Heußner: Unsere Aufgabe und Zielsetzung ist es, Tumorpatienten und deren Angehörige bei der Krankheitsbewältigung zu begleiten und je nach Bedarf eine psychotherapeutische Unterstützung anzubieten. Wie wir wissen, tritt bei 20% bis 25% der Tumorpatienten im Krankheitsverlauf eine psychische Belastung auf, die sich als eigenständiges Krankheitsbild manifestiert, zum Beispiel als Angststörung oder Depression. Wir wollen nach Möglichkeit präventiv arbeiten und den Patienten so frühzeitig kennenlernen, dass wir eine derartige Störung verhindern oder zumindest deren Schweregrad positiv beeinflussen können.

■ Sollte Tumorpatienten grundsätzlich eine psycho-onkologische Betreuung angeboten werden?

Heußner: In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinienkommissionen empfehlen wir eine Betreuung durch einen Psycho-Onkologen. Jeder Tumorpatient sollte psycho-onkologisch ausgerichtete

Angebote nutzen können und auf diese Möglichkeit angesprochen werden. Derzeit sind keine prädisponierenden Faktoren bekannt, um Risikopatienten im Vorhinein zuverlässig zu selektieren. Außerdem gibt es keine eindeutig definierten Zeiträume im Krankheitsverlauf, in denen ein Patient die Unterstützung eines Psycho-Onkologen benötigt.

■ Wie und wann sollte den Patienten im Klinikalltag die zusätzliche Betreuung angeboten werden?

Heußner: Die Einschätzung, welcher Patient wann eine psycho-onkologische Betreuung braucht, ist schwierig. Die Initiative sollte vom behandelnden Arzt ausgehen. Es reicht jedoch nicht aus, dem Patienten eine Telefonnummer zu geben, wo er bei Bedarf anrufen kann. Ärzte und das Pflegepersonal sollten aufmerksam sein und den Patienten gegebenenfalls aktiv ansprechen sowie den Kontakt zu einem Psycho-Onkologen vermitteln.

■ Gibt es Situationen, bei denen eine psycho-onkologische Betreuung für die Patienten besonders wichtig ist?

Heußner: Ein erhöhtes Risiko für psychische Belastungen besteht bei Patienten im jüngeren Erwachsenenalter und bei Frauen. Außerdem gibt es Tumorentitäten, die häufiger zu einer psychischen Belastung führen als andere. Dazu gehören vor allem diejenigen, die mit intensiven Behandlungsmaßnahmen, langen Krankenhausaufenthalten oder deutlichen kosmetischen Veränderungen bzw. krankheitsbedingten Einschränkungen assoziiert sind.

■ Gibt es Unterschiede bei der psycho-onkologischen Betreuung während der verschiedenen Therapiephasen?

Heußner: Während der Akutphase ermitteln wir zunächst das individuelle Belastungsprofil des Patienten. Wie belastet ist der Patient und was beeinträchtigt ihn am meisten: Ist es zum Beispiel die Sorge um die krankheitsbedingten Veränderungen oder ist die Sorge um die Familie bzw. den Arbeits-

platz von größerer Bedeutung? Andere Patienten befinden sich in einer spirituellen Krisensituation und sind orientierungslos. Zusammen mit dem Patienten suchen wir nach strukturellen Ansätzen, die akute Situation zu verbessern. Darüber hinaus gibt es mehrere körperliche Symptome, die unter anderem durch eine psychische Komponente bedingt sein können. Klassische Beispiele sind Schlafstörungen, Schmerzen und Erschöpfungszustände. In diesen Fällen ist die Psycho-Onkologie ein wichtiger Faktor zur Reduzierung der Symptome und für den Umgang mit den Symptomen. In der späteren Nachsorgephase oder wenn sich der Patient in einer stabilen chronischen Erkrankungsphase befindet, können wir unter therapeutischen Gesichtspunkten verstärkt den individuellen Kontext der Lebensgeschichte berücksichtigen.

■ **Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren?**

Heußner: Das Problem bei diesen Tumoren sind die mit der Behandlung assoziierten kosmetischen Veränderungen. Auch kleine operative Eingriffe führen vielfach zu einer deutlichen Veränderung des Aussehens. Bei großen operativen Eingriffen kann es zur Entfernung ganzer Gesichtspartien kommen. Bei vielen Patienten sind die Stimmbänder und der Kehlkopf betroffen, sodass die Patienten ihre Stimme verlieren. Diese Aspekte bedeuten eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und oftmals den Verlust der sozialen Rolle und gegebenenfalls des Arbeitsplatzes.

■ **Wie wichtig ist es, bei diesen Patienten bereits vor dem operativen Eingriff das Gespräch mit einem Psycho-Onkologen anzubieten?**

Heußner: Wir befürworten diese Gespräche bei allen operativen Maßnahmen, bei denen es zu einer deutlichen Veränderung der körperlichen Fähigkeiten oder einem Funktionsverlust kommt. Wie die Erfahrung zeigt, kommen Patienten, die vor einem solchen operativen Eingriff einige Gespräche mit einem Psycho-Onkologen hatten, mit der postoperativen Situation etwas besser zurecht.

■ **Was sagen Sie den Patienten vor dem operativen Eingriff?**

Heußner: Wichtig ist immer, die für den Patienten belastendste Vorstellung zu erkennen und zu überprüfen, wie real die Vorstellungen des Patienten sind und ob die Phantasien nicht schlimmer sind als die spätere Realität. Wir erleben immer wieder, dass die Patienten nicht alle Informationen aus dem Arztge-

spräch richtig aufnehmen und einordnen konnten. Missverständnisse gibt es häufig in Bezug auf die operationsbedingten Funktionsveränderungen. Oft sind den Patienten die Möglichkeiten zur postoperativen Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit nicht bewusst geworden – auch wenn sie die Informationen bekommen haben.

■ **Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sind im Vergleich zu anderen Tumorpatienten häufiger an einer Alkoholabhängigkeit erkrankt. Inwieweit erschwert dies die psycho-onkologische Arbeit?**

Heußner: Die Alkoholsucht kann deshalb von Bedeutung sein, weil es den Patienten häufig schwerer fällt, über längere Zeit eine Beziehung zu einem Therapeuten aufrecht zu erhalten. Auch sind Vorbehalte gegenüber dem Psycho-Onkologen ausgeprägter. Es ist wichtig, unvoreingenommen auf diese Patienten einzugehen und ihre Grundpersönlichkeit sowie die psychische Konstitution genauso zu erfassen und zu diskutieren wie mit jedem anderen Patienten. Viele alkoholabhängige Patienten leiden unter einem geringen Selbstbewusstsein. Wenn ich dies als Psycho-Onkologin verstehe, kann ich diese Patienten am besten unterstützen. Es gibt auch Patienten, die die Diagnose einer Tumorerkrankung als existenzielles Warnsignal verstehen und ihre Sucht überwinden. Das Erleben der Erkrankung als Warnsignal kann man jedoch häufiger bei nikotinabhängigen Patienten als bei alkoholabhängigen Patienten beobachten.

■ **Werden Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren genauso häufig dem Psycho-Onkologen vorgestellt wie andere Tumorpatienten?**

Heußner: Das variiert von Klinik zu Klinik. Es gibt bislang keine zertifizierten onkologischen Zentren für Patienten mit Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich bzw. für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Somit entfällt die Verpflichtung für ein psycho-onkologisch ausgerichtetes Angebot. Für die Zertifizierung der Organzentren ist die Zusammenarbeit mit Psycho-Onkologen ein Qualitäts- und Zertifizierungskriterium. Bei Zentren für andere Tumorentitäten, wie zum Beispiel Mamma-, Lungen- und Kolonkarzinomzentren, ist diese Entwicklung bereits weiter vorangeschritten. Grundsätzlich bin ich jedoch der Ansicht, dass die Integration der Psycho-Onkologie primär von der Akzeptanz durch die behandelnden Ärzte abhängt und nicht nur aus Gründen der Zertifizierungsvorschriften etabliert werden sollte. Außerdem benötigen wir dringend eine adäquate Regulierung der Finanzierung der psycho-onkologischen Versorgung im akutstationären Bereich. ■

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit Chemotherapie

Dr. Steffi U. Pigorsch, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Lokoregionäre Rezidive sind die Hauptursache für Todesfälle bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach radioonkologischer Behandlung. Die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar in München ist Initiator und Koordinator einer Studie zur Strahlentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die nicht operabel sind. In der Studie soll geprüft werden, inwieweit mit einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann. Gefördert wird die Studie von der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft).

gende Mehrzahl sind Plattenepithelkarzinome. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und inoperablen Plattenepithelkarzinomen ist die Radiochemotherapie mit einem absoluten Überlebensvorteil von 4,5% nach fünf Jahren mittlerweile Therapiestandard und der alleinigen Bestrahlung überlegen [1].

Trotz des deutlichen klinischen Benefits durch diese kombinierte Behandlung bedarf es weiterer Verbesserungen der Therapie. Die Rate der lokoregionären Tumorkontrolle liegt nach zwei bzw. fünf Jahren zwischen 45% und 65% bzw. zwischen 40% und 60%, die Rate des Gesamtüberlebens beträgt 50% bis 65% nach zwei Jahren und 35% bis 40% nach fünf Jahren [2]. Demnach treten die meisten lokoregionären Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Behandlung auf. Zudem nimmt das Mortalitätsrisiko im weiteren Follow-up zu.

Kopf-Hals-Tumoren sind mit einer jährlichen Inzidenz von 24,5 pro 100.000 Einwohner die vierthäufigste Tumorart in Deutschland, die überwie-

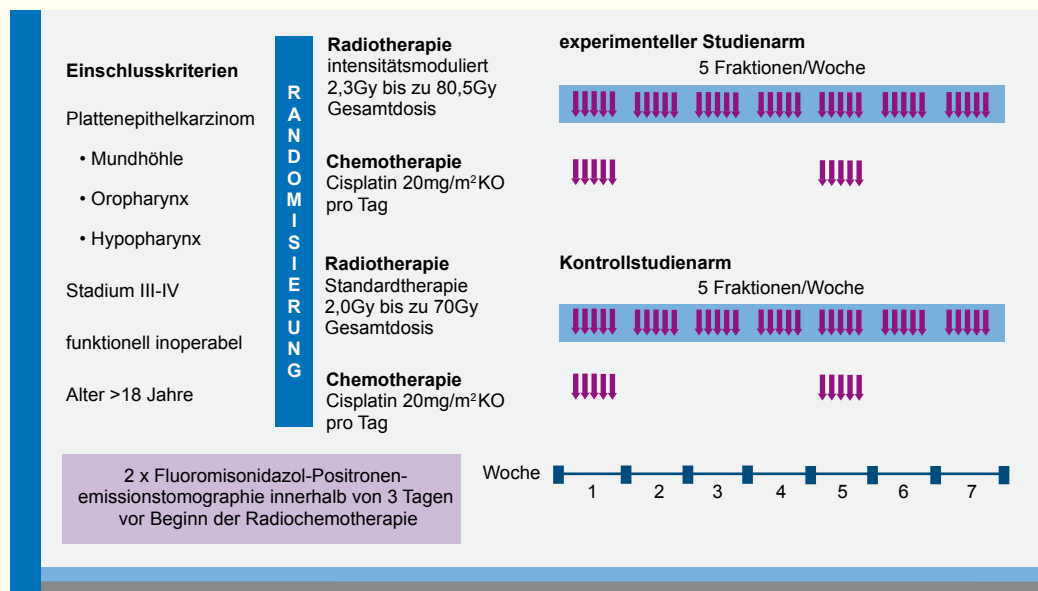


Abbildung 1 ▶ Design der multizentrischen Phase-III-Studie zur intensitätsmodulierten Strahlentherapie

Kopf-Hals-Karzinome: Paradebeispiel für hypoxische Tumoren

Eine wichtige Ursache für die häufigen lokoregionären Rezidive von Kopf-Hals-Tumoren nach Strahlentherapie ist die Tumorphoxie, die die Sensitivität gegenüber Radiatio und Chemotherapie verringert. Mittels Positronenemissionstomographie (PET) können bei etwa 80% der Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren hypoxische Areale nachgewiesen werden [3]. Mit der Verwendung des Hypoxie-sensitiven PET-Tracers [18F]-FMISO ([18F]-Fluoromisonidazol), der sich selektiv in Geweberealen mit sehr niedrigem Sauerstoffpartialdruck anreichert, lassen sich hypoxische Bereiche visualisieren. Wie retrospektive Daten von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigen, wird bei mittels FMISO-PET nachgewiesenem hohem Anteil von hypoxischem Gewebe eine geringe lokoregionäre Tumorkontrolle nach Standard-Radiochemotherapie erreicht [4].

Die hypoxischen Tumorzellen befinden sich im Allgemeinen im Inneren der Tumoren, da in den Randbereichen die Sauerstoffversorgung durch Perfusion oder Diffusion von außen erfolgt. Es erscheint somit sinnvoll, die innen liegenden Tumorbereiche mit einer höheren Dosis zu bestrahlen, um resistente Tumorzellen abzutöten. Mit einer neuen Technologie – der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) – ist eine derartige Verteilung der Strahlendosis möglich. Im Bereich der Bestrahlung können mit dieser Methode während einer Behandlung unterschiedliche Bestrahlungsdosen appliziert und das umliegende gesunde Gewebe geschont werden.

Bessere Tumorkontrolle durch lokale Dosisescalation?

In der in München initiierten multizentrischen Studie (17 deutsche und eine schweizerische Universitätsklinik) soll untersucht werden, ob mit einer lokalen Dosisescalation im Zentrum des Tumors mittels IMRT in Kombination mit einer Chemotherapie eine Verbesserung der Rate der lokalen Tumorkontrolle um 15% nach zwei Jahren bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Kopf-Hals-Tumoren erreicht werden kann.

Einschlusskriterium für diese prospektive, randomisierte, interventionelle Phase-III-Studie ist ein inoperables Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx oder des Hypopharynx im Stadium III oder IV a (cT3 cT4 cN1 – cN2c). Patienten mit einer Infiltration der Mandibula und/oder des Larynx sind von der Studie ausgeschlossen.

Es ist geplant 250 Patienten in die Studie einzuschließen. Diese erhalten randomisiert entweder

– eine intensitätsmodulierte Radiochemotherapie für sieben Wochen (5x2,3Gy/Woche, bis zu 80,5Gy Gesamtdosis) im primären Tumor und in betroffenen Lymphknoten ($\geq 2\text{cm}$) sowie gleichzeitig 20mg/m²KO Cisplatin pro Tag in Woche 1 und 5 (experimenteller Studienarm) oder

– eine Standard-Radiochemotherapie für sieben Wochen (5x2,0Gy/Woche, bis zu 70Gy Gesamtdosis) sowie gleichzeitig 20mg/m²KO Cisplatin pro Tag in Woche 1 und 5 (Kontrollstudienarm; **Abbildung 1**).

Bei der intensitätsmodulierten Radiochemotherapie wird im Zentrum des Tumors eine höhere Dosis (2,3Gy) erreicht als in den Randbereichen (2,0Gy).

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt gilt die lokoregionäre Tumorkontrolle nach zwei Jahren, zu den wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehören unter anderem das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren, die Zeit bis zur Progression, das Auftreten von Fernmetastasen sowie die Lebensqualität (EORTC QoL C30 [European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30], H&N 35 [Head & Neck 35]). Die Follow-up-Kontrollen umfassen unter anderem allgemeine klinische Untersuchungen sowie eine Computertomographie oder Kernspintomographie sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung sowie alle vier Monate während des Zeitraums von insgesamt zwei Jahren. Zur Untersuchung der Sauerstoffversorgung der Tumoren vor der Therapie werden zwei FMISO-PET innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Behandlung durchgeführt. Nach Beendigung der Studie wird geprüft, inwieweit eine Korrelation zwischen dem lokalen Ansprechen des Tumors auf die Therapie und dem Ausmaß der Tumorphoxie vor Behandlungsbeginn sowie dem Therapieregime besteht.

Der erste Patient soll 2009 in die Studie eingeschlossen werden, die letzte Aufnahme ist für Juli 2014 geplant. Die Dauer der gesamten Studie wird voraussichtlich 7,5 Jahre betragen.

Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse dieser Studie auf die Strahlentherapie bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen übertragen werden können. ■

Weitere Informationen:

Dr. Steffi U. Pigorsch und

Prof. Dr. Michael Molls (Direktor)

E-Mail: steffi.pigorsch@lrz.tu-muenchen.de

Literatur

- [1] Pignon JP et al. (2009) Radiother Oncol 92: 4–14
- [2] Michiels S et al. (2007) J Clin Oncol 25 (Suppl): #6035 und poster presentation
- [3] Grosu AL et al. (2007) Int J Radiat Oncol Biol Phys 69: 541–551
- [4] Thorwarth D et al. (2007) Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 291–300

Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei der autologen Transplantation

Vergleich von nicht-glykosyliertem mit glykosyliertem G-CSF

Die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen mit Chemotherapie und nachfolgender Gabe von G-CSF (Granulocyten-Kolonie-stimulierender Faktor) ist eine Standardtherapie bei Patienten mit geplanter autologer Stammzelltransplantation. In einer prospektiven, monozentrischen Studie wurde die Effektivität von glykosyliertem G-CSF (Lenograstim) und nicht-glykosyliertem G-CSF (Filgrastim) in Bezug auf die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen untersucht [1].

In die Studie wurden 86 Patienten mit multiplem Myelom (n=44), Non-Hodgkin-Lymphom (n=31) und Morbus Hodgkin (n=11) konsekutiv zwischen den Jahren 2000 und 2008 eingeschlossen. Die Zuteilung in die beiden Studienarme erfolgte im

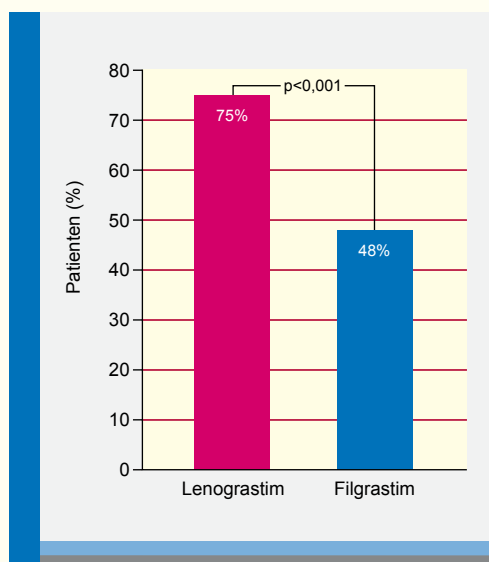


Abbildung 1 ▶ Patienten, bei denen die angestrebte Stammzellmobilisierung nach zwei Apheresen erreicht wurde (modifiziert nach [1])

Verhältnis 1,5:1 (Lenograstim zu Filgrastim): 55 Patienten erhielten Lenograstim und 31 Patienten Filgrastim. Als Mobilisierungstherapie bekamen die Patienten Cyclophosphamid. Bei Patienten mit multiplem Myelom wurden 3g/m²KO oder 4g/m²KO Cyclophosphamid eingesetzt, bei Lymphompatienten 7g/m²KO. G-CSF wurde in der Dosierung 10µg/kgKG an den Tagen 1 bis 12 appliziert. Die Apheresen fanden geplant an den Tagen 12 und 13 statt. Ziel war es, eine Stammzellgewinnung von $\geq 3 \times 10^6$ CD34⁺/kgKG zu erreichen. Bei zu geringer Ausbeute von CD34⁺-Zellen wurde eine weitere Apherese durchgeführt.

Deutlich mehr CD34⁺-Zellen mit Lenograstim

Bei Patienten, die zur Mobilisierung Lenograstim erhalten hatten, konnten signifikant mehr CD34⁺-Zellen in den Apheresen gesammelt werden ($15,34 \pm 3,1 \times 10^6$ CD34⁺/kgKG) als bei Patienten, denen Filgrastim appliziert wurde ($11,04 \pm 2,41 \times 10^6$ CD34⁺/kgKG; $p < 0,01$). Nach der Gabe von Lenograstim wurde bei 75% der Patienten die angestrebte Ausbeute von $\geq 3 \times 10^6$ CD34⁺/kgKG nach den zwei geplanten Apheresen erreicht, verglichen mit 48% der Patienten, die Filgrastim bekommen hatten ($p < 0,001$; **Abbildung 1**). Diesen Ergebnissen zufolge ist die Mobilisierung peripherer Blutstammzellen mit glykosyliertem G-CSF (Lenograstim) effektiver und kann die angestrebte Mindestanzahl mit weniger Apheresen erreicht werden, im Vergleich zu nicht-glykosyliertem G-CSF. Kein Unterschied hinsichtlich der Stammzellmobilisierung wurde bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten und unterschiedlichen Cyclophosphamiddosierungen beobachtet.

Literatur

[1] Ria R et al. (2009) Bone Marrow Transplant [Epub ahead of print]

Chugai Science Award 2009

Allogene Stammzelltransplantation bei HIV-positivem Patient

SERVICE

Gero Hütter, Mannheim, wurde für seine Arbeit zur Transplantation von Stammzellen eines HLA-identischen und für das HIV-Resistenzgen CCR5-delta32 homozygoten Spenders bei einem HIV-positiven Patienten mit dem Chugai Science Award 2009 ausgezeichnet. Der Preis wird jährlich auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation verliehen.

Gero Hütter untersuchte die Auswirkungen der allogenen Stammzelltransplantation bei einem 40-jährigen HIV-infizierten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, bei der erstmals ein HLA-identischer Spender aufgrund einer homozygot vorliegenden Deletion von 32 Basenpaaren im Gen CCR5 (Chemokine (C-C motif) Receptor 5) ausgewählt wurde [1].

Das Gen CCR5 kodiert für einen Rezeptor, der bei den meisten HIV-1-Stämmen für den Eintritt und die Infektion der CD4⁺T-Lymphozyten und der Makrophagen notwendig ist. Die Deletion von 32 Basenpaaren in diesem Gen (CCR5-delta32) führt zur Inaktivierung des Rezeptors und somit zur Resistenz gegenüber einer HIV-Infektion.

Inhibierung der HIV-Replikation

Die Untersuchung der Monozyten des Patienten 60 Tage nach der Stammzelltransplantation ergab einen homozygoten Genotyp für das Gen CCR5-delta32. Zudem konnte ab diesem Zeitpunkt trotz der

Beendigung der HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) keine HIV-RNA oder provirale HIV-DNA aus dem Blut oder dem Knochenmark des Patienten isoliert werden. Ein erneuter Anstieg der HIV-Viruslast wurde innerhalb der Nachbeobachtungszeit von inzwischen zweieinhalb Jahren nicht beobachtet. Bei mehrfachen Untersuchung verschiedener Gewebeproben des Patienten konnten keine HIV-infizierten Zellen nachgewiesen werden. Es kann angenommen werden, dass die allogene Transplantation der CCR5-negativen Stammzellen zu einer dauerhaften Inhibierung der HIV-Replikation geführt hat.

Bewerbungsfrist für den Chugai Science Award 2010 ist der 31. Mai 2010. Weitere Informationen: www.chugaipharma.de.

Literatur

- [1] Hütter G et al. (2009) Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 360: 692–698

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadežda,
Abteilung Hämatologie und Internistische
Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

Ehninger, Gerhard,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

Ho, Anthony D.,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

Link, Hartmut,
Medizinische Klinik I,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,
Abteilung Hämatologie und
Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Schuler, Martin,
Innere Klinik (Tumorforschung),
Westdeutsches Tumorzentrum,
Universitätsklinikum Essen

Straka, Christian,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Argirov Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 3/2009

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Annemarie Musch,
Dr. Petra Stawinski, Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen
Dr. Katrin Recker, Hamburg

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009

Grafische Konzeption & Design:
Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Michael Läufer Media Consult, Mannheim

online: www.chugaipharma.de
www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

 Springer