

A. Dietz, R.-D. Kortmann

# Kehlkopfkrebs

## Wandel der onkologischen Strategie in Richtung Organerhalt

Universitätsklinikum  
Klinik und Poliklinik  
für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

### Zusammenfassung:

Fortgeschrittener Kehlkopfkrebs bzw. Krebs des Schlundrachens (Hypopharynx) wurde bislang als Indikation für eine Kehlkopfkomplettentfernung angesehen (Laryngektomie). Alternativen zu diesem zwar onkologisch sehr sauberen aber mit Verlust des Kehlkopfes und dauerhaftem Tracheostoma einhergehenden Eingriff bestanden kaum. In den vergangenen 20 Jahren haben sich verschiedene Techniken des chirurgischen Organerhalts (mit CO<sub>2</sub>-Laser oder konventionell) etabliert, die den Anteil der laryngektomiepflichtigen Befunde reduziert haben. Eine weitere Option des Organerhaltes stel-

len die aktuellen multimodalen Therapieansätze dar. Hierbei wird durch die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie versucht, einen möglichst hohen Anteil der Tumore kehlkopferhaltend zu behandeln. Gelingt dies nicht, würde die operative Behandlung nachgeschaltet werden. Eigene Ergebnisse und große amerikanische und französische Studie konnten zeigen, dass durch multimodale Therapieansätze eine dauerhafte Kehlkopferhaltung in über 50 Prozent der Fälle möglich ist. Um dieser Frage hierzulande nachzugehen und die Therapie evident zu optimieren, wurde die

Deutsche Larynxorganerhalt Studiengruppe (DeLOS) gegründet, einem Zusammenschluss der HNO- und Strahlenkliniken der Universitäten Leipzig, Hamburg und Würzburg. Die erste DeLOS-Studie, die ein Protokoll mit Induktionschemotherapie (Paclitaxel/Cisplatin) und anschließender Strahlentherapie untersuchte, ist mittlerweile abgeschlossen. Weitere multizentrische Studien werden derzeit auf den Weg gebracht.

**Schlüsselwörter:** Larynxorganerhalt, Radiochemotherapie, Kehlkopfkrebs, Hypopharynxkarzinom, Larynxkarzinom

Mit einer Inzidenz von ca. 10 bis 15 jährlichen Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern stellen Kopf-Hals-Karzinome eine nicht mehr ganz so seltene Krebserkrankung in Deutschland dar, wobei eine stetige Zunahme insgesamt und insbesondere bei Frauen zu beobachten ist. Prinzipiell ist festzustellen, dass trotz radikaler Therapieansätze die Prognose fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome, vor allem bei Kehlkopf und Hypopharynx, in den vergangenen 30 Jahren nur unwesentlich verbessert werden konnte. Durch teilweise sehr einschneidende operative Eingriffe mit einhergehendem Verlust des Kehlkopfes, der eines der zentralen Organe für Sprechen und Schlucken ist, stellen in zunehmendem Maße Patienten und Kollegen die Frage, ob es nicht Alternativen zu dieser oft mutilierenden Chirurgie gibt.

Die Entwicklung und Einführung neuer organerhaltender Verfahren bei fortgeschrittenen

Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ohne Einbußen für das onkologisch-prognostische Ergebnis stellt daher gegenwärtig eines der aktuellsten klinisch onkologischen Forschungsgebiete bei den Kopf-Halskarzinomen dar. Der aktuelle Brennpunkt liegt hierbei auf der Entwicklung organerhaltender chirurgischer und multimodaler Therapieansätze zum funktionellen Kehlkopferhalt, wo in kurativer Intention bislang chirurgisch mit einer totalen Kehlkopfernung (Laryngektomie) behandelt wurde.

### Ausgangssituation

Die Motivation zur Entwicklung organerhaltender Alternativen zur Laryngektomie besteht in der Vermeidung der mit dem Verlust der Larynxfunktion einhergehenden Verschlechterung der Lebensqualität. Die wesentlichen Larynxfunktionen sind: Schlucken, Öffnen und Schließen der Atemwege sowie die Stimm-

generation. Den größten Einfluss auf die Lebensqualität nach Laryngektomie hat nicht nur, wie oft vermutet, der Verlust der Stimme, sondern das Vorhandensein eines permanenten Tracheostomas (DeSanto et al. 1995). Tracheostoma bezogene, die Lebensqualität beeinträchtigende Faktoren sind Riech- und Geschmacksverlust durch Umleitung des Luftstroms, Schluckprobleme durch post-operative anatomische Veränderungen, psychologische und kosmetische Probleme durch den Organverlust oder die Stigmatisierung durch das Tracheostoma selbst (Weinstein 2001). Nach einer Laryngektomie kann die Stimmgeneration durch verschiedene Maßnahmen oft befriedigend ersetzt werden. Falls die sog. Ruktussprache nicht erlernt wird, kann eine heute gängige Methode, wie zum Beispiel der Einsatz einer Stimmprothese in Verbindung mit einer tracheoösophagealen Fistel (zum Beispiel Provox-Prothese) angewandt werden.

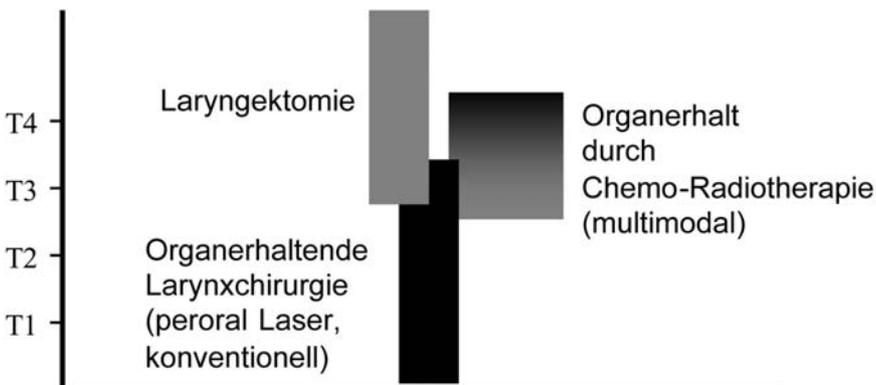


Abb 1: Spannungsfeld Laryngektomie, organerhaltende Chirurgie und organerhaltende Radiochemotherapie. Die Blöcke überlappen teilweise als Ausdruck sich ändernder Standards der Therapie des Larynxkarzinoms (T1-4: T-Klassifikation, TNM UICC)

### Stand der therapeutischen Forschung

Die Standardtherapie der operablen fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinome in Deutschland stellt die Laryngektomie, in der Regel in Kombination mit einer Neck dissection und einer post-operativen Strahlentherapie im Falle von cervikalen Lymphknotenmetastasen dar. Bei den fortgeschrittenen Tumoren werden mit dieser Therapie in vielen Berichten 2-Jahres-Heilungsraten von 60 Prozent bis 70 Prozent bei Larynxkarzinomen und 40 Prozent bis 50 Prozent bei Hypopharynxkarzinomen im Falle fortgeschrittener, jedoch chirurgisch gut beherrschbarer Tumore beschrieben.

Die Einführung der neoadjuvanten Chemotherapie in multimodale Therapieansätze in den

späten 70er Jahren führte zu der Beobachtung, dass allein durch die Chemotherapie häufig komplette Remissionen und bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie mit einer anschließenden Strahlentherapie auch Heilungen erreichbar waren (Hong et al. 1985; Ensley et al. 1984; Kish et al. 1984).

Diese Beobachtung veranlasste Mitte der 80er und Anfang der 90er Jahre die Konzeption und Durchführung zweier großer randomisierter Studien, die eine Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie von Respondern auf die Chemotherapie in Verbindung mit einer Salvage-Laryngektomie bei Therapieversagern in dem experimentellen Arm mit einer primären Laryngektomie mit post-operativer Strahlentherapie im Standardarm verglichen. Die Studien wurden von der Veterans Affairs Laryngeal Study Group (VALSG) (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group 1991) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Lefebvre et al. 1996) durchgeführt. Beide Studien zeigten, dass die organerhaltende Therapie zu identischen Überlebensraten im Vergleich zur primären Lagektomie führt und bei 40 Prozent bis 65 Prozent der Patienten keine Salvage-Laryngektomie notwendig war.

Sich abzeichnende Erkenntnisse, dass eine Induktionschemotherapie im Gegensatz zur simultanen Radiochemotherapie zu keinem Überlebensvorteil führt, trugen Anfang der 90er Jahre zu der Konzeption und Durchführung einer dritten großen randomisierten Studie bei, deren erste Ergebnisse gegenwärtig publiziert wurden. Es handelt sich um die dreiar-mige Studie 91-11 der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), in der im Standardarm eine Induktionschemotherapie entsprechend der VALSG-Studie mit einer simultanen Radiochemotherapie und einer alleinigen Strahlentherapie verglichen werden (Forastiere et al. 2003).

#### **Optionen organerhaltender Therapiekonzepte**

Für Patienten mit fortgeschrittenen Larynx/Hypopharynxkarzinomen stehen prinzipiell vier verschiedene organerhaltende Therapieoptionen zur Verfügung: Organerhaltende Chirurgie, alleinige Strahlentherapie, Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie und simultane Radiochemotherapie,

wobei, wenn irgend möglich, der organerhaltenden Chirurgie der Vorzug gegeben werden sollte.

#### **Organerhaltende Chirurgie**

Prinzipiell ist festzustellen, dass in den vergangenen Jahren der Anteil an kompletten Laryngektomien zugunsten organerhaltender Operationstechniken abgenommen hat. Vorteile einer organerhaltenden Chirurgie mit oder ohne chirurgische Rekonstruktion in ihren vielfältigen Möglichkeiten bestehen in der exakten histopathologischen Aufarbeitung, Kenntnis der Resektionsgrenzen, des lokoregionären Lymphknotenstatus und dessen optimale Behandlung mittels Neck dissection und ggf. post-operativer Strahlentherapie sowie adäquater Erhalt der Schluck- und Atemwegsfunktion.

Vor allem die endoskopische Laserchirurgie hat für den chirurgischen Larynxorganerhalt weltweit enorme Fortschritte gebracht, wie zahlreiche Publikationen der Arbeitsgruppe um W. Steiner und Kollegen/innen (Steiner et al. 2003, Olthoff A. et al. 2003, Ambrosch P. et al. 2001, Iro H. et al. 1998, Ambrosch P. et al. 1998, Steiner W. 1994 a-d, Ambrosch P. et al. 1994) und andere Autoren belegen konnten (Werner JA 2003, Werner JA et al. 2002, Rudert H. et al. 1999). Auch die diversifizierten von aussen angewandten larynxerhaltenden chirurgischen Techniken haben sich einen festen Platz im Therapiespektrum des chirurgischen Larynxorganerhalts gesichert (Glanz 1999, Pameijer et al. 1997; Wang et al. 1991; Isaacs, Jr. et al. 1988; Fletcher et al. 1970). Die lokale Tumorkontrolle wird als sehr gut beschrieben (Tufano 2002; Teknos et al. 2001; Koch 2000).

Das primär chirurgische Vorgehen erfordert eine sorgfältige Patientenselektion und hohe technische Expertise der behandelnden HNO-Klinik. Eine postoperative Sprech- und Schluckrehabilitation ist bei diesen Patienten in der Regel notwendig, stellt aber kein nennenswertes Problem in der mittelfristigen Beobachtung der Therapieverläufe dar. Auch hier spielt die phoniatrische Betreuung in der jeweiligen behandelnden Einrichtung eine erhebliche Rolle.

#### **Alleinige Strahlentherapie**

Während sich kleine Larynxkarzinome (T1N0, T2 N0) sehr gut kurativ mit einer alleinigen Strahlentherapie behandeln lassen (in Deutsch-

land aber überwiegend organerhaltend chirurgisch behandelt werden), ist die Prognose der fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinome nach alleiniger Strahlentherapie wesentlich schlechter. Als Standard für diese Tumoren in Deutschland gilt daher die Operation in der Regel mit post-operativer Strahlentherapie. Ein randomisierter Vergleich zwischen dem primär operativen Vorgehen und einer alleinigen Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen steht allerdings noch aus. Die bisherigen Kenntnisse beziehen sich auf nicht-randomisierte prospektive oder retrospektive Analysen, deren Vergleichbarkeit und Aussagekraft durch die Heterogenität der Patientenkollektive äußerst eingeschränkt ist.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurden für glottische und supraglottische Larynxkarzinome empirische Faktoren beschrieben, welche eine Einteilung in für eine alleinige Strahlentherapie günstige oder ungünstige Gruppen erlaubt (Mendenhall 1998). Als Faktoren für eine ungünstige lokale Tumorkontrolle mit hohem Risiko einer Salvage-Laryngektomie wurden in den verschiedenen Arbeiten identifiziert eine Weichteilinfiltation, Schildknorpelinfiltation, Notwendigkeit eines Tracheostomas, Infiltration des präepiglottischen Raumes, Hypopharynx oder Oropharynx und infiltratives im Gegensatz zu exophythischem Wachstum (Parsons et al. 1998; Mendenhall et al. 1997; Frankenthaler et al. 1993; Bataini et al. 1982; Harwood et al. 1981; Fletcher et al. 1974; Vermund 1970).

Bis auf die Schildknorpelinfiltation handelt es sich um Faktoren, die mehr oder weniger das Tumolvolumen reflektieren. Der dominante Einfluss des Tumolvolumens auf den Therapieerfolg wurde durch Arbeiten untermauert, die speziell das auf CT-Basis quantitativ ermittelte prätherapeutische Tumolvolumen als prognostischen Faktor untersuchten (Mancuso et al. 1999; Rudat et al. 1999; Johnson et al. 1995). Bei selektierten Patienten mit günstigen Prognosefaktoren wurden nach alleiniger Strahlentherapie lokale Tumorkontrollraten bei T4 Tumoren der Glottis von 62 Prozent und der Supraglottis von 48 Prozent nach 5 Jahren ermittelt. Diese Zahlen sind vergleichbar mit chirurgischen Ergebnissen, zum Beispiel des primär chirurgischen Armes der oben genannten VALSG und EORTC-Studien zum Larynxorganerhalt.

Bei fortgeschrittenen Hypopharynxtumoren scheinen nach nicht-randomisierten und retrospektiven Untersuchungen die lokalen Kontrollraten nach alleiniger Strahlentherapie im Vergleich zu operativen Serien ungünstiger zu sein. Auch hier sind erhebliche methodische Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Zwei große randomisierte Studien der EORTC und RTOG zeigten, dass durch bestimmte alternative Fraktionierungsschemata im Vergleich zur Standardfraktionierung (Einzel-dosis 1,8 Gy oder 2 Gy, 1 Fraktion pro Tag, 5 Fraktionen pro Woche) bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann.

Die EORTC-Studie 22851 verglich eine hyperfraktionierte mit einer standardfraktionierten Strahlentherapie bei 356 Patienten mit moderat fortgeschrittenen (T2-3, N0-1) Oropharynxkarzinomen. Patienten mit T3 N0 und T3 N1 Tumoren zeigten im hyperfraktionierten Arm eine signifikant verbesserte lokale Tumorkontrolle von 13% nach 5 Jahren, das Überleben war nicht signifikant verbessert (Horiot et al. 1997).

Die vierarmige RTOG-Studie 90-03 verglich eine hyperfraktionierte (Arm 1), concomitant boost (Arm 2) und akzelerierte split-course Fraktionierung (Arm 3) mit einer Standardfraktionierung (Arm 4) bei 1073 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs des klinischen Stadiums III und IV. Die concomitant boost und hyperfraktionierte Strahlentherapie ergab im Vergleich zur Standardfraktionierung eine signifikant verbesserte lokale Tumorkontrolle von acht Prozent, nach zwei Jahren, das Überleben war nicht signifikant verbessert. Die Akutreaktionen waren im Vergleich zum Standardarm erwartungsgemäß erhöht, die Spätreaktionen, soweit nach der kurzen Nachbeobachtung von zwei Jahren in dem ersten Bericht dieser Studie beurteilbar, nicht (Fu et al. 2000).

Die Patientenzahl beider Studien erlaubte keine Subgruppenanalyse, sodass zuverlässige Rückschlüsse auf Larynx- oder Hypopharynxkarzinome hinsichtlich der Fraktionierungsschemata nicht möglich sind. Erst eine randomisierte Studie wird die Wertigkeit einer alleinigen Strahlentherapie im Vergleich zum primär operativen Vorgehen bei operablen, moderat fortgeschrittenen bzw. selektierten Larynx- und Hypopharynxkarzinomen dar-

legen können. Zu berücksichtigen wären bei der Beurteilung beider Therapiemodalitäten neben der Tumorkontrolle vor allem auch die langfristigen Nebenwirkungen und die Lebensqualität.

### **Induktionschemotherapie und Strahlentherapie**

Basierend auf den Ergebnissen der Studien zur Induktionschemotherapie in den späten 70er und 80er Jahren wurden Mitte der 80er Jahren zwei große randomisierte Studien initiiert, welche eine Induktionschemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie zum Organerhalt direkt mit einer Laryngektomie verglichen.

In der VALSG-Studie wurden 332 Patienten mit unvorbehandelten, operablen Plattenepithelkarzinomen der Glottis und der Supraglottis des klinischen Stadiums III und IV untersucht. Patienten wurden randomisiert in einen experimentellen Arm mit bis zu drei Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU gefolgt von einer standardfraktionierten Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 66 Gy – 76 Gy und einem Standardarm mit einer LE und post-operativer Strahlentherapie (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group 1991). Patienten im experimentellen Arm, welche nach zwei Zyklen Induktionschemotherapie eine komplette Remission aufwiesen, erhielten einen dritten Zyklus Chemotherapie gefolgt von der Strahlentherapie. Patienten die keine komplette Remission nach zwei Zyklen Chemotherapie aufwiesen, wurden einer LE zugeführt. Von 166 Patienten, die in den experimentellen Arm mit Induktionschemotherapie randomisiert wurden, erhielten 78 Prozent die anschließende Strahlentherapie, 16 Prozent eine LE wegen eines schlechten Ansprechens auf die Induktionschemotherapie, sechs Prozent der Patienten verstarben oder verweigerten jede weitere Therapie. Die Gesamtansprechrate auf die Chemotherapie betrug 85 Prozent. Nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Studienarmen. Dieses Ergebnis blieb konstant auch nach mehr als zehn Jahren Nachbeobachtungszeit mit einer Gesamtüberlebensrate jeweils etwa 35 Prozent. 36 Prozent der Patienten in dem Induktionschemotherapiearm erhielten eine Salvage-LE, die Larynxerhaltungsrate betrug dementsprechend 64 Prozent. Im Rezidiv-

muster unterschieden sich die beiden Studienarme: Im Induktionschemotherapiearm wurden signifikant mehr Lokalrezidive (12 Prozent versus zwei Prozent) und signifikant weniger Fernmetastasen (11 Prozent versus 17 Prozent) beobachtet. Patienten mit T4 Tumoren hatten ein signifikant höheres Risiko, eine Salvage-LE zu erhalten, als T3 Tumoren (56 Prozent versus 29 Prozent).

Begleitende Langzeituntersuchungen zur Lebensqualität zeigten 6, 12 und 24 Monate nach Randomisierung bei den organerhaltend erfolgreich behandelten Patienten bessere Sprech- und Kommunikationswerte im Vergleich zu den mit LE behandelten (Hillman et al. 1998). Bei der Erhebung zur Schluckfunktion bestanden keine signifikanten Unterschiede. Eine Untersuchung nach einer Nachbeobachtungszeit von etwa 10 Jahren zeigte keine Unterschiede in Bezug auf die Sprechfunktion zwischen den organerhaltend und mit einer LE behandelten Patienten. Beide Gruppen zeigten schlechtere Kommunikationswerte im Vergleich zu Patienten mit Tumoren im Kopf-Halsbereich anderer Lokalisationen, bei denen das Sprechvermögen nicht betroffen war. Organerhaltend erfolgreich behandelte Patienten zeigten signifikant bessere Werte in den Bereichen mentale Gesundheit, Schmerzen, Emotionen und Selbsteinschätzung des Therapieerfolgs als die mit einer LE behandelten. Insgesamt deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass für die Patienten scheinbar die körperlichen Folgen der LE bzw. deren Auswirkungen auf die soziale Interaktion größeren Einfluss auf die Lebensqualität haben als Einschränkungen der Kommunikationsfähigkeit (Terrell et al. 1998; Mohide et al. 1992).

Die zweite große randomisierte Studie wurde von der EORTC initiiert und rekrutierte 202 Patienten mit unvorbehandelten, operablen Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx (78% der Patienten) und des Larynx (22 Prozent der Patienten) (Lefebvre et al. 1996). Patienten wurden randomisiert in einen experimentellen Studienarm mit bis zu drei Zyklen Induktionschemotherapie mit Cisplatin/5-FU und nachfolgender standardfraktionierter Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy und in einen Standardarm mit partieller Pharyngolaryngektomie und post-operativer Strahlentherapie. Patienten im experimentellen Arm, die eine partielle Response nach

dem ersten Zyklus Induktionschemotherapie entwickelten, erhielten einen zweiten und dritten Zyklus. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt der Induktionschemotherapie eine komplette Remission entwickelten, wurden der Strahlentherapie zugeführt. Patienten, die weniger als eine partielle Response in Zyklus eins und zwei oder weniger als eine komplette Response nach dem dritten Zyklus entwickelten, wurden der Pharyngolaryngektomie zugeführt. Eine komplette Remission nach Induktionschemotherapie entwickelten 54 Prozent der Patienten im Bereich des Primärtumors und 43 Prozent im Bereich des Primärtumors und der lokoregionären Lymphabflusswege. Nach einer Nachbeobachtung von fünf Jahren bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen beiden Studienarmen (30 Prozent versus 35 Prozent im chirurgischen Arm). Die 3 und 5-Jahresüberlebensraten mit funktionellem Larynx betragen 42 Prozent und 35 Prozent. Das Risiko einer Fernmetastasierung war in dem Induktionschemotherapiearm signifikant geringer (25 Prozent versus 36 Prozent). Die Überlebensrate mit funktionellem Larynx betrug 42 Prozent nach drei und 35 Prozent nach fünf Jahren.

Neben den unterschiedlichen Tumorlokalisationen unterschieden sich die VALSG und EORTC-Studie hinsichtlich der Selektion zur Strahlentherapie. Bei der VALSG war eine partielle Remission erforderlich, bei der EORTC-Studie eine komplette Remission. Dies mag zur Erklärung der in den beiden Studien beobachteten unterschiedlichen Überlebensraten mit funktionellem Larynx beitragen.

Eine dritte, kleinere randomisierte Studie (68 Patienten) mit identischem Studiendesign zur VALSG-Studie und EORT-Studie zeigte schlechtere Überlebensraten im Studienarm mit Induktionschemotherapie im Vergleich zum Studienarm mit Laryngektomie (Richard et al. 1998). Diese von der Groupe d'Etudes des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC) durchgeführte Studie wurde wegen technischer Unzulänglichkeiten kritisiert. Die Ergebnisse werden allgemein mit Zurückhaltung gewertet.

Der Sinn einer Induktionschemotherapie bei organerhaltenden Therapiekonzepten kann in einer Erhöhung der Therapieeffizienz durch Volumenverkleinerung des Tumors vor Strah-

lentherapie und durch eine Selektion strahlensensibler Tumoren bestehen. Eine Verbesserung der Überlebensrate durch eine Induktionschemotherapie ist bislang nicht gezeigt worden. Letztendlich ist der Wert der Induktionschemotherapie bei organerhaltenden Therapiekonzepten bislang unklar.

### Simultane Radiochemotherapie

Eine bemerkenswerte Metaanalyse mit individuellen Daten von über 10.000 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs aus 70 Studien ergab, dass eine simultane Radiochemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens von ca. 8 Prozent führt, eine Induktionschemotherapie oder adjuvante Chemotherapie dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat (Pignon et al. 2000). Die Überlegenheit einer simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie im Hinblick auf die lokale Kontrolle und das Überleben bei fortgeschrittenen (nicht-operablen) Kopf-Halstumoren wurde durch neuere randomisierte Studien im Wesentlichen weiter bestätigt (Adelstein et al. 2003; Staar et al. 2001; Jeremic et al. 2000; Dobrowsky et al. 2000; Calais et al. 1999; Wendt et al. 1998; Brizel et al. 1998). Weitere aktuelle randomisierte Studien deuten darauf hin, dass auch bei einer post-operativen Strahlentherapie von Hochrisikopatienten eine simultane Radiochemotherapie der alleinigen post-operativen Strahlentherapie überlegen sein könnte (Bernier et al. 2001; Cooper et al. 1998; Al Sarraf et al. 1997).

Die Rolle der simultanen Radiochemotherapie bei der organerhaltenden Therapie wurde durch die dreiarmlige RTOG-Studie 91-11 untersucht, deren erste Ergebnisse vor Kurzem publiziert wurden (Forastiere et al. 2003). Es wurden 547 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, operablen Plattenepithelkarzinomen der Glottis und der Supraglottis (79 Prozent T3, 72 Prozent N0-1) randomisiert in einen Standardarm mit Induktionschemotherapie entsprechend der VALSG-Studie (Arm 1), einen experimentellen Arm mit simultaner Radiochemotherapie mit einer standardfraktionierten Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 70 Gy und simultanen Chemotherapie mit 100 mg/m<sup>2</sup> KO Cisplatin am Tag 1, 22 und 43 (Arm 2) und in einen weiteren experimentellen Arm mit alleiniger standardfraktionierten Strahlentherapie mit einer Ge-

samtdosis von 70 Gy (Arm 3). In allen drei Armen war eine Salvage-LE für Therapieversager vorgesehen, bei Patienten mit einem N2 oder N3-Status erfolgte eine geplante Neck dissection acht Wochen nach Abschluss der Therapie des jeweiligen Studienarmes.

Die Ergebnisse nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,8 Jahren waren wie folgt: Die Larynxerhaltungsrate war statistisch signifikant besser im Studienarm mit simultaner Radiochemotherapie im Vergleich zu den Studienarmen mit Induktionschemotherapie und alleiniger Strahlentherapie (145/172 (84 Prozent), 125/173 (72 Prozent), 116/173 (67 Prozent)). Das krankheitsfreie Überleben nach 2 und 5 Jahren war signifikant besser in den Studienarmen mit Chemotherapie (simultane Radiochemotherapie 61 Prozent und 36 Prozent, Induktionschemotherapie 52 Prozent und 38 Prozent) im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (44 Prozent und 27 Prozent). Das aktuarische Gesamtüberleben war mit etwa 75 Prozent nach zwei Jahren und 56 Prozent nach fünf Jahren in allen drei Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Fernmetastasierungsrate nach fünf Jahren betrug 12 Prozent bei den Patienten, die eine simultane Radiochemotherapie erhielten, 15 Prozent bei den Patienten, die eine Induktionschemotherapie erhielten und 22 Prozent bei den Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhielten. Der Unterschied zwischen den Studienarmen, die eine Chemotherapie enthielten und dem Studienarm mit alleiniger Strahlentherapie war statistisch signifikant.

Der Studienarm mit simultaner Radiochemotherapie zeigte die größte Akuttoxizität (Akuttoxizität Grad 3 und 4: 77 Prozent versus 51 Prozent und 47 Prozent). Die Inzidenz von Spätreaktionen Grad 3 und 4 betrug 24 Prozent bei Patienten nach Induktionschemotherapie, 30 Prozent bei Patienten nach simultaner Radiochemotherapie und 36 Prozent bei Patienten nach alleiniger Strahlentherapie. Die Ergebnisse zeigten, dass die simultane Radiochemotherapie in Bezug auf die Larynxerhaltungs- und lokale Kontrollrate der Induktionschemotherapie und der alleinigen Strahlentherapie überlegen war. Der Vorteil in der lokalen Kontrolle bei der simultanen Radiochemotherapie übertrug sich nicht auf das Überleben.

Eine Analyse der Ergebnisse nach Salvage-Laryngektomie in dieser Studie ergab überraschend, da die klinische Beobachtung im eigenen Patientengut andere Hinweise gibt, dass die Inzidenz leichter und schwerer LE-assoziierten Nebenwirkungen in den Studienarmen 1-3 nicht signifikant unterschiedlich war (58 Prozent, 59 Prozent, und 52 Prozent; darunter Inzidenz pharyngokutaner Fisteln: 12 Prozent, 30 Prozent und 15 Prozent). Die Inzidenz der LE-assoziierten Nebenwirkungen war interessanterweise unabhängig von dem Zeitintervall zwischen Beendigung der Therapie und Durchführung der Salvage-LE. Die Patienten hatten eine gute Prognose nach Salvage-LE (lokale Kontrollraten zwischen 74 Prozent und 90 Prozent, Überlebensraten nach 2 Jahren zwischen 69 Prozent und 76 Prozent), wobei die Überlebensrate der Patienten mit Salvage-LE einer multivariaten Analyse nach signifikant schlechter als die der Patienten ohne Salvage-LE war.

### Organerhaltende nicht-chirurgische Therapiestudien in Deutschland

In Deutschland wurden bislang vier prospektive Pilotstudien zum Organerhalt bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen durchgeführt.

Bei der ersten Pilotstudie handelte es sich um eine multizentrische, prospektive und nicht-randomisierte Pilotstudie der HNO- und Strahlentherapie Universitäts Heidelberg, Köln, städtische Kliniken Kassel und Oldenburg. Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen wurde als Alternative zur Standardtherapie einer Laryngektomie die Teilnahme an der organerhaltenden Studie angeboten. Zur Anwendung kam eine simultane akzelerierte (concomitant boost) Radiochemotherapie mit 60 mg/m<sup>2</sup> KO Carboplatin in Woche 1 und 5 (Dietz et al. 2002). Insgesamt wurden 41 Patienten in dem Zeitraum von 3/98 bis 10/2000 rekrutiert. Eine aktualisierte Analyse ergab eine Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren von 81 Prozent (95 Prozent CI: 68 Prozent - 94 Prozent) und eine Überlebensrate mit funktionellem Larynx von 73 Prozent (95 Prozent CI: 59 Prozent bis 86 Prozent). Die Therapie war gut durchführbar. Die Toxizität war akzeptabel und befand sich in dem für diese Therapie erwarteten Bereich. Soweit bei den geringen Fallzahlen vergleichbar, liegen die Ergebnisse genau in dem Bereich des Studienarms mit simultaner Radiochemotherapie der RTOG 91-11 Studie.



Abb.2: Ohne Studien wird man im Prozess der Therapieverbesserung der Kopf-Hals-Karzinome nicht weiter kommen.

Bei der zweiten Pilotstudie handelt es sich um eine von der HNO und Strahlentherapie der Universität Würzburg durchgeführte unizentrische, prospektive Studie. Unterschieden wurde in einen Standardarm mit Laryngektomie und post-operativer Strahlentherapie und einen experimentellen Arm mit zwei Zyklen Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel und anschließender hyperfraktioniert-akzelerierter Strahlentherapie mit concomitant boost Technik (Pfreundner et al. 2003). Patienten mit mindestens einer partiellen Remission nach Induktionschemotherapie wurden der Strahlentherapie, non-Responder einer Laryngektomie zugeführt. Da im Verlauf der Studie viele Patienten verständlicherweise eine Randomisierung verweigerten und im organerhaltenden Studienarm behandelt werden wollten, wurde auf eine weitere Randomisierung verzichtet und die Studie als einarmige Studie weitergeführt. Insgesamt wurden 62 Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen in dem Zeitraum von 12/96 und 5/2001 im Rahmen dieser Studie behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate der organerhaltend behandelten Patienten 73 Prozent und die lokoregionäre Kontrollrate 91 Prozent. Die Überlebensrate mit funktionellem Larynx nach drei Jahren betrug 60 Prozent. Die Therapie war gut durchführbar und die Toxizität akzeptabel.

In dem Bestreben, ein einheitliches Therapiekonzept zum funktionellen Larynxerhalt bei bislang nur durch Laryngektomie kurativ behandelbaren Patienten bundesweit zu überprüfen und zu etablieren, haben sich beide oben genannten Studiengruppen zusammengeschlossen und ein gemeinsames Therapiekonzept entwickelt („Deutsche Larynx-Organerhalt Studiengruppe (DeLOS)“ Homepage

www.DeLOS.de.vu). Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen und nicht randomisierten Therapieoptimierungs-Studie sollte überprüft werden, ob die sehr guten, in Würzburg beobachteten Ergebnisse zur lokoregionären Kontrolle durch Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel und anschließender akzelerierten-hyperfraktionierten Strahlentherapie bei Respondern auf die Chemotherapie in einem multizentrischen Ansatz reproduziert werden können. Insgesamt nahmen an dieser Studie die Abteilungen HNO und Strahlentherapie von 19 Zentren teil. Die Rekrutierungsphase wurde im September 2003 nach Erreichen der geplanten Patientenzahl beendet, gegenwärtig befindet sich die Studie in der Nachbeobachtungsphase. Die ersten vorläufigen Ergebnisse bestätigen die in Würzburg gemachten Beobachtungen.

Eine weitere Pilotstudie zum Larynx-Organerhalt wurde durch eine weitere Studiengruppe durchgeführt („Laryngo-Protekt-Studie“, HNO-Univ.-Klinik Frankfurt). Achtundvierzig Patienten mit operablen Oro- und Hypopharynxkarzinomen erhielten drei Zyklen einer Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (Knecht et al. 2003). Der Induktionschemotherapie folgte eine simultane Radiochemotherapie (70 Gy in 7 Wochen) mit 100 mg/m<sup>2</sup> KO Cisplatin an den Strahlentherapie-Tagen 1, 22 und 43. Achtundsiebzig Prozent der so behandelten Patienten entwickelten eine komplette Remission, 12 Prozent eine partielle Remission und zehn Prozent eine Tumorprogression. Eine reversible

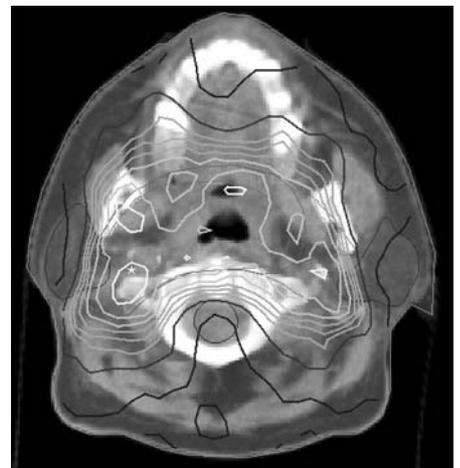


Abb.3: Computergestützter, intensitätsmodulierter Bestrahlungsplan zur Radiotherapie eines Hypopharynxcarcinomes. Schonung von Glandula Parotis und Rückenmark.

Neutropenie bis zu Grad vier war die häufigste Nebenwirkung.

### **Zukünftige technische Entwicklungen der Strahlentherapie**

Neue technische Entwicklungen, vor allem die sogenannte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), erlauben eine bessere Erfassung des Zielgebietes und eine optimierte Schonung von gesundem Gewebe, um das Risiko für mögliche Nebenwirkungen zu senken (Abb 3). Die Integrierung funktioneller bildgebender Verfahren wie der Positronenemissionstomographie eröffnet zudem die Möglichkeit einer nach Risikogebieten adaptierten, gezielteren Radiotherapie. Von den zukünftigen Entwicklungen wird eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse erwartet.

### **Perspektiven**

Aufbauend auf den ermutigenden Erfahrungen der ersten DeLOS-Studie hat die Studien-

gruppe auf einer Konsensveranstaltung mit Vertretern aller teilnehmenden Kliniken, sowie der Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ARO) und AG-Ongologie der Deutschen HNO-Gesellschaft beschlossen, das DeLOS-Induktionskonzept in einer randomisierten Phase-III Äquivalenzstudie einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin (bester Arm der RTOG 91-11, Forastiere A. et al. 2003) gegenüber zu stellen. Hierbei sollen Aspekte des funktionellen Organerhalts, der Toxizität, Operabilität im Rahmen der Salvage-Operation und Lebensqualität im Vordergrund stehen.

Die Studie wird innerhalb des Tumorzentrums der Universitätsklinik Leipzig angeboten. Diese interdisziplinäre onkologische Einrichtung bietet im Rahmen des Kopf-Hals-Tumorboards und der weitreichenden Dokumentation eine sehr gute Basis zur sorgfältigen Therapieentscheidung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen von klinischen Studien und

damit Steigerung der Evidenz. Für weitergehende Fragen stehen die Autoren gerne zur Verfügung.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Andreas Dietz  
Direktor  
Klinik und Poliklinik für  
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/  
Plastische Operationen der  
Universität Leipzig  
Liebigstr. 18a, 04103 Leipzig  
Tel.: 0341 97-21700, Fax.: 0341 97-21709  
e-mail: andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de  
www.uni-leipzig.de/~hno

Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann  
Direktor  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Universität Leipzig  
Stephanstrasse 9a , 04103 Leipzig,  
Tel: 0341 9718400, Fax: 0341 9718409  
Email: strahl@medizin.uni-leipzig.de  
www.uni-leipzig.de/~onko