

# Moderne kurative Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren

R. M. Hermann<sup>1,2</sup>, H. Christiansen<sup>2</sup>,  
M. Nitsche<sup>1,3</sup>

## Summary

We give a short review on modern technical approaches in radiotherapy treatment planning like »intensity modulated radiotherapy« (IMRT) or »volumetric arc radiotherapy« (VMAT). In the following we discuss curative treatment options. The combination of radiotherapy with chemotherapy is more effective than radiotherapy alone. Three cycles of cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> every three weeks are recommended. In case of contraindications a simultaneous application of the EGFR antibody cetuximab is another treatment option. Alternative treatment fractionations like hyperfractionation are also effective. Induction chemotherapy before radiochemotherapy is only recommended in nasopharyngeal carcinoma, not in organ sparing concepts of laryngeal carcinoma. A deescalation of treatment intensity in HPV induced oropharyngeal carcinoma is being studied, but not yet clinical standard.

## Keywords

HNSCC, radiotherapy, radiochemotherapy.

## Zusammenfassung

Der Beitrag gibt zunächst einen kurzen Überblick über die technischen Mög-

lichkeiten und Vorgehensweisen der modernen Strahlentherapie. Dabei legen wir Wert auf allgemeinverständliche Erläuterungen der »intensitätsmodulierten Radiotherapie« (»intensity modulated radiotherapy« [IMRT]) und der »volumenmodulierten Radiotherapie« (»volumetric arc radiotherapy« [VMAT]). Anschließend beschreiben wir die strahlentherapeutischen Strategien und Kombinationsbehandlungen in der auf Heilung ausgerichteten kurativen Therapie. Eine Radiochemotherapie ist dabei effektiver als eine Radiotherapie. Idealerweise wird sie mit drei Zyklen Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen begleitend zur Bestrahlung gegeben. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin ist auch eine Antikörpertherapie mit Cetuximab möglich. Alternativ kann ein hyperfraktioniertes Bestrahlungsschema gewählt werden. Eine der Radiochemotherapie vorgeschaltete Induktionschemotherapie spielt nur beim Nasopharynxkarzinom eine Rolle, beim organerhaltenden Vorgehen beim Larynxkarzinom bietet sie hingegen keinen Vorteil. Eine Dosisdeeskalation bei humanen Papillomviren (HPV)-induzierten Tumoren wird derzeit in klinischen Studien geprüft, ist aber noch kein klinischer Standard.

## Schlüsselwörter

Kopf-Hals-Tumoren, Strahlentherapie, Radiochemotherapie.

## Technische Durchführung: was bedeuten eigentlich »3D«, »IMRT« oder »VMAT«?

### Vorbereitung des Patienten und Maskenanpassung

Für uns Strahlentherapeuten ist die konsiliarische zahnärztliche oder Mund-Kie-

fer-Gesichtschirurgische Untersuchung des Patienten vor Beginn unserer Bestrahlungsplanungen sehr wichtig. Dabei müssen kariöse Zahnwurzeln extrahiert oder kurzfristig saniert werden. Ziel ist die Vermeidung einer späteren Osteoradionekrose des Unterkiefers, die durch das Eindringen von Bakterien in den vorbestrahlten Knochen ausgelöst wird und eine der schwerwiegendsten Folgen unserer Behandlung darstellen kann. Weiterhin ist die Anpassung von Kunststoffschienen zur Abdeckung von metallhaltigen Zahnfüllungen wichtig (sog. Aufbiss-Schienen). Der Kunststoff dient zum Schutz der lokalen Schleimhaut vor gesteigerten Akutnebenwirkungen an der oralen Mukosa. Er fängt die sogenannten Auger-Elektronen ab, welche beim Durchdringen des Metalls durch die hochenergetische Photonenstrahlung entstehen.

Jede Bestrahlung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen wird in einer Maskenlagerung durchgeführt. Das aus thermoplastischem Kunststoff bestehende Gitter wird in einem Wasserbad erwärmt und dann an den Kopf des Patienten anmodelliert. Dadurch wird eine passgenaue Abformung der Kopf-Hals-Region erzielt (Abb. 1). Die Maskenlagerung fixiert oftmals nicht nur den Kopf, sondern auch die Schultern, sodass auch der regionäre Lymphabfluss tief zervikal und supraclaviculär beidseits technisch präzise erfasst werden kann. Nach Lagerung des Patienten auf den jeweiligen Karbonvorrichtungen und Aufsetzen der Maske ist idealerweise eine Bewegung des Kopfs nur noch bis 1 mm möglich. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung, um die Bestrahlung sicher applizieren zu können.

In der Lagerungsmaske wird anschließend eine Computertomografie (CT)

<sup>1</sup> Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bremen/Westerstede

<sup>2</sup> Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>3</sup> Abteilung für Strahlentherapie, Karl-Lennert-Krebszentrum, Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel



Abb. 1a und b: Beispiel für eine thermoplastische Kunststoffmaske zur Immobilisierung des Patienten während der Bestrahlung. Nicht nur der Kopfbereich, sondern auch des Schultergürtels. Damit wird die Reproduzierbarkeit der Lagerung im Verlauf jeder einzelnen Bestrahlungssitzung während der gesamten Bestrahlungsserien sichergestellt

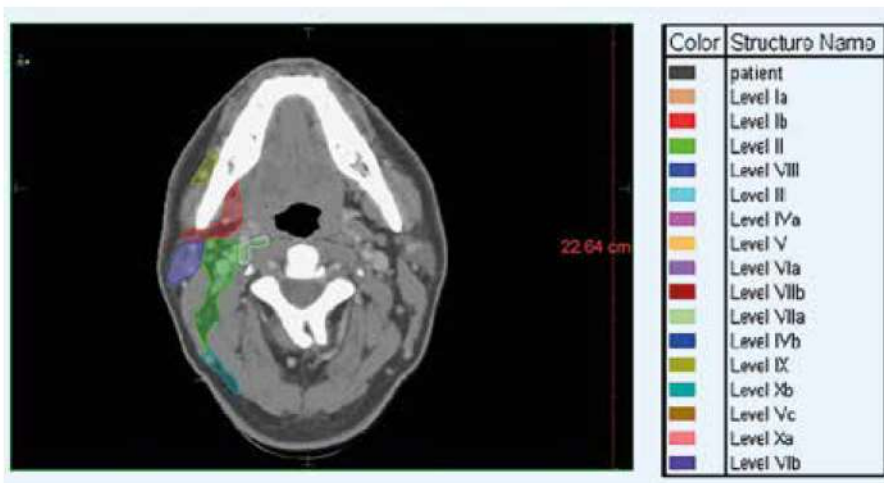


Abb. 2: Ein axialer CT-Schnitt aus einem CT-Atlas mit auf der rechten Seite abgegrenzten zervikalen Lymphabflussregionen (aus 1). Dadurch ist eine hohe Standardisierung der Zielvolumendefinition möglich

für die Bestrahlungsplanung durchgeführt. Dadurch ist zum einen die exakte Anatomie des individuellen Patienten vermessen, zum anderen sind die damit verbundenen »Elektronendichten« bekannt. Dies ermöglicht den Bestrahlungsplanungs-Programmen, das Verhalten der hochenergetischen »therapeutischen« Photonenstrahlen im jeweiligen Patienten sehr genau vorherzusagen.

*Zielvolumendefinition, intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT), simultan integrierter Boost (SIB)*

Heutzutage ist die noch bis in das letzte Jahrzehnt oft geübte Praxis der direkten Einstellung der Bestrahlungsfelder am »Therapiesimulator« unter Röntgendurchleuchtung fast vollständig

verlassen worden (sog. 2D-Planung, dabei werden die alles durchdringenden Photonen von den Seiten eingestrahlt, im Bereich des Rückenmarks aber durch unter der Haut bereits absorbierte Elektronen ergänzt).

Dazu werden im Planungs-CT Schicht für Schicht durch den Strahlentherapeuten sowohl die Risikoorgane als auch die zu bestrahlenden Regionen eingezeichnet. Beides hat in den letzten Jahren eine deutliche Standardisierung erfahren. So wurden Empfehlungen für die Abgrenzung der diversen zervikalen Lymphabflussregionen in axialen CT-Atlanten (1) als auch für die Definition der elektiven Lymphabflüsse in Abhängigkeit von der Lage und der Ausbreitung des Primärtumors veröffentlicht (2) (Abb. 2). Zudem wur-

den für die angrenzenden gesunden Organe (sog. Risikoorgane) sowohl CT-Atlanten in axialer Schnittführung entwickelt (3) als auch radiogene Belastungsgrenzen vorgegeben (z.B. 4) (Abb. 3). Letzteres ist extrem wichtig, um langfristige Schäden zum Beispiel an den Sehnerven oder der Cochlea zu vermeiden und die Schädigung der Parotiden (Risiko der Xerostomie) zu reduzieren.

Mit diesen »Ziel- und Risikovorgaben« wird dann die Bestrahlungsplanung durchgeführt. Dabei machen wir uns die sprunghaft steigenden Möglichkeiten der Informationstechnologie zu Nutze. Wie oben beschrieben wird dem Planungsprogramm vorgegeben, wo wieviel Dosis erforderlich respektive maximal toleriert werden kann. Das Programm versucht dann eigenständig, sich diesem Planungs-Ziel anzunähern (sog. inverse Planung). Dabei dürfen aus einer Einstrahlrichtung viele kleine Felder (sog. Segmente) eingestrahlt werden, um eine ungleichmäßige Photonenverteilung zu ermöglichen (sog. irreguläre Fluenz). Durch diese »Intensitätsmodulation« ist es wesentlich besser möglich, hohe Bestrahlungsdosen um irregulär geformte Volumen anzumodellieren und beispielsweise angrenzende Parotiden zu schonen. Diese Technik wird als »intensitätsmodulierte Radiotherapie«, kurz IMRT bezeichnet (Abb. 4). Die klassische IMRT wird derzeit in zwei Varianten in den strahlentherapeutischen Zentren durchgeführt.

Bei der »step and shoot«-Technik fährt das Bestrahlungsgerät auf einen Einstrahlungswinkel und strahlt von diesem verschiedene kleine, durch Lamellen kollimierte Felder nacheinander ab, fährt anschließend auf den nächsten Winkel, um die hierfür berechneten Segmente zu applizieren. Bei der »sliding window«-Technik fahren die Lamellen während kontinuierlicher Bestrahlung in verschiedenen Geschwindigkeiten durch das Bestrahlungsfeld. Der Patient bekommt davon wenig mit: Bis auf das Surren von Elektromotoren entstehen keine Geräusche, der Vorgang der Bestrahlung selber ist schmerzfrei.

Die IMRT ermöglicht ein sogenanntes »dose painting«. Darunter wird verstanden, dass nicht mehr an jedem Tag der gesamte zu behandelnde Bereich gleichmäßig mit 1,8 Gy bestrahlt wird, sondern dass makroskopisch sichtbare Tumoren gleichzeitig eine höhere Dosis erhalten (z.B. 2,3 Gy, sog. simultan integrierter Boost [SIB]). Dadurch kann zum einen die biologische Wirkung gesteigert, zum anderen aber auch für den Patienten die Bestrahlungsserie verkürzt werden. Durch die gleichzeitige Einplanung der Dosis Spitzen wird das »Verschmieren« hoher Strahlendosen in elektiven Regionen vermieden im Vergleich zu einer nachträglich weitergeführten Bestrahlung nur im Boostbereich nach Erreichen der elektiven Gesamtdosis (7).

#### Weiterentwicklung der IMRT: »volumetric arc therapy« (VMAT)

Ein Nachteil der klassischen IMRT ist die relativ lange Dauer der Bestrahlungszeit (ca. 10–15 Min.). Deshalb wird sie derzeit immer mehr von der Bewegungsbestrahlung abgelöst: Dabei fährt während des Bestrahlungsvorgangs das Bestrahlungsgerät kontinuierlich um den Patienten herum und verändert dabei ununterbrochen die Form der Bestrahlungsfelder und die Dosisleistung. Dieses Vorgehen wird »volumetric arc therapy«, kurz VMAT genannt. Dabei sind oft ähnlich gute und häufig auch bessere Dosisvertei-

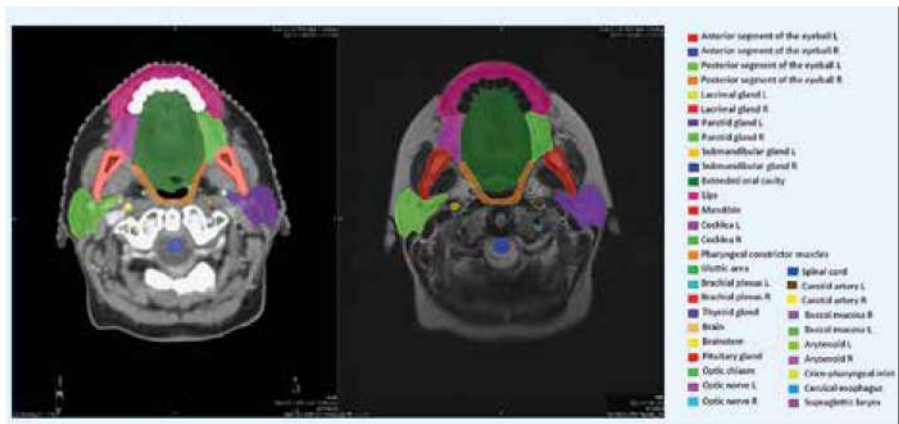


Abb. 3: Ein axialer CT-Schnitt aus einem CT-Atlas mit abgegrenzten Normalgeweben (aus 3). Für diese Risikoorgane werden während der Bestrahlungsplanung maximal tolerierbare Bestrahlungsdosen vorgegeben

lungen wie beim »step and shoot«-Vorgehen zu erzielen bei kürzerer Bestrahlungszeit. Zudem bietet diese Technik die Möglichkeit, den simultan integrierten Boost (SIB) oftmals zeitsparender und homogener zu applizieren.

Die IMRT-Bestrahlungsplanung führt zu derart komplexen Plänen, dass die Plausibilität der Pläne nicht mehr mit einfachen Gegenrechnungen und Tabellen auf Plausibilität geprüft werden kann. Deshalb müssen diese Pläne von einem zweiten Bestrahlungsplanungssystem gegengerechnet und gegebenenfalls auch an einem Phantom abgestrahlt und zur Kontrolle gemessen werden (Abb. 5). Erst nach einer solchen Qualitätssicherung dürfen die Pläne am Patienten realisiert werden.

Dieser technische und organisatorische Aufwand lohnt sich für die Patienten klinisch. In einer zwischen IMRT und konventioneller Technik randomisierter Studie wurde eine deutlich geringere Xerostomie-Rate nach HNO-Bestrahlung belegt (5). Ein ultimativer Beweis für die Überlegenheit der IMRT-Techniken im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung wurde in der »planerischen Königsdisziplin« der HNO-Karzinome, nämlich der kurativen Radiotherapie von Nasopharynxkarzinomen erbracht. Hier müssen höchste Strahlendosen zwischen beiden Orbitae direkt im Bereich der Schädelbasis appliziert werden. In einer chinesischen Studie wurden 616 Patienten prospektiv zwi-

schen IMRT und konventioneller Bestrahlung randomisiert. Nach IMRT war das 5-Jahres-Gesamtüberleben um über 10% verbessert (80 vs. 67% [p = 0,001]), bei gleichzeitig weniger Xerostomie, Hörverlust und Schädigung des Temporallappens (6).

## Primäre kurative Bestrahlung von HNO-Karzinomen

Wenn ein Patient an einem nicht fernmetastasierten HNO-Karzinom erkrankt ist, aber aus anatomischen oder funktionellen Gründen inoperabel ist oder aber die Operation aus subjektiven Gründen ablehnt, besteht die Indikation zur kurativen Radiotherapie. Als Gesamtdosis einer normofraktionierten Bestrahlungsserie (werktätlich 1,8 bis 2 Gy Einzeldosis) werden zirka 70 Gy im Tumor und 50 Gy in den elektiven Regionen angestrebt.

### Definitive normofraktionierte Radiochemotherapie

Wirkungsvoller als eine alleinige normofraktionierte Bestrahlung ist die gleichzeitige Gabe einer Chemotherapie zur Bestrahlung. Wichtig ist dabei die simultane Gabe einer Cisplatin-basierenden Chemotherapie, die die lokoregionäre Kontrolle um über 10% erhöht und auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (8). Eine Chemotherapie nach Abschluss der Bestrahlung (sog. adjuvante Chemotherapie)

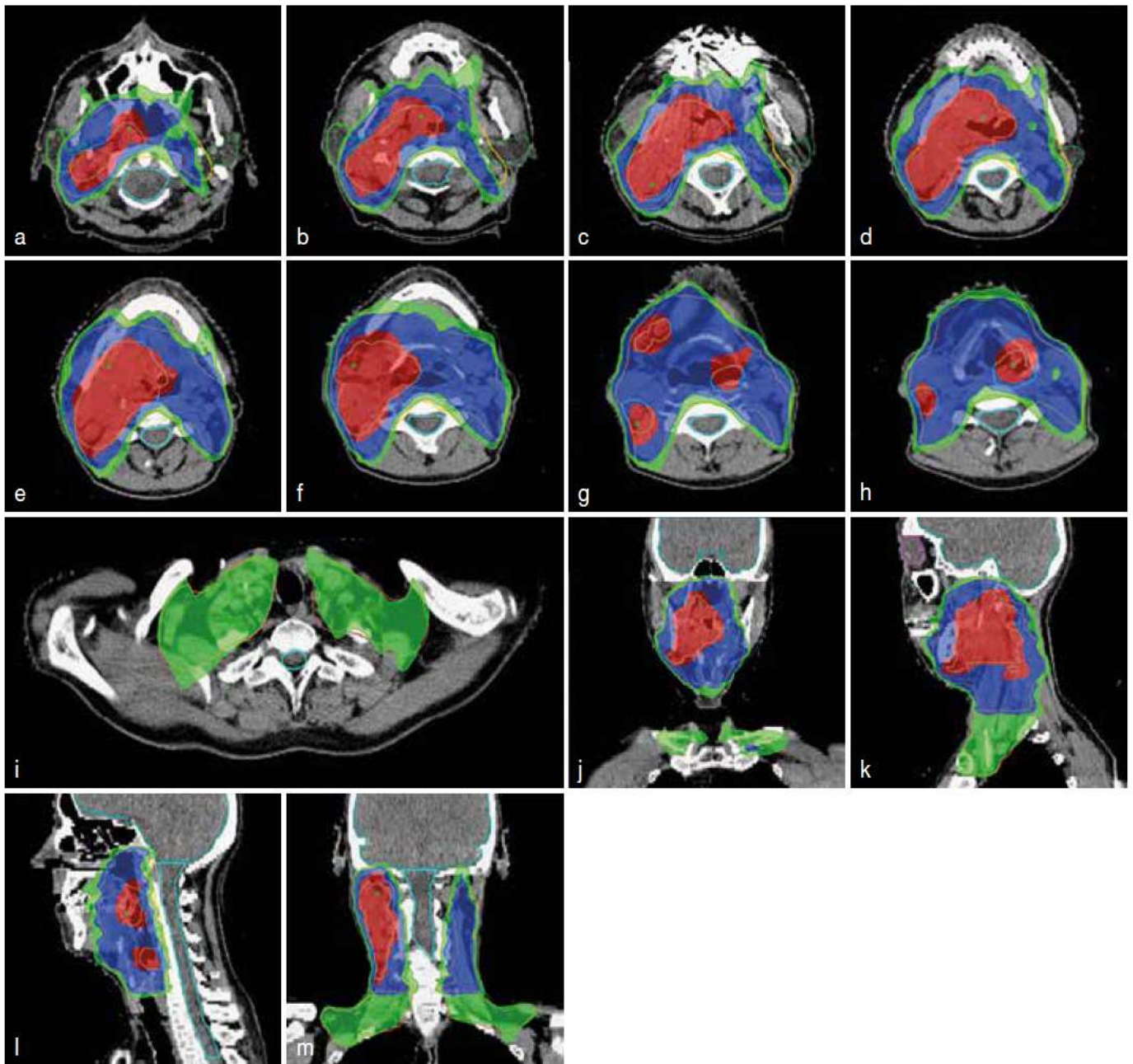


Abb. 4a–m: Ein IMRT-Plan für die definitive Radiochemotherapie eines aus funktionellen Gründen inoperablen Karzinoms der rechten Tonsille cT4 cN2b cM0. Gleichzeitig liegt ein kleines Karzinom im linken Sinus piriformis vor. Die elektiven Bestrahlungsregionen einschließlich der beidseitigen supraclavikulären Lymphabflüsse (rechts als rosafarbene Linie, links als braune Linie dargestellt) erhalten in 33 Bestrahlungssitzungen jeweils 1,64 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54,12 Gy (diese Dosis wird als »95%-Isodose« [also 51,41 Gy] in grün schraffiert dargestellt). Die Lymphabflüsse oberhalb der Plexusregionen (gelbe Linie) hingegen werden mit 1,81 Gy Einzeldosis bis insgesamt 59,73 Gy behandelt (95%-Isodose [56,74 Gy] in dunkelblau schraffiert). Im Bereich der Primärtumoren (re. Tonsille, li. Sinus piriformis) und der Lymphknotenkonglomerate im rechten Kieferwinkel (hellblaue Linie) wird mit 2,12 Gy eine kumulative Dosis von 69,96 Gy erzielt (95%-Isodose 66,46 Gy: rot schraffiert). Durch das simultane Boostkonzept wird die gesamte Bestrahlungstherapie mit einer einheitlichen Optimierung geplant, sodass auch die zusätzlichen Boostdosen eng die dazugehörigen Planungsvolumina umschließen. Gleichzeitig wird die kontralaterale (linke) Parotis geschont

verbessert hingegen nicht die Therapieergebnisse (8). Auch eine vorgezogene Chemotherapie (sog. Induktionstherapie) – auch mit einem zusätzlichen Taxan – führte in einer Metaanalyse zu keiner Verbesserung der Therapieer-

gebnisse (9). Lediglich bei der Therapie bei der Nasopharynxkarzinome ist die Induktionstherapie etabliert (10).

Simultan zur Bestrahlung wurde in vielen Studien Cisplatin in einer Dosis-

erung von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) alle drei Wochen gegeben. Oft konnten allerdings die Patienten die geplante letzte Cisplatin-Dosis aufgrund der Hämatotoxizität oder anderer Probleme nicht mehr erhalten. Deshalb eta-

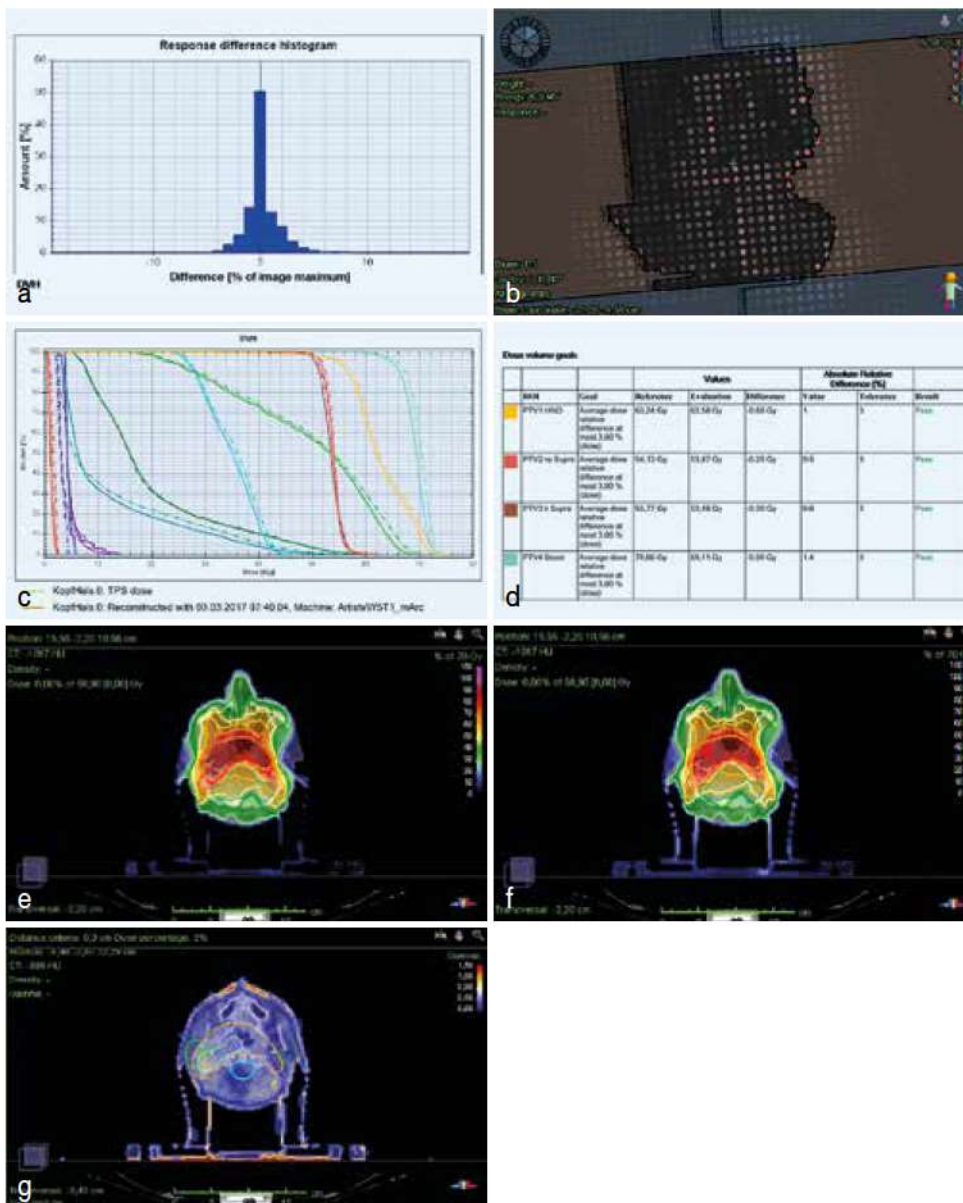


Abb. 5a–g: Verifikation eines IMRT-Bestrahlungsplans. Der Bestrahlungsplan wurde auf ein Phantom abgestrahlt, die Fluenz anschließend mit den ursprünglich im Planungssystem geplanten Werten verglichen. a) Hier werden die dabei aufgetretenen Abweichungen statistisch angezeigt: möglichst viele Werte müssen zentral innerhalb von +3% bis –3% liegen. b) Innerhalb dieses Bestrahlungsfelds wird farblich visualisiert, in welchen Messkammern bei der Kontrollmessung die höchsten Abweichungen von der Planung aufgetreten sind (rote Punkte). c) Hier werden die geplante (gestrichelte Linien) und die tatsächlich gemessene Dosis (durchgezogene Linien) auf die Zielvolumina und Risikoorgane zurückgerechnet und als »Dosis-Volumen-Histogramm« dargestellt. Dadurch können sie schnell und einfach verglichen und Unterschiede auf eine klinische Signifikanz hin beurteilt werden. d) Hier wird eine strukturierte Auswertung in Bezug auf die Planungs- und Verifikationsziele zusammen mit einer automatisierten Bewertung (»pass« oder »fail«) angegeben. e)–g) zeigen die berechnete Dosisverteilung e), die im Rahmen der Verifikation gemessene Dosisverteilung f) und eine Subtraktion beider Dosisverteilungen (g), zum einfachen Erkennen von Unterschieden zwischen e) und f) als Rekonstruktion auf den axialen Schichten des Planungs-CTs. Auch diese Darstellung dient zur Abschätzung etwaiger klinischer Folgen größerer Abweichungen zwischen Planung und Verifikation

blieben sich alternative Applikations-schemata, zum Beispiel 5 x 20 mg/m<sup>2</sup> KOF in der ersten und fünften Bestrahlungswoche, oder eine wöchentliche Gabe (z.B. mit Cisplatin 30 oder 40 mg/m<sup>2</sup> KOF). Mit Letzterem waren in der Gynäkologie gute Erfahrungen gemacht worden. Eine kleine randomisierte Phase-II-Studie zur Radiochemotherapie bei Nasopharynxkarzinomen legte zwar eine vergleichbare Effektivität beider Dosierungsschemata nahe (11). Aktuell jedoch sind erste Zwischenergebnisse einer großen indischen Studie mit Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich veröffentlicht worden, die eine geringere onkologische Sicherheit für dieses Schema im

Vergleich zum dreiwöchentlichen Applikationsrhythmus von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF zeigen (12). Zusätzlich findet eine aktuelle Metaanalyse auch keinen Beleg für eine geringere Toxizität oder eine bessere Verträglichkeit für die wöchentliche Fraktionierung (13). Insofern sollte die dreiwöchentliche Gabe von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF derzeit als Standard begleitend zur normofraktionierten Bestrahlung gelten.

#### Radiotherapie mit Cetuximab (EGFR-Antikörper)

Der »epidermal growth factor receptor« (EGFR) ist ein Protein, welches

normalerweise im Zytosol lokalisiert ist. Wenn nach einer Bestrahlung Doppelstrangbrüche in der DNA auftreten, werden diese durch einen Multienzymkomplex repariert. Dafür ist die aktive Einschleusung des EGFR in das Karyosol erforderlich. Ein Antikörper gegen EGFR (Cetuximab) kann diesen Vorgang blockieren und somit die Empfindlichkeit der Zellen auf die Bestrahlung steigern (14). In einer randomisierten Studie mit Bestrahlung versus Bestrahlung + Cetuximab zeigte sich tatsächlich eine signifikante Verbesserung aller onkologischen Endpunkte durch die Kombinationstherapie (15). Zu beachten ist dabei, dass insbeson-

dere Patienten mit Oropharynxkarzinomen und mit alternativen Fraktionierungsschemata (s.u.) von der simultanen Cetuximab-Gabe profitierten. Eine Woche vor Beginn der Radiotherapie wird zunächst Cetuximab in einer »loading dose« gegeben. Unter der Bestrahlung ist dann mit einer ausgeprägten Hauttoxizität zu rechnen, die aber drei bis vier Wochen nach Abschluss der Radiotherapie vollständig abgeheilt ist (16).

Leider kann derzeit der Stellenwert des Cetuximabs im Vergleich zu Cisplatin simultan zur Radiotherapie nicht abgeschätzt werden. Nur eine Studie randomisierte zwischen beiden Therapieoptionen, wurde aber vorzeitig bei mangelnder Rekrutierung abgebrochen. Die Ergebnisse legen zwar eine höhere Toxizität für Cetuximab nahe, sind aber statistisch nicht verwertbar (17). Eine Dreifachkombination aus Bestrahlung + Cisplatin + Cetuximab ist allerdings toxischer und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben als eine Bestrahlung + Cisplatin, sodass eine solche Behandlungsstrategie nicht indiziert ist (18).

Insgesamt ist derzeit begleitend zur normofraktionierten Bestrahlung eine dreiwöchentliche Gabe von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Standard. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin kann alternativ Cetuximab gegeben werden.

### Hyperfraktionierung

Unter einer Hyperfraktionierung versteht man eine Strahlentherapie, bei der mehrfach täglich (meist zweimal im Abstand von mindestens 6 Std.) mit reduzierter Einzeldosis und moderat angehobener Gesamtdosis behandelt wird. Dadurch kann das Risiko für chronische Nebenwirkungen reduziert werden. Eine solche Fraktionierung ist onkologisch effektiver als eine normofraktionierte Bestrahlung ohne simultane Chemotherapie (19). Allerdings wird der Vorteil durch eine simultane Chemotherapie aufgehoben: eine normofraktionierte Radiochemotherapie ist effektiver als eine hyperfraktio-

nierte Bestrahlung und ebenso effektiv wie eine hyperfraktionierte Radiochemotherapie (»Gleichmacher-Effekt der Chemotherapie«) (20).

Insofern können hyperfraktionierte Protokolle bei Patienten eingesetzt werden, denen aufgrund von Komorbidität oder Alter oder bei Ablehnung aus subjektiven Gründen keine Systemtherapie simultan zur Bestrahlung zugemutet werden kann.

### Organerhalt: Larynxkarzinom

Auch beim Versuch, durch eine konservative Therapie den Larynx zu erhalten und eine Laryngektomie zu vermeiden, ist die primäre simultane Radiochemotherapie Standard aufgrund der höchsten Effektivität (21). Versuche, nach dem Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie die weitere Therapie zu stratifizieren (gutes Ansprechen → wahrscheinlich radiosensibel → organerhaltendes Vorgehen; kein Ansprechen → wahrscheinlich radioresistent → primäre Salvage-Laryngektomie) sind letztlich gescheitert.

Eine sehr große epidemiologische Erhebung legt allerdings einen Überlebensvorteil für direkt operierte Patienten mit ausgedehnten T4-Larynxkarzinomen im Vergleich zu einer Radiochemotherapie nahe, weshalb in diesem Kollektiv kein Versuch des Organerhalts gewagt werden sollte (22).

### HPV-induzierte Oropharynxkarzinome: Wieviel Dosis ist nötig?

Die Inzidenz von Oropharynxkarzinomen, die durch humane Papillomviren (HPV) induziert wurden, nimmt in den letzten Jahrzehnten deutlich zu. Durch die virale Genese haben sie eine bessere Prognose als die durch Alkohol oder Rauchen induzierten Karzinome. Dieser Effekt ist so deutlich, dass in der 8. Auflage des »TNM-Staging-Manuals« die HPV-induzierten Karzinome erstmalig als eigene Entität aufgenommen wurden, mit einer eignen N-Klassifikation und einer eigenen Stadieneinteilung. Dadurch ist wieder eine pro-

gnostische Auftrennung zwischen Stadium I–III möglich geworden (23).

Histologisch weist eine p16-Expression (einfacher und schneller als eine In-situ-Hybridisierung nachzuweisen) auf eine HPV-Induktion hin. Aufgrund der a priori besseren Prognose wird derzeit in verschiedenen Studien versucht, die Dosis der Bestrahlung und die der simultanen Chemotherapie zu reduzieren, um die Patienten weniger zu belasten. Erste Phase-II-Daten sind vielversprechend (24), allerdings fehlen bislang prospektiv randomisierte Daten zur onkologischen Sicherheit der Deeskalation (25). Deshalb ist eine reduzierte Therapieintensität bei diesen Patienten noch nicht klinischer Standard.

## Adjuvante Radiotherapie

Nach Resektion von HNO-Karzinomen zeigen einige histopathologische Risikofaktoren ein erhöhtes lokoregionäres Rückfallrisiko an. Eine Nachbehandlung dieser Patienten kann die lokoregionäre Kontrolle deutlich erhöhen.

In folgenden Situation sollte eine adjuvante Radiotherapie bis zirka 60 Gy empfohlen werden (26): pT3/4, R1 (»unsicherer Resektionsstatus«), jede Gefäß-/Nerveninvasion (L1, V1 oder Pn1), ein befallener Lymphknoten > 3 cm oder multipel befallene Lymphknoten oder extrakapsuläres Wachstum (»Lymphknotenkonglomerat«).

Durch eine simultane Chemotherapie kann die Effektivität der adjuvanten Radiotherapie weiter gesteigert werden. Dabei ist auch hier die dreiwöchentliche Gabe von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Standard. Ein Vorteil für die Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie ist insbesondere bei extrakapsulärem Wachstum oder nach einer R1-Resektion (ohne Möglichkeit der Nachresektion) belegt. Auch wenn zwei oder mehr der oben angeführten Risikofaktoren vorliegen, sollte eine adjuvante Kombinationstherapie durchgeführt werden. Zusätzlich

wird die Dosis der Bestrahlung erhöht, nach R1-Resektion auf zirka 66 Gy.

Die adjuvante Therapie sollte vier bis acht Wochen nach der Operation beginnen.

## Nebenwirkungen und Risiken der Radiotherapie

Die Inzidenz und die Ausprägung radiogener Nebenwirkungen sind natürlich abhängig von der Tumorgroße und Krankheits-Ausbreitung, da diese das zu behandelnde Volumen bestimmen. Zusätzlich entscheidend sind die Dosierungs- und Fraktionierungskonzepte, ebenso wie eine etwaige simultane Chemotherapie oder Antikörperbehandlung (Mukositis bei 5-FU, Oto- und Nephrotoxizität durch Cisplatin, Akne-artige Hautausschläge bei Cetuximab). Weiterhin ist die Compliance des Patienten wichtig (regelmäßige Pflege der oralen Mukosa, Verzicht auf Alkohol und Rauchen, Einhaltung der Bestrahlungstermine).

Häufige Nebenwirkungen, die akut während der Strahlentherapie auftreten, sind neben einer Fatigue vor allem Reaktionen der Haut (Erytheme, Hyperpigmentierungen, Alopezie des Barts, seltener Epitheliolysen), der Schleimhäute (meist ausgeprägte Mukositiden mit Rhagadenbildung), der Speicheldrüsen (Xerostomie insbesondere mit zähflüssigem Speichel) und bei Schädigung der Geschmackspapillen auch ein Geschmacksverlust. Bei einer radiogenen Belastung des Kehlkopfs kann eine Heiserkeit auftreten. Die meisten dieser Reaktionen klingen innerhalb von ein bis zwei Monaten nach der Bestrahlung wieder ab, die Geschmacksalterationen aber können deutlich längere Zeit für die Regeneration benötigen oder sich gelegentlich auch nur unvollständig erholen.

Langfristige Folgen der Radiotherapie betreffen aber vor allem die Speicheldrüsen. Um eine die Lebensqualität einschränkende Xerostomie mit entsprechenden Folgen auch an der Zahn-

substanz zu vermeiden, sollen nach Möglichkeit in der modernen Strahlentherapieplanung die Parotiden ausreichend geschont werden. Mit Pilocarpin oder künstlichen Speichersatzprodukten kann eine solche Symptomatik gelindert werden. Zudem ist eine enge zahnmedizinische Mitbetreuung wichtig, um frühzeitig neu auftretende Schäden an der Zahnschubstanz behandeln zu können.

Eine weitere langfristige Folge können faciale oder submentale Ödeme darstellen, insbesondere bei Nachbestrahlung der zervikalen Lymphabflüsse nach Neckdissektion. Therapeutisch muss hier eine Lymphdrainage eingesetzt werden. Deutlich seltener treten Fibrosierungen der Halsgewebe auf, die die Kopfdrehung einschränken. Selten sind zudem die Osteoradionekrosen des Unterkiefers, die allerdings eine operative Versorgung und intensive Antibiose erforderlich machen.

Zur Prophylaxe dieser Folgen müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Oben wurde bereits auf den Stellenwert der Bestrahlungsplanung verwiesen. Zudem muss der Patient optimal auf die Bestrahlung vorbereitet werden durch vorherige zahnärztliche Entfernung kariöser Zahnhälse und durch die Anpassung von Aufbiss-Schienen zum Abfangen der Sekundärstrahlung (s.o.). Nach Abschluss der Radiotherapie können diese Schienen für die Fluoridierung der Zähne weiter verwendet werden. Während der Strahlentherapie muss eine zusätzliche Reizung der Mukosa vermieden werden durch Verzicht auf Tabak, Alkohol und scharf gewürzte oder heiße Speisen. Die Zahnpflege soll nur vorsichtig mit einer weichen Zahnbürste erfolgen. Täglich soll regelmäßig mit Salbeitee gespült werden. Bei Auftreten der Mukositis sind weitere Spülungen, auch mit topischen Schmerzmitteln, erforderlich.

Zur Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung unter der Strahlentherapie muss bei Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten sollen oder

die bereits in einem kachektischen Zustand vor Einleitung der Therapie sind, frühzeitig eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Anlage geplant werden. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass diese Intervention erst bei Auftreten einer voll ausgeprägten Mukositis angedacht wird. Alternativ ist auch eine parenterale Ernährung über ein Portsystem möglich, insbesondere wenn der Port bereits für die Chemotherapie gelegt wurde.

Durch die modernen Planungstechniken erhoffen wir uns eine weitere Abnahme schwerwiegender langfristiger Strahlenfolgen. Allerdings sind die bekannten, oft deutlich ausgeprägten akuten Nebenwirkungen unter der laufenden Therapie auch mit der IMRT/VMAT-Technik meist unausweichlich.

## Fazit

In der kurativen Therapie nicht operabler Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs ist eine Radiochemotherapie effektiver als eine Radiotherapie. Idealerweise wird sie mit drei Zyklen Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen begleitend zur Bestrahlung gegeben. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin ist auch eine Antikörpertherapie mit Cetuximab möglich. Alternativ kann auch ein hyperfraktioniertes Bestrahlungsschema gewählt werden. Eine der Radiochemotherapie vorgeschaltete Induktionschemotherapie spielt nur beim Nasopharynxkarzinom eine Rolle, beim organerhaltenden Vorgehen beim Larynxkarzinom bietet sie hingegen keinen Vorteil. Eine Dosisdeeskalation bei HPV-induzierten Tumoren wird derzeit in klinischen Studien geprüft, ist aber noch kein klinischer Standard.

## Literatur

1. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Mainon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Lengele B (2014): Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 110, 172–181

2. Vorwerk H, Hess CF (2011): Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiat Oncol* 6, 97
3. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, van Herk M, Lee A, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Rosenthal DI, Sijtsema NM, Langendijk JA (2015): CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 117, 83–90
4. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A (2010): Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S58–63
5. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E; PARSPORT trial management group (2011): Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12, 127–136
6. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, Han J, Wu G (2012): A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 104, 286–293
7. Stromberger C, Ghadjar P, Marnitz S, Thiem AH, Jahn U, Raguse JD, Karaj-Rossbacher E, Böttcher A, Jamil B, Budach V (2016): Comparative treatment planning study on sequential vs. simultaneous integrated boost in head and neck cancer patients: Differences in dose distributions and potential implications for clinical practice. *Strahlenther Onkol* 192, 17–24
8. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group (2009): Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92, 4–14
9. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, Matuschek C (2016): Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* 118, 238–243
10. Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, Sun Y, Chen XZ, Li JG, Zhu XD, Hu CS, Xu XY, Chen YY, Hu WH, Guo L, Mo HY, Chen L, Mao YP, Sun R, Ai P, Liang SB, Long GX, Zheng BM, Feng XL, Gong XC, Li L, Shen CY, Xu JY, Guo Y, Chen YM, Zhang F, Lin L, Tang LL, Liu MZ, Ma J (2016): Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17, 1509–1520
11. Lee JY, Sun JM, Oh DR, Lim SH, Goo J, Lee SH, Kim SB, Park KU, Kim HK, Hong DS, Kim JS, Kim SG, Yi SY, Yun HJ, Hyun MS, Kim HJ, Jung SH, Park K, Ahn YC, Ahn MJ (2016): Comparison of weekly versus tri-weekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN-10-02). *Radiother Oncol* 118, 244–250
12. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Laskar SG, Budrukkar AN, Murthy V, Gupta T, D'Cruz A, Pai PS, Chaturvedi P, Chaukar D, Pande N, Chandrasekharan A, Talreja V, Vallathol D, Manjrekar A, Mathrudev V, Maske K, Prabhaskar K (2017): Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology* 35, 15\_suppl, 6007–6007
13. Jacinto JK, Co J, Mejia MB, Regala EE (2017): The evidence on effectiveness of weekly vs triweekly cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a systematic review and meta-analysis. *Br J Radio* 90 (1079), 20170442
14. Dittmann K, Mayer C, Fehrenbacher B, Schaller M, Raju U, Milas L, Chen DJ, Kehlback R, Rodemann HP (2005): Radiation-induced epidermal growth factor receptor nuclear import is linked to activation of DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 280, 31182–31189
15. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassam J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK (2006): Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354, 567–578
16. Giro C, Berger B, Bölke E, Ciernik IF, Duprez F, Locati L, Maillard S, Ozsahin M, Pfeffer R, Robertson AG, Langendijk JA, Budach W (2009): High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 90, 166–171
17. Magrini SM, Buglione M, Corvò R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, Petrucci A, Bacigalupo A, Crociani M, Lastrucci L, Vecchio S, Bono-mo P, Pasinetti N, Triggiani N, Cavagnini R, Costa L, Tonoli S, Maddalo M, Grisanti S (2016): Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 34, 427–435
18. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Konski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS (2014): Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 32, 2940–2950
19. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck (MARCH) Collaborative Group (2006): Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368, 843–854
20. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L, Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives M, Geoffrois L, Daly-Schweitzer N, Sen S, Tuchais C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, Tao YG, Blanchard P, Aupérin A (2012): Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13, 145–153
21. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J (2003): Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349, 2091–2098
22. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer (2014): *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140, 855–860
23. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, Lee N, Riaz N, Pei X, Koyfman SA, Adelstein D, Burkey BB, Friberg J, Kristensen CA, Gothelf AB, Hoebers F, Kremer B, Speel EJ, Bowles DW, Raben D, Karam SD, Yu E, Xu W (2016): Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 17, 440–451
24. Hermann RM, Christiansen H (2016): De-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Strahlenther Onkol* 192, 273–275
25. Washington University School of Medicine (2012): Post Operative Adjuvant Therapy De-intensification Trial for Human Papillomavirus-related, p16+ Oropharynx Cancer (ADEPT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687413>
26. AWMF online (2012): S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie. Registernummer 007-1000L. [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-1000L.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-1000L.html)

*Anschrift für die Verfasser:*  
**Prof. Dr. med. Robert M. Hermann**  
**Zentrum für Strahlentherapie**  
**und Radioonkologie**  
**Mozartstraße 30**  
**26655 Westerstede**  
**E-Mail [hermann@strahlentherapie-westerstede.com](mailto:hermann@strahlentherapie-westerstede.com)**