

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark)

**Die Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms.
Eine vergleichende Untersuchung technischer Neuerungen der letzten zwei Dekaden
hinsichtlich der Heilungschancen und Nebenwirkungen.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne Hildebrand
geboren am 15.06.1984 in Nordhausen

Betreuer: Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
2. Prof. Dr. med. Stephan Knipping, Dessau-Roßlau
3. Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Rostock

08.11.2016

12.07.2017

Referat

Einleitung: Mit dem Ziel, Patienten eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität durch Minderung der Nebenwirkungen zu ermöglichen, werden in der Radioonkologie neue Verfahrensweisen und Techniken vorangetrieben.

Zielstellung: Ziel dieser Arbeit war es, Veränderungen der Bestrahlungstechniken der letzten zwei Dekaden und deren Umsetzung in die Behandlungsroutine detailliert zu beschreiben. Exemplarisch wurden Behandlungsverläufe von Patienten mit Nasopharynxkarzinom aus zwei verschiedenen Institutionen ausgewertet.

Patienten und Methoden: In die retrospektive Untersuchung wurden Patienten, die in der Zeit zwischen 1991 und 2008 entweder in der Klinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder in der Strahlentherapie am Südharzkrankenhaus Nordhausen behandelt wurden, eingeschlossen. Alle Patienten wurden in kurativer Intention am Linearbeschleuniger entweder mit 2D-konventioneller (2D-RT), 3D-konformaler (3D-kRT) oder mit intensitätsmodulierter (IMRT) Technik in Normofraktionierung oder akzelerierter Hyperfraktionierung bestrahlt. Die meisten Patienten erhielten simultan und/oder adjuvant auch eine Chemotherapie. Das Gesamt-, lokalrezidiv- und metastasenfreie Überleben wurde erfasst. Die akuten Nebenwirkungen wurden im Verlauf objektiv vom Untersucher anhand der CTC-Klassifikation 2.0 eingeschätzt. Chronische Folgen wurden verbal beschrieben. Aus den Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) wurden die maximalen, minimalen und mittleren Dosierungen der Risikoorgane bestimmt. Gemessen wurden die Bestrahlungsplanungs- und -durchführungszeiten der verschiedenen Techniken. Für die statistische Auswertung kamen deskriptive Verfahren sowie zur Überlebensbeurteilung die Kaplan-Meier-Methode zur Anwendung.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 29 Patienten, davon 5 Frauen, 24 Männer mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahre ausgewertet. Das mittlere Überleben aller Patienten betrug 49 Monate. Das lokoregionäre, metastasenfreie und Gesamtüberleben nach 5 Jahren hinsichtlich der RT-Technik und Fraktionierung lag mit 2D-RT bei: 85,7%, 87,5%, 50%, 3D-kRT: 77,8%, 100%, 76,2%, IMRT: 65,6%, 53,3%, 52,5% ($p=0,692$, $p=0,199$, $p=0,392$), bei Normofraktionierung: 72,8%, 78,9%, 63,7% und akzelerierter Hyperfraktionierung: 85,7%, 100%, 53,3% ($p=0,509$, $p=0,265$, $p=0,639$). Die Parotiden konnten durch die IMRT mit einer mittleren Dosis von 45 Gy links und 44 Gy rechts signifikant besser gegenüber der 2D-RT und 3D-kRT mit jeweils einer mittleren Dosis von 68–70 Gy links ($p=0,003$ und $p=0,001$), 69–70 Gy rechts (jeweils $p=0,0001$) geschützt werden. Die Planungszeiten betragen bei 2D-RT und 3D-kRT 120 Min. sowie bei IMRT im Mittel 110 Min. In der Durchführung war die 2D-RT mit durchschnittlich 8 Min. gegenüber 3D-kRT mit 12 Min. und Step and Shoot-IMRT mit durchschnittlich 15 Min. am kürzesten.

Schlussfolgerungen: Die drei untersuchten Techniken zeigten alle ein sehr gutes Therapieergebnis. Signifikante Unterschiede in den Heilungswahrscheinlichkeiten bestanden nicht. Die vorliegende Arbeit konnte belegen, dass durch die IMRT die Konformität des Strahls an das Zielvolumen erhöht werden konnte. Dies führte zu einer signifikanten Schonung von Parotiden und den kritischen Organen der Sehbahn. Die IMRT ist derzeit das Verfahren der 1. Wahl bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms.

Hildebrand, Anne: Die Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms. Eine vergleichende Untersuchung technischer Neuerungen der letzten zwei Dekaden hinsichtlich der Heilungschancen und Nebenwirkungen. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016.

Inhaltsverzeichnis

Referat

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	IV
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	3
1.2 Ätiologie	3
1.3 Histologie und Klassifikation	4
1.4 Anatomische Lokalisation	5
1.5 Stadieneinteilung	6
1.6 Prognose	7
1.7 Klinische Symptome	8
1.8 Diagnostik und stadiengerechte Therapie	9
2 Zielstellung	11
3 Patienten und Methoden	12
3.1 Auswahl der Patienten	12
3.1.1 Diagnostik	12
3.1.2 Behandlungsvorbereitung	13
3.2 Radiotherapietechniken	13
3.2.1 Zweidimensionale konventionelle Bestrahlungstechnik (2D-RT)	13
3.2.2 Dreidimensionale konformale Bestrahlungstechnik (3D-kRT)	17
3.2.3 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT-Technik)	21
3.3 Fraktionierungskonzepte	24
3.4 Simultane und adjuvante Chemotherapie	26
3.5 Klassifikation von Nebenwirkungen	28
3.6 Dosisbelastung der Risikoorgane und Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten	29
3.6.1 Berechnung und Dokumentation der Dosis auf die Risikoorgane	30
3.7 Messung der Bestrahlungsplanungszeiten und der Bestrahlung an den Therapiegeräten	30

3.8	Nachsorge	31
3.9	Statistik und Auswertung	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Demographie, Anzahl der Patienten	33
4.2	Patientencharakteristik	34
4.2.1	TNM-Klassifikation und UICC-Stadium	34
4.2.2	Histologie	35
4.2.3	Häufigkeiten nach Radiotherapietechniken	35
4.2.4	Häufigkeiten nach Fraktionierung	36
4.2.5	Häufigkeiten nach Chemotherapie	37
4.2.6	Durchführungs- und Planungszeiten	37
4.3	Gesamtüberleben, lokoregionäre Kontrolle, fernmetastasenfreies Überleben	38
4.3.1	Radiotherapietechnik	38
4.3.2	Fraktionierung	41
4.3.3	Chemotherapie	44
4.4	Akute Nebenwirkungen	45
4.4.1	Radiotherapietechnik	45
4.4.2	Fraktionierung	46
4.4.3	Chemotherapie	47
4.5	Chronische Folgen	48
4.5.1	Radiotherapietechnik	48
4.5.2	Fraktionierung	49
4.5.3	Chemotherapie	49
4.6	Dosisbelastung der Risikoorgane der Radiotherapietechniken	50
5	Diskussion	53
5.1	Aufgabenstellung der Arbeit und Patientenauswahl	53
5.2	Zentrale Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms	53
5.3	Überleben	54
5.3.1	Radiotherapietechnik	54

5.3.2	Fraktionierung	56
5.3.3	Chemotherapie	59
5.4	Verringerung strahlenbedingter Nebenwirkungen	60
5.4.1	Radiotherapietechnik	60
5.4.2	Fraktionierung	61
5.4.3	Chemotherapie	62
5.5	Zielvolumenanpassung	63
5.6	Planungsaufwand und Durchführungszeiten	65
5.7	Kritische Bewertung der IMRT	66
5.8	Fehlerdiskussion	67
5.9	Schlussfolgerung und Ausblick	68
6	Zusammenfassung	70
7	Literatur	72
8	Thesen	80
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	alkalische Phosphatase
Ca	Calcium
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Targed Volume
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRR	digital rekonstruierte Radiographie
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Einzelosis
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	epidermal growth factor receptor
5-FU	5-Fluorouracil
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KPS	Karnofsky-Performance-Status
KOF	Körperoberfläche
LAG	Lymphabstromgebiet
LDH	Laktatdehydrogenase
LMP	latent membrane protein
MeV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
NTCP	normal tissue complication probability
OAR	organs at risk
o.g.	oben genannt
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie

PET	Positronenemissionstomographie
PO ₄	Phosphat-Ion
PT	Primärtumor
PTV	planning targeted volume
QALY	quality adjusted life years
QUANTEC	quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic
SIB	simultan integrierter Boost
SMART	simultan modulierte akzelerierte Radiotherapie
SPSS	statistical package for the social sciences
Tab.	Tabelle
TCP	tumor control probability
TD	Toleranzdosis
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
VMAT	volumetric modulated arc therapy
ZV	Zielvolumen
2D-RT	zweidimensionale Radiotherapie
3D-kRT	dreidimensionale konformale Radiotherapie

1 Einleitung

Das klinische Fach Radioonkologie befindet sich in ständiger Entwicklung. Mit dem Ziel, Patienten ein verbessertes Überleben mit gleichzeitig steigender Lebensqualität durch Minderung der therapiebedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen, werden in der Radioonkologie kontinuierlich neue Verfahrensweisen und Techniken vorangetrieben. Gleichmaßen ist ein wirtschaftlicher Ressourcenverbrauch, wie zum Beispiel eine erhöhte zeitliche Einbindung von Personal, um komplexere Bestrahlungspläne zu erstellen, sowie längere Patientenliegezeiten auf der Bestrahlungsliege, bei der Betrachtung einer Gesamtbilanz nicht außer Acht zu lassen. Durch den demographischen Wandel wird es unabdingbar sein, dass vor allem ältere und auch multimorbide Patienten einer Radiotherapie unterzogen werden. Es ist somit mit einer weiterhin steigenden Nachfrage an radiotherapeutischen Leistungen in Zukunft zu rechnen. Um dennoch wachsende Anforderungen qualitativ und quantitativ erfüllen zu können, müssen neue technische Lösungen eingeführt werden. So wurde vor ca. 15 Jahren die Intensitätsmodulierte Radiotherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren implementiert, heute die Volumen-adaptierten intensitätsmodulierten Strahlentherapietechnik, um zu einer Verkürzung von Bestrahlungszeiten und somit zu einer optimierten Bestrahlungsgeräteaustattung in der täglichen Routine zu gelangen. Hieraus entstehen ständig neue Herausforderungen für alle Mitarbeiter einer strahlentherapeutischen Abteilung (Vijayakumar und Chen, 1995; Hara et al., 2008).

Was aber bedeutet dabei Entwicklung, was dabei Fortschritt? Ist „neu“ gleichzusetzen mit „gut“? Der Begriff „Entwicklung“ wird im deutschsprachigen Wörterbuch Brockhaus beschrieben als „Prozess der Veränderung von Dingen und Erscheinungen als Aufeinanderfolge von verschiedenen Formen oder Zuständen“ (Brockhaus, 1988, S.436). Der Fortschritt beinhaltet dabei die „mit einer Weiterentwicklung verbundene Veränderung eines Zustandes,... [der] vorwiegend durch menschliche Aktivität bewirkt wird und...einen höheren Vollkommensgrad [aufweist].“ (Brockhaus, 1988, S.479).

In dieser Arbeit sollen die Veränderungen der Strahlenanwendung im Speziellen für das Nasopharynxkarzinom über den Zeitraum der letzten zwei Dekaden betrachtet werden. Beim Nasopharynxkarzinom handelt es sich um einen sehr seltenen Tumor in Deutschland und Europa (Amaro et al., 2009). An ihm lassen sich jedoch die gewandelten Strahlentherapiemöglichkeiten sehr gut belegen. Da die chirurgische Intervention im Bereich des Primärtumors, aufgrund der unübersichtlichen Grenzverhältnisse des Tumors durch eine charakteristische sehr schnelle Ausbreitung in die angrenzenden knöchernen Strukturen sowie der raschen Invasion in Richtung Schädelbasis über die reichhaltig vorhandenen Nerven- und Gefäßkanäle, keine wesentliche Rolle spielt, konnte sich die lokale Strahlentherapie frühzeitig als Methode der ersten

Wahl durchsetzen (Thönnessen, 2006). Aber gerade die große Nähe des Primärtumors zu radiosensitiven Strukturen sowie die herausfordernde Bestrahlung der zervikalen Lymphabflussgebiete führten zu verschiedenen Möglichkeiten der Strahlenfeldlokalisationen, Behandlungsphasen mit oder ohne Feldverkleinerungen und Techniken zum Schutz der radiosensitiven Organe (Mould an Thai, 2002). Historisch stand zu Beginn der ionisierenden Strahlenanwendungen um 1920 die Kontaktbestrahlung mit Einbringung von zum Beispiel Radiumstrahlern in den Tumor im Vordergrund (Mould und Thai, 2002). Auch heute noch wird dies in einigen speziellen Zentren angewandt, nur dass statt Radium nun Iridium eingesetzt wird (Mould und Thai, 2002; Sack, 2003). Mit Ablösung von Röntgentherapiegeräten im Kilovoltbereich durch die ersten Cobaltgeräte Ende der 1960er Jahre gelang erstmals auch die Behandlung von Tumoren in tiefer gelegenen Körperregionen (Mould und Thai, 2002; Rassow, 1980; Sack, 2003). Danach folgten die Megaelektronenvoltbeschleuniger – Linearbeschleuniger –, die in der Lage waren, Strahlung mit mehreren Megaelektronenvolt zu erzeugen, die bis heute zentraler Bestandteil auch der modernen Strahlentherapie sind (Mould und Thai, 2002; Sack, 2003). Die computergestützte Bestrahlungsplanung und die Einbeziehung der modernen Schnittbilddiagnostik zunächst von Computertomographie, dann von Magnetresonanztomographie in den vergangenen drei Jahrzehnten hat die Bestrahlung des Nasopharynxkarzinoms rasant verändert (Mould und Thai, 2002; Sack, 2003). Zunächst vollzog sich ein Schritt von einer herkömmlichen, auf der Grundlage von orthogonalen Röntgenaufnahmen geplanten zweidimensionalen hin zu einer computerunterstützten dreidimensionalen Bestrahlungsplanung (Mould und Thai, 2002). Zudem erschlossen die neueren Generationen von Linearbeschleunigern auch bessere Lösungen zur Anpassung von Bestrahlungsfeldern an die Grenzen des Tumors, die so genannte Kollimation, und somit auch die Möglichkeit, die Energiedosis in Risikoorganen zu minimieren (Sack und Theisen, 1998). Dies spielt insbesondere im sensiblen Bereich von Kopf und Hals eine entscheidende Rolle. Denn in diesem Bereich sind die Nebenwirkungen immer gleichbedeutend mit tiefen Einschnitten in die Lebensqualität des Patienten (Thilmann und Oelfke, 2006). So zählen zu den akuten unerwünschten Wirkungen die Entzündung der Haut, der Mund- und Rachenschleimhaut sowie der Schluckmuskulatur, die während der Therapie mit massiven Beschwerden bei der oralen Nahrungsaufnahme einhergehen können (Thönnessen, 2006). Bei den späten, also chronisch verlaufenden Nebenwirkungen sind die Mundtrockenheit, genannt Xerostomie, Indurationen und Fibrosierungen der Haut, Linsentrübungen, Optikus- oder gar Chiasmuschädigungen, Hirnnekrosen im Bereich der Temporallappen, Osteoradionekrosen im Kieferknochen und radiogene Myelopathien oder Zweittumore, wie Leukämien oder Sarkome hervorzuheben (Thönnessen, 2006; Wilmann et al., 1994). Zudem sollte durch die weitestgehende Vermeidung von unterdosierten Anteilen im Tumor die Gefahr eines Lokalrezidivs gebannt werden (Eisbruch et al, 1998). Daraus ergaben sich Veränderungen bei der Definition der Zielvolumina, Dosisberechnung und -applikation (ICRU-Report 83). Um sich der Verminderung an Nebenwirkungen

und der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit ein weiteres Stück anzunähern, verlief die Entwicklung in Richtung einer fluenzmodulierten, genannt intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) (Cheng et al., 2006, ICRU-Report 83).

Aber nicht nur im Bereich der Bestrahlungstechnik sind Entwicklungen sichtbar, sondern auch in unterschiedlicher Portionierung der täglichen Dosis, genannt Fraktionierung, in der Gesamtstrahlendosis sowie in verschiedenen Anwendungen von Chemotherapeutika.

Bevor auf die technischen Veränderungen näher eingegangen wird, soll zunächst das Nasopharynxkarzinom beschrieben werden.

1.1 Epidemiologie

Das Nasopharynxkarzinom ist insgesamt sehr selten und tritt nur mit einer Inzidenz von 0,5 Neuerkrankungen auf 100 000 Personen pro Jahr in Zentraleuropa und Nordamerika auf (Thönnessen, 2006). Im Gegensatz dazu ist das Karzinom in Südostasien, insbesondere in südlichen Teilen Chinas, in Nordafrika und Alaska mit einer Inzidenz von 20/100 000 Einwohner pro Jahr um ein Vielfaches häufiger zu finden (Grabenbauer et al., 2006; Zimmermann et al., 2006). Mit einer Inzidenz von 3–7/100 000 Einwohner pro Jahr nehmen südeuropäische Länder eine Zwischenstellung ein (Amaro et al., 2009).

In Europa liegt der Gipfel des Ersterkrankungsalters im sechsten Lebensjahrzehnt (Budach und Böhmer, 2003). Doch auch Personen unter 30 Jahre machen 20% der Betroffenen aus (Zimmermann et al., 2006). Männer weisen ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen auf (Thönnessen, 2006).

1.2 Ätiologie

Als erkrankungsauslösende Faktoren spielen die genetische Prädisposition, hier die Deletion von Chromosomen 3p und 9p in der Funktion als Tumorsuppressorgene, chemische Umweltfaktoren wie Benzpyrene, Anthracene, Nitrosamine bei gesalzenem Fisch und gepökeltem Fleisch sowie die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) eine Rolle (Budach und Böhmer, 2003; Wendt et al., 2004; Grabenbauer et al., 2006; Thönnessen, 2006; Riess und Wust, 1994; Zimmermann et al., 2006). Hervorzuheben ist dabei, dass eine frühzeitige Infektion mit EBV und die Ausprägung des viralen Onkoproteins Latent Membrane Protein (LMP)-1 bei allen nicht-keratinisierten Karzinomen und in unterschiedlich starker Ausprägung abhängig von der geographischen Herkunft auch beim Plattenepithelkarzinom vorliegen (Niedobitek, 1998). Im Gegensatz zu den herkömmlichen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich geht sowohl die vorinvasive als auch die invasive Läsion des Nasopharynxkarzinoms mit einem erhöhten

Serumtitel an EBV-Viruskapsid-Antigen-Immunglobulin A (VCA-IgA) und -early-antigen-Immunglobulin G (EA-IgG) einher (Kramer et al., 2006; Ma et al., 2006; Thönnessen, 2006; Zimmermann et al., 2006). Der Gehalt an Plasma-EBV-DNS reflektiert dabei die Tumorzelllast, da diese während der spontan stattfindenden Apoptose von Tumorzellen direkt in den Blutstrom ausgeschüttet wird (Ma et al., 2006; Zimmermann et al., 2006). Die Höhe an Plasma-EBV-DNS-Kopien korreliert zudem mit dem Risiko an Fernmetastasen zu erkranken (Cheng et al., 2006). So kann der Plasmagehalt als Prognosefaktor für das frühzeitige Erkennen von Rezidiven bzw. auch als Tumormarker in der Verlaufskontrolle herangezogen werden. (Chen et al., 2006; Ma et al., 2006; Thönnessen, 2006).

Die Stellung der exogenen Noxen wie Tabak und Alkohol wird unterschiedlich diskutiert und scheint eventuell beim WHO Typ 1 (I) und 2 (II) eine ähnliche Rolle wie bei anderen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zu spielen (Chan et al., 2010; Spratt und Lee, 2012). Als etwaige weitere auslösende Faktoren kommen chronische Entzündungen in den Nasenhaupt- und -nebenhöhlen in Betracht (Kramer et al., 2006; Thönnessen, 2006; Amaro et al., 2008).

In der Zusammenschau des derzeitigen Wissens wird ebenfalls die Hypothese eines Progressionsmodells im Entstehungsverlauf postuliert. In diesem führen die exogenen Umweltfaktoren zu genetischen Veränderungen, welche über die Stufe der Hyperregeneration/-keratose, genannt Leukoplakie, in eine Zelldysplasie münden. Eine Infektion mit EBV in den undifferenzierten Zellen wirkt hierbei begünstigend auf das Tumorwachstum (Grabenbauer et al., 2006).

1.3 Histologie und Klassifikation

Es sind verschiedene histologische Typen zu unterscheiden, die geographisch in ihrem Auftreten variieren.

Es sind und waren unterschiedliche pathohistologische Klassifikationen in Verwendung:

A) WHO-Klassifikation (1978) (Lohr und Wenz, 2007):

Typ 1: verhornendes Plattenepithelkarzinom

Typ 2: nicht-verhornendes Karzinom

Typ 3: undifferenziertes Karzinom

1997 wurden das nicht-verhornende mit dem undifferenzierten Karzinom zum nicht-verhornenden Karzinom zusammengefasst, da histologische Überlappungen sowie große Ähnlichkeiten bei den epidemiologischen und biologischen Parametern, insbesondere dem EBV-Befall, vorlagen (Niedobitek, 1998; Shanmugaratnam und Sobin, 2006; Zimmermann et al., 2006).

B) WHO-Klassifikation (1997) (Grabenbauer et al., 2006):

Typ 1: verhornendes (keratinisierendes) Plattenepithelkarzinom

Typ 2: nicht-verhornendes Karzinom

a) differenzierter Subtyp

b) undifferenzierter Subtyp (lymphoepitheliales Karzinom)

In Südostasien ist die Prävalenz des undifferenzierten nicht-verhornenden Karzinoms mit 95% am höchsten, ebenso in den westlichen im Wesentlichen europäischen Ländern. Das verhornende Plattenepithelkarzinom macht im asiatischen Bereich unter 1% aus, in westlichen Ländern jedoch bis zu 25%. Aufgrund des Auftretens von epithelialen und lymphatischen Zellen beim nicht-verhornenden Karzinom spricht man auch vom lymphoepithelialen Karzinom, genannt Schmincke-Regaud-Karzinom (Amaro et al., 2009; Grabenbauer et al., 2006).

Das verhornende Plattenepithelkarzinom hat ein höheres Risiko für unkontrolliertes lokales Wachstum, das nicht-verhornende mit EBV assoziierte Karzinom dagegen eher für frühe loko-regionale Lymphknotenmetastasen (Budach und Böhmer, 2003, Brennan, 2006; Thönnessen, 2006; Riess und Wust, 1994). Das nicht-verhornende Karzinom spricht des Weiteren gut auf Strahlentherapie an und weist bessere Überlebensraten als das verhornende Karzinom auf (Amaro et al., 2009). Das verhornende Plattenepithelkarzinom ist typischerweise mit einer geringeren Assoziation zu EBV verbunden und spricht variabel auf Radiotherapie an (Riess und Wust, 1994; Grabenbauer et al., 2006).

1.4 Anatomische Lokalisation

Thönnessen, 2006 beschreibt, dass sich der Nasenrachenraum von Teilen des Os occipitale, Os sphenoidale und Sinus sphenoidalis bis zum weichen Gaumen erstreckt. Die hintere Begrenzung bildet der Bogen des Atlas mit den Musculi longi colli und capitis. Die seitliche Wand wird von Muskelschichten gebildet, die von der Schädelbasis bis zum unteren Ende des Nasopharynx ziehen. Dort befindet sich zudem jeweils die Einmündung der Tuba Eustachii und die Rosenmüllersche Grube. Nach vorn erfolgt der Übergang zu den Nasenhaupthöhlen über die Choanen (Thönnessen, 2006).

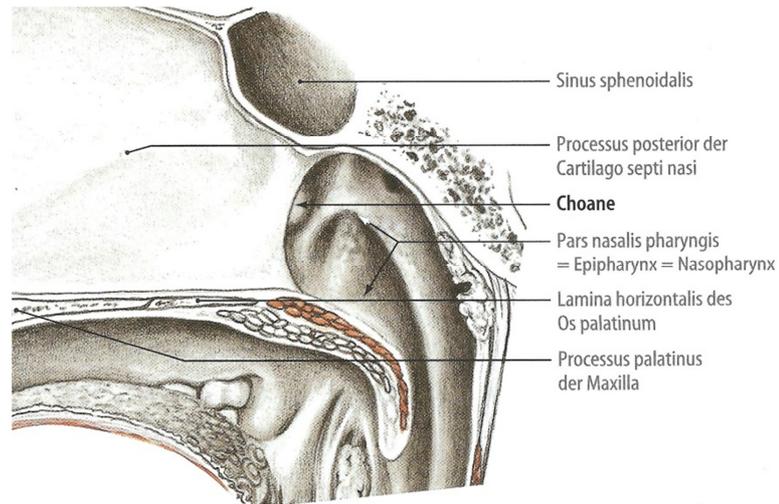


Abb. 1: Der Nasopharynx aus Tillmann, 2005.

Der Tumor tritt bevorzugt in der Rosenmüllerschen Grube und der lateralen Wand sowie dem Dach des Nasopharynx auf (Budach und Böhmer, 2003).

1.5 Stadieneinteilung

Tabelle 1 fasst die Stadieneinteilungen der UICC aus den Jahren 1997 in Auflage 5 und 2010 in Auflage 7 zusammen. Die Tabelle 2 stellt die zwei zu diesen Zeitpunkten erstellten TNM – Klassifikationen (Classification of Malignant Tumours) gegenüber.

Tab. 1: UICC-Stadien nach TNM-Klassifikation 5. und 7. Auflage (Wittekind und Wagner, 1997; Wittekind und Meyer, 2010).

5. Auflage 1997				7. Auflage 2010			
Stadium				Stadium			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0	II	T1	N1	M0
IIB	T1	N1	M0		T2	N0-1	M0
	T2a	N1	M0				
	T2b	N0-1	M0				
III	T 1-3	N2	M0	III	T1-2	N2	M0
					T3	N0-2	
IVA	T4	N0-2	M0	IVA	T4	N0-2	M0
IVB	Jedes T	N3	M0	IVB	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1	IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2: Klassifikation nach TNM-UICC 5. und 7. Auflage (Wittekind und Wagner, 1997; Wittekind und Meyer, 2010).

5. Auflage 1997		7. Auflage 2010	
TNM		TNM	
Tx	keine Beurteilung des Primärtumors	Tx	keine Beurteilung des Primärtumors
T0	kein Anhalt für Primärtumor	T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	nur Nasopharynx	T1	nur Nasopharynx oder Ausbreitung bis in den Oropharynx u./o. Nasenhöhle
T2	Ausbreitung in Weichteile des Oropharynx u./o. Nasenhöhlen	T2	parapharyngeale Ausbreitung
	a) ohne parapharyngeale Ausbreitung		
	b) mit parapharyngealer Ausbreitung		
T3	Infiltration knöcherner Strukturen der Schädelbasis u./o. Nasennebenhöhlen	T3	Infiltration knöcherner Strukturen der Schädelbasis u./o. Nasennebenhöhlen
T4	mit intrakranieller Ausbreitung u./o. Ausbreitung in	T4	Tumorausbreitung in mindestens eine der intrakraniellen Strukturen
	- Hirnnerven		- Hirnnerven
	- Fossa infratemporalis		- Fossa infratemporalis
	- Hypopharynx		- Hypopharynx
	- Augenhöhle		- Augenhöhle
			- Spatium masticatorium
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	unilaterale Metastase ≤ 6 cm in größter Ausdehnung oberhalb der Schlüsselbeingrube	N1	unilaterale Metastase(n) in Halslymphknoten u/o uni- oder bilaterale Metastase(n) retropharyngeal oder in Supraklavikulargrube ≤6 cm in größter Ausdehnung
N2	bilateral ≤6cm in größter Ausdehnung oberhalb der Schlüsselbeingrube	N2	bilateral ≤6cm in größter Ausdehnung oberhalb der Schlüsselbeingrube
N3	Lymphknotenmetastase	N3	Lymphknotenmetastase
	a) >6 cm		a) >6 cm
	b) in Schlüsselbeingrube		b) in Schlüsselbeingrube
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen

1.6 Prognose

Prognostisch spielen das T- und N-Stadium, der Titer an EBV-DNS-Kopien, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft sowie die Histologie eine Rolle (Thönnessen, 2006; Riess und Wust, 1994; Wolden et al., 2006).

Cheng et al. 2006 stellten einen Prognosescore zusammen, der Auskunft über die 5-Jahres-lokoregionale Kontrollrate geben soll. Folgende Aspekte weisen auf eine schlechtere Prognose hin:

- Alter über 40 Jahre (87% vs. 93% bei < 40 Jahre)
- histologischer WHO-Typ 1+2 (81% vs. 91% bei WHO-Typ 3)
- Serum Laktatdehydrogenase (LDH) über 410 U/l (75% vs. 91% bei < 410 U/l)
- Befall von zwei oder mehreren anatomischen Strukturen (Sinus sphenoidalis, Clivus, prävertebrale Muskeln, Os petrosum) (81% vs. 93% bei keinem oder Befall nur einer Struktur).

1.7 Klinische Symptome

Wie so häufig bei Tumoren in präformierten Körperhöhlen wird auch das Nasopharynxkarzinom meist erst durch unspezifische Symptome im Nasenrachenbereich oder durch Halslymphknotenschwellungen vom Patienten bemerkt (Kramer et al., 2006; Berghaus et al., 1996 ; Thönnessen, 2006). So treten Kopfschmerzen, die vorwiegend als dumpf und in der Tiefe des Kopfes liegend empfunden werden, Ohrenscherzen, einseitige Schwerhörigkeit durch Verlegung der Tuba Eustachii oder therapieresistente Mittelohrergüsse auf (Berghaus et al., 1996). Meistens besitzen die Tumore enge Lagebeziehungen zur Schädelbasis, wo sie sich entlang der Gefäße und der Nerven durch die anatomisch vorgegebenen Pfade schnell nach intrakraniell in Richtung der Pons ausbreiten. Dabei entstehen durch Druck und Infiltrationen Hirnnervenausfälle, die vorwiegend den Nervus trigeminus und Nervus abducens betreffen. Bei Befall der lateralen Pharynxwand können zudem die extrakraniellen Anteile von Nervus glossopharyngeus, vagus, accessorius und hypoglossus involviert sein. Hinzu können eine einseitig behinderte Nasenatmung in Kombination mit Nasenblutungen durch Arrosion kleiner Gefäße, nasale Stimme, Sinusitis, Horner-Syndrom, Protrusio bulbi, Pharyngitis, Störungen des Geruchssinnes oder ein Telekanthus eintreten (Berghaus et al., 1996 ; Budach und Böhmer, 2003 ; Wendt, 2004 ; Thönnessen, 2006; Zimmermann et al., 2006).

Die in der Regel typischen nicht schmerzhaften Lymphknoteninfiltrationen im Bereich des Halses sind jedoch der führende Konsultationsgrund eines Arztes durch den Patienten. Der Tumor infiltriert frühzeitig die Submukosa und setzt bedingt durch die gute lymphatische Versorgung des Gebietes retro- und/oder parapharyngeale bzw. zervikale Lymphknotenmetastasen (Budach und Böhmer, 2003; Thönnessen, 2006; Wu et al., 2006). Diese treten meist beidseits auf, da das Malignom vorwiegend mittelliniennah gelegen ist (Riess und Wust, 1994). Mit absteigender

Wahrscheinlichkeit des Befalls sind die zervikalen Lymphknotenmetastasen vor allem im oberen und mittleren jugulären Bereich (Robbins-Level II–III), jugulo-digastrisch, retroaurikulär, posterior zervikal, nuchal, prävertebral und supraklavikulär (Robbins-Level IV–V) zu finden (Robbins et al., 1991). Auszugehen ist von einem Lymphknotenbefall bei 70–90% der Patienten (Leibel et al., 1991). Auch liegen bei 25% bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vor, welche vor allem in der Lunge und im Mediastinum, in Leber und Knochen auftreten (Chen et al., 2006; Wendt, 2004; Wolden et al., 2006).

Jede spezielle Tumurlage mit Infiltration angrenzender Strukturen bedingt charakteristische Symptome. Je nach Tumurlage können Symptomkomplexe zugeordnet werden:

A) Seitennischentrias nach Zange (Werner et al., 2009)

Bei Sitz des Tumors im Bereich der lateralen Epipharynxwand treten folgende Symptome auf:

- einseitige Trigeminusneuralgie
- Tubenverschluss
- Lymphknotenmetastasen.

B) Trotterscher Symptomenkomplex (Werner et al., 2009)

Die laterale, kaudale und nasale Ausdehnung des Tumors vom Rachendach zieht folgende Symptome nach sich:

- Schwerhörigkeit
- Trigeminusneuralgie
- behinderte Nasenatmung
- Vorwölbung des weichen Gaumens mit nasaler Sprache.

C) Das Sechtersyndrom (Werner et al., 2009)

Erfolgt die Ausdehnung nach lateral, kaudal und nasal sowie die Infiltration und Destruktion des retromaxillären Bereichs, können sich folgende Symptome einstellen:

- Trotterscher Symptomenkomplex
- Lymphknotenmetastasen
- Kieferklemme.

1.8 Diagnostik und stadiengerechte Therapie

Bei Verdacht auf ein Nasopharynxkarzinom sind Anamnese, körperliche Statuserhebung mit Inspektion von Nasen- und Rachenraum, Palpation der Lymphknoten und Bewertung der Hirnnervenfunktion sowie Serumanalyse von EBV-Kapsid-Antigen und-DNA, Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH), Kalzium (Ca^{2+}) und Phosphat (PO_4), Nasopharyngoskopie mit tiefer Probeexzision, Computertomographie und Magnetresonanztomographie nativ und mit Kontrastmittel von Kopf und Hals zur Darstellung der lokoregionalen Tumorausbreitung durchzuführen. Zur Ausbreitungsdiagnostik gehören außerdem CT-Thorax, Sonografie der Halsweichteile und des Abdomens, Knochenszintigraphie und Positronenemissionstomographie (PET) zum Ausschluss von Fernmetastasen. Wahlweise kann eine Knochenmarkpunktion erfolgen (Budach und Böhmer, 2003; Kramer et al., 2006; Chen et al., 2006; Thönnessen, 2006; Riess und Wust, 1994).

Im Jahr 2010 wurde von den Fachgesellschaften der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Radioonkologie und der internistischen Onkologie in Europa ein Konsenspapier mit entsprechenden Therapieempfehlungen erarbeitet (Chan et al, 2010). So variiert je nach Ergebnis der genannten Staginguntersuchungen das therapeutische Vorgehen.

Liegt ein UICC-Stadium I vor, wird die alleinige primäre perkutane Radiotherapie eingesetzt. Im UICC-Stadium II kann eine simultane Radiochemotherapie bereits erwogen werden (Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad B). Im UICC-Stadium III und IVA/B kommt die simultane Radiochemotherapie mit platinhaltigen Chemotherapeutika (Cisplatin) mit oder ohne 5-Fluorouracil (FU) zum Einsatz (Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad A). Im fortgeschrittenen Stadium IVC mit Vorliegen von Fernmetastasen kann der Versuch der simultan kombinierten Radiochemotherapie unternommen werden. Liegt hierbei ein verminderter Allgemeinzustand des Patienten vor, sollte die alleinige Chemotherapie mit Taxanen mit/ohne Carboplatin, 5-FU/Folinsäure, Capecitabin oder Gemcitabin eingesetzt werden (Chan et al., 2010).

Eine adjuvante Chemotherapie hat bisher keinen eindeutigen Überlebensvorteil zeigen können. Eine Cisplatin-basierte Induktionschemotherapie hat bei lokoregionär fortgeschrittenen Erkrankungen einen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben erbringen können, kann jedoch bis heute nicht als Standard angesehen werden (Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B) (Chan et al., 2010).

Sollten nach stattgehabter Radio(Chemo)therapie noch Lymphknotenmetastasen vorhanden sein, ist eine Salvage-Neck-dissection in Betracht zu ziehen (Grabenbauer et al., 2006).

2 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit lag in einer detaillierten Beschreibung der Entwicklung der Radioonkologie der letzten zwei Dekaden am Beispiel des Nasopharynxkarzinoms. Es sollen die üblicherweise in den 1990er Jahren bis heute eingesetzten Bestrahlungstechniken beschrieben werden. Dabei werden kritisch die Vor- und Nachteile jeder Technik in Bezug auf die Dosisverteilung und Dosishomogenität im Primärtumorbereich und zervikalen Lymphabstrom sowie die Dosisverteilung an den gesunden, umgebenden Normalgeweben beleuchtet.

Exemplarisch wurden Behandlungs- und Krankheitsverläufe von Patienten mit histologisch gesichertem Nasopharynxkarzinom, die in den Jahren 1991 bis 2008 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie in der Abteilung für Strahlentherapie des Südharzkrankenhauses Nordhausen behandelt wurden, ausgewertet.

3 Patienten und Methoden

3.1 Auswahl der Patienten

Im Rahmen der Arbeit wurden Patientenakten aus den Archiven der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der Abteilung für Strahlentherapie des Südharzlinikums Nordhausen mit der Entität Nasopharynxkarzinom herausgesucht. Alle Patienten wurden im Zeitraum von 1991 bis 2008 unter kurativer Indikation einer Bestrahlung oder einer simultanen Radiochemotherapie unterzogen. Zur Auswertung wurden die Krankenakten und die vollständigen Bestrahlungsunterlagen inklusive der prätherapeutischen Bildgebung herangezogen. Es waren solche Patienten geeignet, bei denen die Krankenunterlagen mit der Angabe der Tumorklassifikation nach TNM (UICC 1990, 1997) und die Histologien gemäß der in diesem Zeitraum gültigen WHO-Klassifikation vorlagen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die lediglich im Rahmen der Rezidivtherapie oder zur Bestrahlung von symptomatischen Metastasen eines Nasopharynxkarzinoms vorstellig wurden.

3.1.1 Diagnostik

Alle Patienten wurden aus den umliegenden Kliniken/Abteilungen für Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen überwiesen. Dort erfolgte das Staging, je nach Empfehlung der jeweiligen Zeit. Nach Erhebung der ausführlichen Anamnese folgte die Statuserhebung mit Inspektion von Mund- und Nasenrachenraum, Palpation der Lymphknoten und Bewertung der Hirnnervenfunktion. Alle Patienten hatten eine Sonographie der Halslymphknoten erhalten. Bei Hörminderung wurde ein Audiogramm angefertigt.

Je nach Stand der technischen Entwicklung zu den jeweiligen Behandlungszeiten wurde zur Ausbreitungsdiagnostik der Primärtumorregion und der regionären Lymphknoten eine CT, MRT oder eine PET durchgeführt. Unter Verwendung von CT und ggf. auch MRT wurde zusätzlich mit Hilfe des Knochenfensters der Schädelbasis überprüft, ob Infiltrationen in Richtung des Hirns vorlagen.

Zum Ausschluss synchroner pulmonaler Metastasen wurde entweder ein Thoraxröntgen in zwei Ebenen oder eine CT mit Einschluss der Lunge und des Oberbauches durchgeführt. Erfolgte keine CT wurden die Oberbauchorgane mit einem Sonogramm auf Filiae untersucht. Auch eine Knochenszintigraphie und/oder eine PET wurden in Betracht gezogen.

Eine Panendoskopie mit zeitgleicher Probenentnahme wurde obligat durchgeführt, zum Teil im Anschluss auch eine Epipharynxcurretage. Ebenso erfolgten je nach Klinik und Absprache mit der korrespondierenden Strahlentherapieeinrichtung eine Halslymphknotenexstirpation und

Einsendung des Materials zur histologischen Aufarbeitung. Dies diente zur Ermittlung des Lymphknotenstatus bei Unsicherheit des Befalls und/oder zur besseren Einteilung in ein UICC-Stadium für die Diagnosestellung. Nur in Ausnahmefällen erfolgte eine selektive, funktionelle, modifiziert radikale oder gar radikale Neck-Dissection im therapeutischen Sinne.

Komplettiert wurde das Staging mit einer Serumanalyse des Tumormarkers Carcinoembryonales Antigen (CEA), AP, LDH, Ca^{2+} , PO_4 , EBV-Kapsid-Antigen und -DNS.

3.1.2 Behandlungsvorbereitung

Nach dem ausführlichen Staging wurden die Patienten in den beiden Strahlentherapieeinrichtungen zunächst ambulant vorgestellt. Abhängig von den Ergebnissen der umfassenden Vordiagnostik wurde in einem ausführlichen Patientengespräch das weitere therapeutische Vorgehen festgelegt. Dieses umfasste die Entscheidung über die kurative alleinige Radiotherapie oder die Kombination mit einer Chemotherapie. Nach der individuellen Aufklärung über den Ablauf der Behandlung und Erläuterung aller akuten und chronischen Folgen wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Die Patienten wurden alle vor der Behandlung in der Zahnmedizin vorgestellt, um eine Sanierung durchführen zu lassen. Zusätzlich wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) vor Beginn der Radiotherapie überwiesen.

Einer der Patienten wurde vor der Bestrahlung einem chirurgischen Eingriff im Tumorgebiet unterzogen, im Sinne einer laserchirurgischen Exzision.

3.2 Radiotherapientechniken

3.2.1 Zweidimensionale konventionelle Bestrahlungstechnik (2D-RT)

Die zweidimensionale (2D) konventionelle Bestrahlungsplanung besteht aus mehreren Prozeduren. Die Grundlage hierbei bilden orthogonale (0° , 90°) Röntgenaufnahmen (Richter und Feyerabend, 1993). Dafür liegt der Patient in Rückenlage, sein Kopf in eine Kopfschale gebettet, im Therapiesimulator. Zur besseren Fixation des Kopfes, des Halses und der Schultern werden seit Mitte der 1990er Jahre thermoplastische Masken verwendet.

Zur Behandlung des Nasopharynxkarzinoms sollten die Röntgenaufnahmen regelrecht den ganzen Kopf, Hals und die obere Thoraxregion einschließen. Das sich im Strahlengang befindende Fadenkreuz wird in die Mitte des gedachten Bestrahlungsfeldes positioniert. Mit den Gesichtsfeldblenden werden die Grenzen der Bestrahlungsfelder festgelegt (Richter und Feyerabend, 1993).

Die in der Röntgenaufnahme ersichtlichen knöchernen Strukturen dienen der Orientierung zur Konturierung der Bestrahlungsfelder. Diese werden mittels Filzstift auf der Röntgenaufnahme dargestellt. Im Anschluss werden die entsprechenden Abschirmblöcke gegossen. Zur adäquaten Therapie muss nun das entsprechende Zielvolumen ausreichend groß gewählt werden.

1959 wurde durch Chamberlain der Begriff des „Zielvolumens“ eingeführt (Chamberlain, 1959). Das Zielvolumen stellt das Volumen dar, in welchem sich die Wirkung der Dosis entfalten soll. Gauwerky entwickelte Konzepte dazu (Gauwerky, 1975). Die Unterteilung in Tumorumfang, potentielle Tumorausläufer und eine Sicherheitszone wurde vorgenommen (Richter und Feyerabend, 1993). Durch die International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) wurde mit verschiedenen Reporten dazu beigetragen, gemeinsame Definitionen von Begrifflichkeiten und Konzepten zu entwickeln, um Informationen austauschen und vergleichen zu können und damit die Weiterentwicklung zu fördern. So wurden im ICRU-Report 29 (1978) Tumor- und Zielvolumen klar definiert. Die Veränderungen, die die neuen Bildgebungsverfahren mit sich brachten, erforderten wiederum neue einheitliche Volumendefinitionen, die ihren Niederschlag im ICRU-Report 50 und dessen Supplement 62 fanden (Wambersie et al., 2004).

Beim Nasopharynxkarzinom werden folgende in der Röntgenaufnahme kenntliche Feldgrenzen je nach Tumorausdehnung benutzt (Lohr und Wenz, 2007).

Bei Tumoren im T1/2-Stadium (Lohr und Wenz, 2007):

Kranielle Feldgrenze: Dach der Sinus sphenoidales, Schädelbasis

Ventrale Feldgrenze: hintere Sinus ethmoidales, hintere 2 cm von Sinus maxillaris und Cavum nasi proprium. Mundhöhlenblock.

Dorsale Feldgrenze: Klivus, retroaurikuläre sowie nuchale Lymphbahnen

Lymphabflussbahnen: juguläre Lymphbahnen bis Foramen jugulare und Os hyoideum, tiefe zervikale Lymphbahnen über ventrale Felder ab Höhe der oberen Inzisur des Cartilago thyroidea, 3–4 cm Tiefe

Je nach Tumorgröße werden zudem unterschiedliche Risikovolumina eingezeichnet (Abb. 2 und 3). Im Wesentlichen liegen im seitlichen Strahlengang unweigerlich die eng angrenzenden Risikoorgane wie Hirnstamm, Temporallappen, Sehnerv, Ohrspeicheldrüsen, Innen- und Mittelohr sowie das Kiefergelenk. Da das Karzinom eine hohe Dosis an Strahlung bei kurativer Absicht benötigt, sind entsprechend auch die Risikoorgane davon betroffen (Thönnessen, 2006; Riess und Wust, 1994).



Abb. 2: Skizze der Feldgrößen bei T1/2-Tumoren auf der 90° Simulationsaufnahme. Zunächst offenes Stehfeld, dann dorsale Einziehung der Photonen und Aufsättigung der nuchalen Lymphabflussgebiete mit Elektronenstehfeldern. Boost mit Photonen im Bereich des Nasopharynx.

Bei Tumoren im T3/4-Stadium (Lohr und Wenz, 2007):

Kranielle Feldgrenze: basale Hirnabschnitte/suprasellär (wie bei T1/2 + 1–2 cm), einschließlich Sinus ethmoidalis, Cavum nasi, hinterer Sinus maxillaris, hintere Orbita

Zur Linsenschonung und Entlastung des Mittelohrs wird die Gantry um 5 Grad angewinkelt und dann fortgesetzt wie bei T1/2.

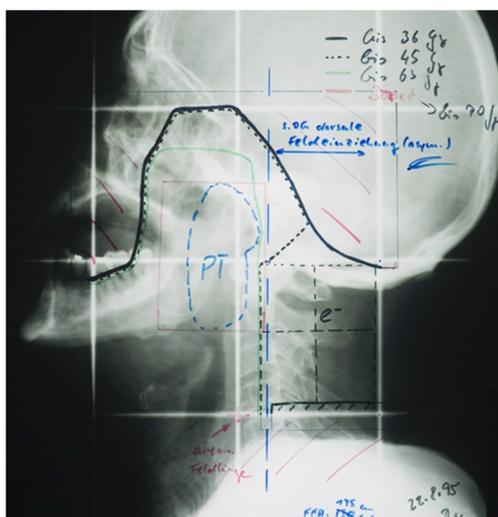


Abb. 3: Bestrahlungsfelder bei T3- und T4-Tumoren. Auf der 90° Simulationsaufnahme sind die Einziehungen der eigentlichen Bestrahlungsfelder mit Filzstift im Verlauf der gesamten Radiotherapie dargestellt. Die Ausblockung der umliegenden Strukturen erfolgt durch einen speziellen Metallblock (Lipowitz-Metall), der mit entsprechenden Halbwertsschichtdicken die Organe hinter dem Block schonen kann. Die schwarze Linie markiert das Photonenfeld bis 36 Gy, die gestrichelte bis 45 Gy, die grüne bis 63 Gy. Die rote Linie umfasst das Feld für den Boost bis 70 Gy. Ab 36 Gy wird das Rückenmark ausgeblockt und mittels Elektronen die nuchalen Lymphknoten bestrahlt. Die neue Feldgrenze verläuft im vorderen Drittel der Wirbelkörper und in Höhe von C1/2 in der Mitte des Dens axis, um die retropharyngealen Lymphknoten weiterhin zu bestrahlen.

Bei der darauffolgenden physikalischen Bestrahlungsplanung finden die Erfahrungen der Strahlenphysiker Berücksichtigung. Hierbei werden die ICRU-Report-29-Empfehlungen (Gültigkeit von 1978 bis 1993) angewendet. Die Dosierungstiefe wird aus dem Fokus-Isozentrum-Abstand und Fokus-Haut-Abstand errechnet. Bei opponierenden Feldern befindet sich das Isozentrum in der Körpermitte. Anhand von Standard-Tiefendosiskurven wird die Dosisverteilung in einer repräsentativen Schicht abgeschätzt. Die Dosis an der Feldgrenze entspricht der 50%-Isodose. Die 90%- bzw. 95%-Isodose befindet sich je nach Photonenenergie etwa 6 bzw. 10 mm weiter innerhalb des Feldes. Aus der Feldgröße, der Dosierungstiefe und der verordneten Dosis wird die Monitoranzahl ermittelt (Budach und Böhmer, 2003).

Der Bereich des Primärtumors wird mit 60–64 Gy bestrahlt. Bei einer T3/4-Situation wird ein Boost hinzugezogen, so dass die Gesamtdosis 72 Gy beträgt. Die Lymphknotenstationen des Halses werden im gleichen Fraktionierungsschema wie der Primärtumor behandelt. Klinisch nicht befallene Lymphbahnen werden bis 50 Gy, tastbare oder in der Sonographie oder CT als makroskopisch befallene Lymphknotenmetastasen jedoch bis maximal 70 Gy bestrahlt.

Es werden individuell-kollimierte lateral opponierende Photonenstehfelder erstellt, wobei sich die Ein- und Austrittsbereiche beider Strahlenfelder überdecken. Die Felder sind 10–18×12–14 cm groß. Bei der beidseitigen Bestrahlung der Lymphknoten des Halses und der Supraklavikulargruben werden in Höhe des Schildknorpeloberrandes entweder zwei ventrale gewinkelte Stehfelder mit einer Gantrystellung von 10° und 350° oder ein ventrales Stehfeld von 0° mit einem Mittelblock zum Schutz des Rückenmarks erzeugt. Die einzelnen Felder sind jeweils 11×8 cm groß, also beträgt die Gesamtfeldbreite 20–22 cm.

Zum Schutz der Risikoorgane werden die lateral opponierenden Felder beim Erreichen der jeweiligen Toleranzdosis verkleinert. Dies wird als Shrinking-field-Technik bezeichnet (Richter und Feyerabend, 1993). Begonnen wird regelmäßig mit offenen Stehfeldern, die das Tumorgebiet und die Halslymphabstrombahnen einschließen. Ab einer zuvor festgelegten Dosis, zumeist 36 Gy, erfolgt die Schonung des Rückenmarks mittels dorsaler Einziehung der Photonenfelder und ab einer erreichten Dosis von 45–55 Gy zur Schonung des optischen Systems und Labyrinths mittels weiterer ventraler und kranialer Feldverkleinerung. Die dorsalen Halslymphabstrombahnen werden ab 36 Gy mit einer Elektronenbestrahlung (9–12 MeV) zwischen 50 und 64 Gy aufgesättigt. Die Elektronen haben eine von der Energie abhängige Wirktiefe, so dass die Medulla spinalis geschont werden kann (Budach und Böhmer, 2003; Riess und Wust, 1994).

koplanarer oder nicht koplanarer Bestrahlungsfelder an komplex geformte Zielvolumina sowie durch einen steilen Dosisrandabfall außerhalb des Zielvolumens zu erzielen versucht (Sauer, 2010). Die Bezeichnung hierfür ist Konformation. Voraussetzung ist die genaue Kenntnis des Zielvolumens, welches sich mittels CT darstellen lässt.

Zunächst wird der Patient in Rückenlage mit beiden Armen an den Körperseiten so gelagert, dass er bequem liegt. Aufgrund der präzisen Bestrahlung ist es notwendig, die Reproduzierbarkeit der Position zu gewährleisten. Dies erfolgt mittels Kopfschale und thermoplastischer 4- oder 5-Punkt-Kopf-Hals-Schulter-Maske. Aufgenommen werden Angaben zur Lage des Liegetisches und Hautmarkierungen, welche im Verbund mit dem festinstallierten Lasersystem Hilfeleistung darstellen. Der Maske werden Markierungsdrähte aufgeklebt. Diese werden im CT abgebildet und dienen zur Ermittlung von Koordinaten eines Bildpunktes, wie dem Zielpunkt zur Einjustierung ins Isozentrum des Linearbeschleunigers (Sauer, 2010).

Grundlage der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung bildet die Planungs-CT, welche beim Nasopharynxkarzinom von der Kalottenspitze bis unterhalb der Klavikulagelenke gefahren wird. Durch eine spezielle Fusionssoftware ist es heute möglich, die prätherapeutischen Aufnahmen einer Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch Positronenemissionstomographie (PET) in die Bestrahlungsplanungs-CT zu integrieren (Richter, 2003, Mohnike et al., 2011).

Im Folgenden werden durch den Arzt im Planungs-CT die Zielvolumina des Tumors und seiner Umgebung sowie die Normalgewebestrukturen, genannt Risikoorgane (organs at risk – OAR), konturiert, was bei diesem Verfahren im Gegensatz zur konventionellen Radiotherapie eine Neuerung darstellt (medizinische Bestrahlungsplanung). Werden die Konturierungen der einzelnen Schnittbilder der CT zusammengefügt, erhält man einen dreidimensionalen Volumendatensatz, welcher individuell geformt ist und die im Nasopharynx anatomisch begründeten engen Lagebeziehungen zwischen dem Tumor und den Risikostrukturen zeigt. Dies stellt die Herausforderung an die weitere physikalische Bestrahlungsplanung dar (Sauer, 2010).

Durch die deutlich bessere morphologische Darstellung von Strukturen mittels CT ergibt sich die Möglichkeit einer exakteren Festlegung der Zielvolumina. Dabei wird Planning Target Volumen (PTV), Clinical Target Volumen (CTV) und das Gross Tumor Volumen (GTV) unterschieden (ICRU-Report 50). Das GTV ist definiert als der nur streng makroskopisch fassbare Teil des Tumors zuzüglich befallener retropharyngealer oder zervikaler Lymphknoten ohne Sicherheitssaum. Es erfolgt anschließend eine Untergliederung in ein klinisches Volumen, genannt CTV 1 und CTV 2. Das CTV 1 geht von der potentiellen subklinischen Ausbreitung der Tumorzellen unmittelbar in die nahe Umgebung aus. Das sich daran anschließende Planning Target Volumen-Boost (PTV-Boost) hat noch einmal eine kleine Sicherheitszone von ca. 0,3 oder 0,4cm. Das CTV 2 schließt klinisch unauffällige, jedoch vom Tumorbefall ebenso typische

Lymphknoten ein, deren Befall allerdings nicht so wahrscheinlich ist, wie bei denen des CTV 1, jedoch aufgrund der Durchwanderung von Lymphabstromgebieten (LAG) immerhin möglich erscheint. Das Planning Target Volume umfasst GTV und CTV 1 + 2 einschließlich einer Sicherheitszone von 0,5–1cm, welche Abweichungen bei der Positionierung bzw. Organbewegungen berücksichtigt (Abb. 6). Im Fall einer engen Lagebeziehung des PTVs zum Rückenmark kann jedoch hier auch auf kleinere Sicherheitssäume zurückgegriffen werden (Bohndorf et al, 1993; Lee und Kong, 2008). Des Weiteren werden die Risikoorgane Rückenmark, Hirnstamm, Chiasma opticum, Sehnerven, Augenlinsen, Retinae, Glandulae parotidaeae, Glandulae submandibulares und Larynx eingezeichnet. Die Dosisverschreibung folgt im Wesentlichen der 2D-Technik. Die Gesamtdosis im Bereich des PTV-Tumors und makroskopischen Lymphknotenbefalls beträgt 70–72 Gy und für die klinisch nicht befallenen Lymphknoten 50 Gy.

Da es sich bei der Bestrahlungsplanung um ein aus der Erfahrung des Medizinphysikexperten generiertes, so genanntes „forward treatment planning system“ handelt, müssen zu Beginn der Planung verschiedene Parameter festgelegt werden. Dazu zählen: Zahl und Position der Zielpunkte (Isozentren), Zahl der Stehfelder/Rotationsfelder, Gantry- und Bestrahlungstischposition, Strahlendosis im Zielpunkt und im Bestrahlungsfeld. An der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde von 2000 bis 2003 eine Vier-Felder-Box-Technik angewendet. Bei dieser wurden offene Strahlenfelder bei 0, 90, 180 und 270 Grad angeordnet. Es wurde eine Gesamtdosis bis 38,4 Gy verabreicht, woran sich die weitere Applikation mittels zwei seitlicher Stehfelder wie bei der 2D-Technik anschloss bis zum Erreichen der Enddosis von 64–72 Gy. Ab dem Jahr 2003 wurde eine Mehrfeldertechnik aus mindestens 6 Stehfeldern in Kombination mit einem halbzyklischen Rotationsfeld angewandt, welches die Aufgabe hatte, den Dosisseinbruch in den retropharyngealen Zielvolumenanteilen zu vermeiden. Die Stehfelder waren dabei bei 0, 90, 140, 180, 250 und 270 Grad ausgerichtet. Im Bestrahlungsplanungsprogramm wurden die Felder automatisch an die Zielvolumina angepasst, zusätzlich strahlverändernde Einschübe, wie z.B. Keile oder Kompensatoren, eingefügt und die Felder optimal gewichtet.

Im nächsten Schritt wird mittels spezieller Rechenalgorithmen versucht, die bestmögliche Dosisverteilung im Tumorgebiet bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane zu erzielen (Hanne, 2007; Xia, 2000). Im Gegensatz zur zweidimensionalen Bestrahlungsplanung finden aufgrund der im CT sichtbaren Dichtewerte der zu durchstrahlenden Gewebe die Schwächungskoeffizienten (Streuung/Absorption) Beachtung, so dass die Dosisverteilung präziser erfolgen kann (Richter und Feyerabend 1993; Sack et al., 1996). Im Vergleich zur IMRT sind die Strahlenintensitäten konstant, also homogen, so dass in jedem Punkt eines Feldes die gleiche Dosis anliegt.

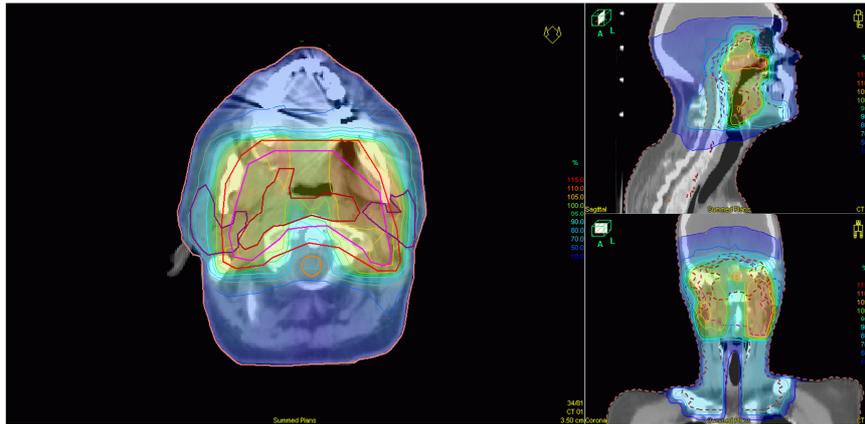


Abb. 6: Axiale, coronare und sagitale Isodosendarstellung eines 3D-Summenplans mit sechs individuell-kollimierten Photonenstehfeldern. Innere rote Kontur umkreist das Gross Tumor Volumen (GTV). Die violette Linie definiert das Boost-Volumen (PTV-Boost) und die äußere rote Linie definiert das Planning Target Volumen mit zusätzlichem Einschluss des elektiven Lymphstroms und zusätzlichen Lageungenauigkeiten (PTV + LAG). Markiert sind weiterhin die beiden Glandulae parotidiae und das Halsmark. Mit gelb, grün und blau sind die verschiedenen Isodosen in den einzelnen Volumina dargestellt.

Zur Beurteilung der Güte des 3D-Bestrahlungsplanes werden zunächst zwei- oder auch dreidimensionale Isodosendarstellungen erzeugt. Weiter werden sogenannte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt. Dabei handelt es sich um eine Darstellung des prozentualen Volumens (Zielvolumen, Risikoorgane), welches eine entsprechende Dosis erhält (Stöver und Feyrer, 2010). Dabei können unter anderem die maximale, minimale und mittlere Dosis abgelesen werden. Es gelten die Empfehlungen des ICRU-Reports 50 und 62 (jeweils Gültigkeit von 1993 bis heute). Anhand von empirisch gefundenen Dosis-Wirkungs-Wahrscheinlichkeiten am Tumor (Tumor Control Propability – TCP) und an den Normalgeweben (Normal Tissue Complication Probability – NTCP) können Dosisgrenzwerte mit in die Beurteilung des Plans einfließen. Der strahlenverantwortliche Arzt sowie der Medizinphysikexperte begutachten gemeinsam das Planungsergebnis. Im Anschluss erfolgt die Plandokumentation. Aus dem Datensatz der Planungs-CT lassen sich digital rekonstruierte Radiographien (DRR) mit überlagerter Lamellenposition erzeugen. Diese sind die Grundlage des Vergleichs mit den Simulatorenaufnahmen. Sie werden nach Abschluss der Bestrahlungsplanung angefertigt, nachdem die Einstellparameter an den Simulator transferiert worden sind. Beim Simulator befindet sich anstelle des Strahlerkopfes eine Röntgenröhre. Ziel ist dabei, die erstellten Strahlenfelder auf den Patienten zu übertragen, die Bestrahlung somit zu simulieren, und den Patienten genauestens für die anschließende Bestrahlung auszurichten. Gleichzeitig dient dieser Vorgang zur Dokumentation und damit zur Qualitätssicherung.

Die Bestrahlungsplandaten werden anschließend an den Linearbeschleuniger mit seinem Verifikationssystem geleitet. Der Patient wird zur Einstellung in der vorgegebenen Lagerung am Beschleuniger positioniert und es werden am ersten Tag der Therapie sowie während des gesamten

Verlaufs des Bestrahlungszyklus intermittierend Feldkontrollaufnahmen zur Verifikation der korrekten Lage des Patienten angefertigt. Diese werden mit den DRRs aus dem Planungssystem verglichen. Zudem erfolgt eine Plausibilitätsprüfung der vorberechneten Monitoreinheiten am Bestrahlungsgerät (Richter, 2003).

3.2.3 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT-Technik)

Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie ist als Weiterentwicklung der dreidimensionalen konformalen Radiotherapie anzusehen. Die Durchführung ist im ICRU-Report 83 geregelt (Gültigkeit ab 2010 bis heute). Einzelne Bestrahlungsfelder aus mehreren Einstrahlrichtungen werden an das zu bestrahlende Volumen angepasst. Die Energiefluenz der hochenergetischen Photonenstrahlung (6–18 MV) wird innerhalb des Bestrahlungsfeldes inhomogen moduliert. Die einzelnen inhomogenen Bestrahlungsfelder werden summiert, um so die präzisen Dosisgradienten von Volumen zu Volumen (GTV → CTV → PTV → umgebendes Gewebe, OAR) zu ermöglichen (Thilmann und Oelfke, 2006). Eine Besonderheit stellt zudem die inhomogene Dosisverteilung im Tumervolumen selbst dar. Dies wird als dose painting bezeichnet (Sauer, 2010). Ziel der IMRT ist eine hohe Auslastung des Hochdosisvolumens im Gebiet des Tumors bei gleichzeitiger Schonung der umgebenden gesunden Gewebe (Chen et al., 2006).

Zunächst wird wie bei der dreidimensionalen Radiotherapie eine Planungs-CT des Patienten mit thermoplastischer Maske angefertigt. Dieses dient als Grundlage der Konturierung der Zielvolumina (GTV, CTV, PTV) und der Risikoorgane (OAR). Es werden hierbei die bereits oben, bei der 3D-Technik, beschriebenen Zielvolumina konturiert.

Definition der Bestrahlungsvolumina bei IMRT im Südharzkrankenhaus Nordhausen:

Das GTV umfasst den in der CT und MRT klinisch oder endoskopisch nachgewiesenen Primärtumor sowie die makroskopisch befallenen Lymphknotenmetastasen, die größer als 1cm im Durchmesser oder mit einem nekrotischen (hypodensen) Zentrumszeichen definiert werden. Um diese Volumina wird ein Saum von 5 mm gezogen. Das entstandene Volumen entspricht dem CTV 1. Eine Bestrahlungsdosis von 70 Gy (1,8 Gy/d) wird in diesem Bereich verschrieben. Eine weitere Unterteilung des CTV in Bereiche mit hohem und niedrigerem Ausbreitungsrisiko wird vollzogen. Der Bereich des hohen Risikos umfasst Klivus, Schädelbasis, Fovea pterygoidea, parapharyngealen Raum, unteren Teil der Sinus sphenoidales ggf. die gesamten Sinus sphenoidales, zusätzlich Sinus cavernosus bei T3/4-Situation, hinteres Cavum nasi sowie Sinus maxillaris und wird mit 59,4 Gy (1,8 Gy/d) bestrahlt. Im Bereich des Halses werden die retropharyngealen, oberen und mittleren jugulären, subdiaphragmatischen, hinteren zervikalen, submandibulären Lymphknotenstationen bzw. auch klinisch auffällige Lymphknoten des unteren Halses mit 59,4 Gy (1,8 Gy/d) bestrahlt. Es werden dem GTV des Primärtumors und der

Lymphknotenmetastasen ungefähr 10mm Sicherheitssaum angerechnet. Nicht befallene supra-klavikuläre Lymphknoten und solche des unteren Halses erhalten eine Dosis von 50,4 Gy (1,8 Gy/d). Diese besitzen ein geringeres, jedoch vorhandenes Ausbreitungsrisiko. Für die sich aus den CTVs ergebenden PTVs werden jeweils erneut Säume von 5mm hinzugezogen. Unter den Risikoorganen erhält das Rückenmark zusätzlich einen Sicherheitssaum von 5mm, Hirnstamm, Chiasma und Sehnerv 1mm zusätzlich zur sichtbaren jeweiligen Struktur. Wenigstens eine Glandula parotis sollte weniger als 26 Gy an Gesamtdosis erhalten zur Gewährleistung einer ausreichenden Speichelproduktion (Lee und Kong, 2008).

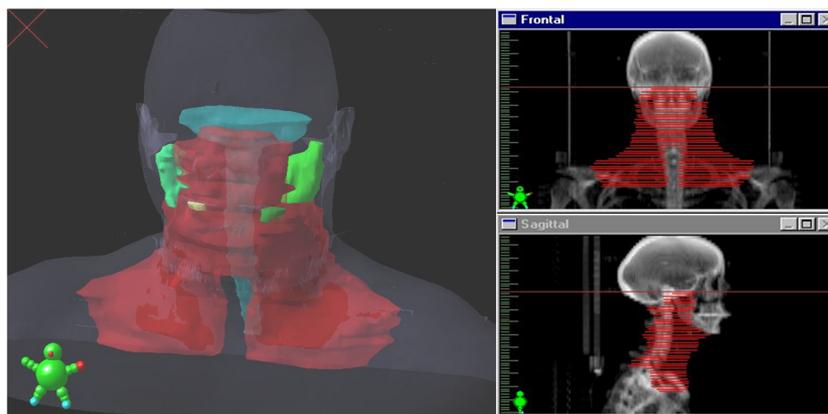


Abb. 7: Links: Computerrekonstruktion des Volumendatensatzes eines Patienten. Die unterschiedlichen Farben kodieren die Organe. Mit Rot sind die Bestrahlungsvolumina gekennzeichnet. Rechts ist die Gesamtheit der Konturierungen des PTV bis 50,4 Gy zweidimensional zu sehen, links zusätzlich die konturierten Risikoorgane (Hirnstamm, Hals- und Rückenmark, Parotiden) dreidimensional. (Mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Hentschel)

Beim ersten Boost erhalten Primärtumor und befallene Lymphabflüsse weitere 9 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy.

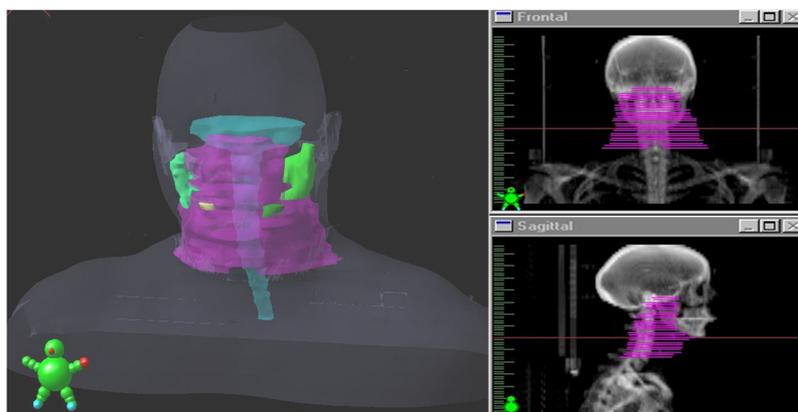


Abb. 8: Die Abbildung zeigt die Konturierung des nun verkleinerten Bereichs des PTV (50,4–59,0 Gy) sowie der Risikoorgane in zwei- und dreidimensionaler Sicht.

Der zweite Boost sättigt die Dosis im Bereich des Primärtumors auf eine Gesamtdosis von 70,2 Gy auf.

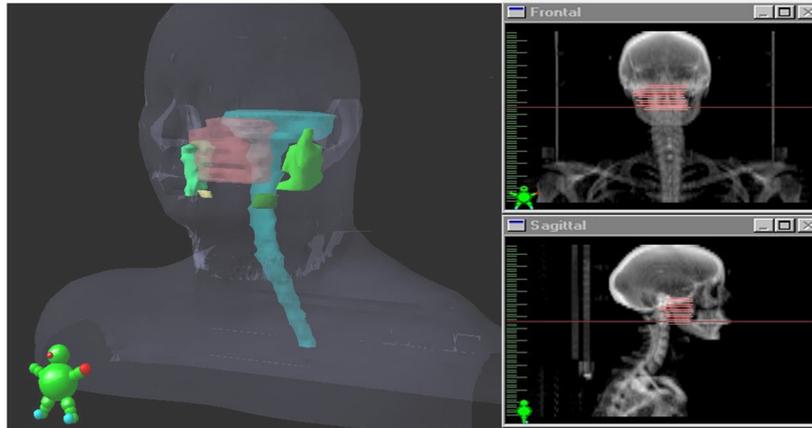


Abb. 9: Die Abbildung zeigt die Konturierung für den zweiten Boost (59,0–70,2 Gy) sowie der Risikoorgane in zwei- und dreidimensionaler Sicht.

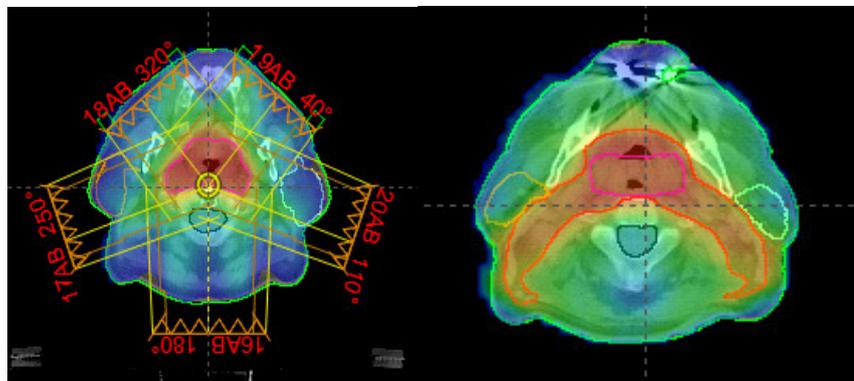


Abb. 10: Links: Im Horizontalschnitt in Höhe der Maxilla sind die Anteile der zugeführten Dosis bei 70,2 Gy zu sehen. Der Bereich des Tumors erhält mindestens 100% (rot). Es erfolgt ein steiler Dosisabfall zu 60% (grün), 40% (türkis) und 20% (blau) von 59,4 Gy. Es wird mit 5 Feldern bestrahlt. Rechts: Der Horizontalschnitt in Höhe der Mandibula zeigt ein Summenbild der Dosisverteilung von 59,4 Gy und 70,2 Gy.

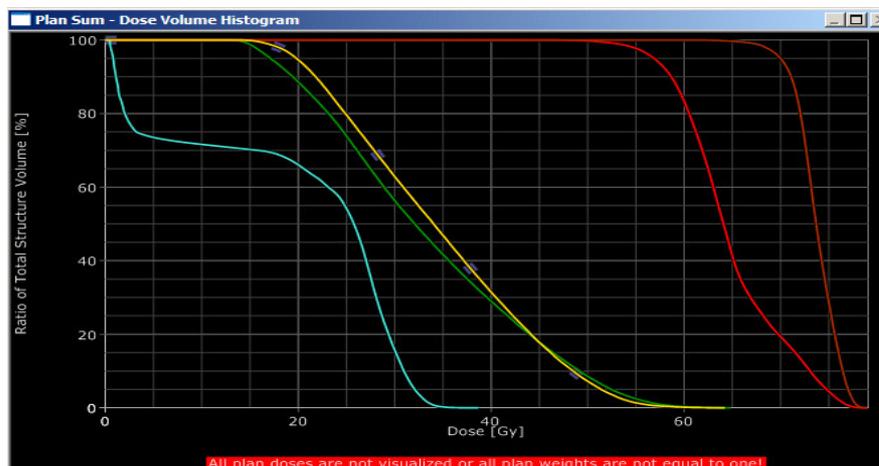


Abb. 11: Das Dosis-Volumen-Histogramm stellt den Volumenteil von Rückenmark (türkis), rechter und linker Parotis (gelb und grün), des PTV 59,4 (rot) und PTV 70,2 (dunkelrot) entsprechend der Dosis dar.

Im Gegensatz zur konventionellen Planung wird bei der IMRT die inverse Bestrahlungsplanung angewandt. Eine Dosisverteilung wird vorgegeben und nicht ermittelt. Dabei werden die maximalen Dosisgrenzwerte für die OAR, jeweils ein oberer und ein unterer Dosisgrenzwert der Zielvolumina sowie deren Wichtung festgelegt. Die Dosisvariation innerhalb des Zielvolumens sollte im Bereich von +7% bis -5% liegen (Thilmann und Oelfke, 2006; ICRU 83). Die Gesamtdosis für das Planungszielvolumen beträgt 70–72 Gy, für befallene Lymphknoten 54,4–70 Gy. Den Risikoorganen wird eine Toleranzdosis (TD) zugewiesen, die je nach Schadenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren in einer normalverteilten Population zu erwarten ist. Der Wichtungsfaktor gibt Auskunft darüber, inwieweit die vorgegebenen Werte strikt eingehalten werden müssen oder geringe Abweichungen erfolgen dürfen. Auch über das Dosis-Volumen-Histogramm besteht die Möglichkeit festzulegen, dass ein gewisser Prozentsatz des Volumens eines OAR nicht mit mehr als einer bestimmten Dosis behandelt werden darf (Thilmann und Oelfke, 2006).

Über ein Berechnungssystem werden schließlich die Bestrahlungsfelder konstruiert. Das dabei über Zielfunktionen entstehende Intensitätsprofil (Fluenz) wird in Lamellenbewegungen (Öffnung und Geschwindigkeit) der hierbei eingesetzten Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC) umgesetzt. Die Strahlenmodulation kann über drei verschiedene Vorgehensweisen erfolgen. Bei der Ersten werden spezielle dynamische MLC eingesetzt. Dabei erfolgt die Strahlenanlieferung während der Gantryrotation, wobei sich die einzelnen Lamellen des MLC bewegen. Die beiden verbleibenden Verfahren arbeiten mit einerseits statischen MLC (step-and-shot-Technik) und andererseits dynamischen (sliding window) (Thilmann und Oelfke, 2006). Bei der step-and-shot-Technik werden die Segmente eines Bestrahlungsfeldes einzeln abgestrahlt. Dazwischen erfolgt die Einstellung der Lamellen für ein neues Segment ohne gleichzeitige Bestrahlung. Somit addieren sich die einzelnen Intensitäten pro Bestrahlungsfeld. Bei der dynamischen Methode bewegen sich die Lamellen während der Bestrahlungszeit mit unterschiedlicher Geschwindigkeit über das Feld, was zur Intensitätsmodulation führt (Thilmann und Oelfke, 2006).

Die Kontrolle des als angemessen erachteten Plans erfolgt zum Beispiel über eine Messung in einem Phantom, durch Filmmessungen (2D-Arrays), im Dosis-Volumen-Histogramm, in der Isodosenverteilung und in Kenntnis der TCP-NTCP-Wahrscheinlichkeiten (Xia et al., 2000; Hunt et al., 2001).

3.3 Fraktionierungskonzepte

Bei der Fraktionierung handelt es sich um die Aufteilung der Gesamtdosis in Einzeldosen (Sauer, 2006). Jede Fraktion führt zur Inaktivierung/Verhinderung von weiterer Zellteilung eines konstanten Zellanteils, so dass nach und nach die Tumormasse kleiner wird. Kleine Dosen ver-

mögen im Allgemeinen die gesunden Gewebe gut zu schonen. Mit einer Fraktion (1,5–2,0 Gy) werden nie alle Tumorzellen abgetötet. Sie können jedoch z.B. in andere Zellzyklusphasen übergehen bzw. durch einen geringeren Diffusionsweg reoxygeniert werden. Beides sind Möglichkeiten, die Strahlensensibilität zu erhöhen (Baumann und Molls, 2006).

Die Bestrahlung erzeugt charakteristische Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS, DNS-Vernetzungen und Basenschäden, welche abhängig u.a. von der Dosis sind (Weber und Wenz, 2006). Dadurch oder direkt kommt es zu Proteinsynthesestörungen, Veränderungen der Sekundär- und Tertiärstruktur der Proteine sowie Enzymhemmungen mit Funktionseinschränkungen im Stoffwechsel. Auch Zellorganellen können betroffen sein. Zur Reparatur dieser Schäden sind gesunde Körperzellen ganz oder zumindest teilweise im Behandlungsintervall von zwei Fraktionen in der Lage. Die Zeit, die dafür notwendig ist, variiert. Ein Mindestabstand von 6–8 Stunden zwischen den Bestrahlungen sollte jedoch eingehalten werden, um den spät reagierenden Geweben wie Medulla spinalis, Nervus opticus, Chiasma und Hirnstrukturen Zeit zur Reparatur zu geben. Sind die Defekte irreparabel leitet die Zelle die Apoptose ein, um die Weitergabe fehlerhafter genetischer Informationen zu verhindern. Die Reparaturvorgänge treffen jedoch nicht nur auf gesunde Zellen zu. Auch Tumorzellen sind dazu befähigt, jedoch in einem geringeren Maße. Zudem können zwischen zwei Strahlenbehandlungen neue Zellen gebildet werden (Repopulation). Dem gilt es mit einer höheren Gesamtdosis bzw. veränderten Fraktionierungsschemata entgegenzuwirken (Reiser et al., 2003).

Die bei der 2D-, 3D- und intensitätsmodulierten Technik verwendeten Schemata umfassen die so genannte Normfraktionierung und die beschleunigte (akzelerierte) Hyperfraktionierung.

Bei der Normfraktionierung beträgt die Einzeldosis (ED) zwischen 1,8 und 2 Gy pro Tag. Die Bestrahlung findet täglich, fünf Mal je Woche statt, so dass sich bei einer Gesamtdosis (GD) von etwa 70 Gy ein Behandlungszeitraum von 35 Applikationen mit Wochenendpause ergibt.

Radiotherapie

5 x 2 Gy/Woche

GD 70 Gy

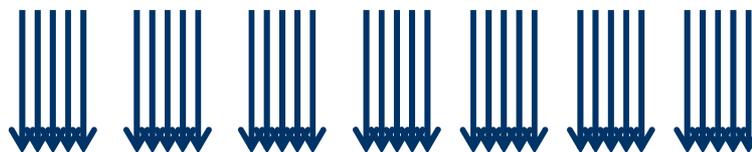


Abb. 12: Normfraktionierung. Der dunkelblaue Pfeil steht für die tägliche ED von 1,8 und 2 Gy bis 70 Gy Gesamtdosis.

Eine weitere Möglichkeit der Therapie ist das akzeleriert-hyperfraktionierte Schema. Da Plattenepithelkarzinome eher schlecht auf Normfraktionierung anprechen (akzelerierte Repopulierung), kommt die akzelerierte Hyperfraktionierung zum Einsatz (Budach et al., 2006, Bourhis et al., 2006). Die Patienten erhalten eine normofraktionierte Bestrahlung bis 16 oder 30 Gy, an welche sich die Radiatio mit der zweimal täglichen Gabe von 1,2 Gy oder 1,4 Gy bis zu einer

Gesamtdosis von 50,4 Gy und dann weiter im Boost bis 70,6 Gy bzw. 70,8 Gy anschließt. Auch hierbei wird zunächst fünf und dann 10 Mal pro Woche bestrahlt. Die Behandlungszeit verkürzt sich auf ca. 6 Wochen, in der die Gesamtdosis von 70 Gy gegeben wird.

Radiotherapie

5×2 Gy/d

(Woche 1–3),

ab 30 Gy 5×2×

1,4 Gy/d (Woche

4–6), GD 70,6 Gy

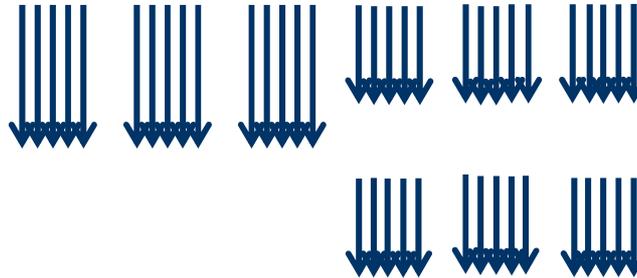


Abb. 13: Akzelerierte Hyperfraktionierung. Der größere dunkelblaue Pfeil steht für die tägliche Einzeldosis von 2 Gy. Dieses Schema wird innerhalb der ersten drei Wochen angewandt. Darauf erfolgt die zweimal tägliche Bestrahlung mit 1,2 oder 1,4 Gy (kleinerer dunkelblauer Pfeil) im Abstand von 6 Stunden bis zur Gesamtdosis von 70,6 Gy.

Bei der Methode der IMRT wird das im Vorfeld beschriebene normofraktionierte, hier mit sequentiellem Boost, und auch hyperfraktionierte Schema angewandt.

3.4 Simultane und adjuvante Chemotherapie

Schon seit Längerem ist bekannt, dass Nasopharynxkarzinome sehr chemosensible Tumore sind. Dies hängt aller Wahrscheinlichkeit mit der virusinduzierten Tumorgenese zusammen. In der Literatur gibt es Daten über Induktionschemotherapien sowie simultane und adjuvante Chemotherapien (Chan et al., 2010). Als Standardmedikamente werden die Platinderivate Cis- oder Carboplatin, der Antimetabolit 5-Fluorouracil (5-FU) und Taxane (Paclitaxel) eingesetzt.

Carbo- und Cisplatin gehören als Platinkomplexe zu den Alkylanzien. Diese entfalten ihre Wirkung, indem sie die Einzelstränge der DNS miteinander vernetzen und in hypo- und normoxischen Arealen gegenüber Strahlen sensibilisieren. Die Darreichung erfolgt mittels Infusion intravenös. Als Nebenwirkungen sind Emesis, Oto- und Nephrotoxizität sowie Myelosuppression vorrangig zu nennen (Burgis, 2005; Keilholz et al., 2006).

5-Fluorouracil zählt zur Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloga). Zunächst muss die Aktivierung dieser Substanz zu Ribosyl- und Desoxyribosylnukleotiden erfolgen. Die Wirkung entfalten diese durch Hemmung der Thymidylat-Synthetase sowie Einbau falscher Nukleotide. Im Vordergrund der Nebenwirkungen stehen Myelosuppression und Schädigung der Schleimhaut. Ebenso sind neurotoxische Wirkungen zu verzeichnen. 5-FU wird intravenös verabreicht (Keilholz et al., 2006). Zeitgleich zur Strahlentherapie wird in der Regel eine 120-Stunden Dauerinfusion eingesetzt.

Paclitaxel gehört zu den Mikrotubuli-Inhibitoren. Das Medikament führt zur Stabilisierung der Mikrotubuli durch Verhinderung der Depolymerisation. Paclitaxel wird parenteral gegeben. Zu den Nebenwirkungen zählen Myelosuppression, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, periphere Polyneuropathien sowie Erregungsleitungsstörungen am Herzen (Keilholz et al., 2006).

Bei lokal-fortgeschrittenen T3- oder T4-Situationen bzw. nachweisbaren zervikalen Lymphknotenmetastasen gilt die simultane Radiochemotherapie heute als Standardtherapie. Als Standardkombinationen gelten Cisplatin und 5-FU. In Anlehnung an eine Phase I/II-Studie der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wurde auch bei körperlich sehr fitten Patienten ein intensiviertes Schema mit Cisplatin und Taxan angewendet. Die Abbildungen 14, 15 und 16 zeigen die Schemata der simultanen Chemotherapie eingesetzt an der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

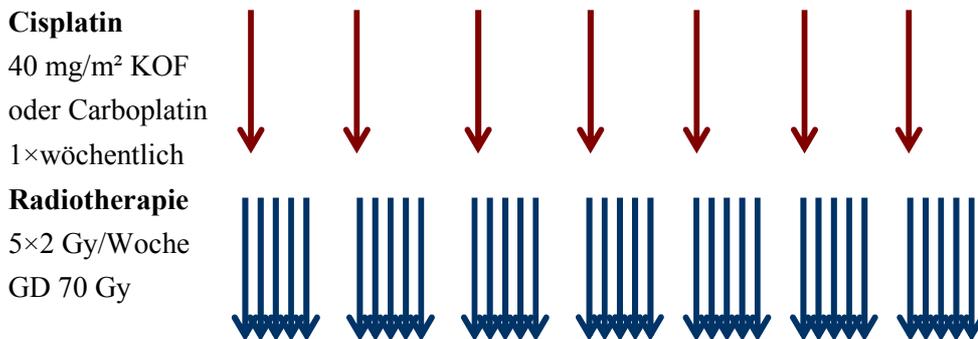


Abb. 14: Wöchentliche Applikation von 40 mg/m² KOF Cisplatin (brauner Pfeil) als 30 min-Kurzinfusion vor der Bestrahlung bzw. 100–210 mg/m² KOF Carboplatin.

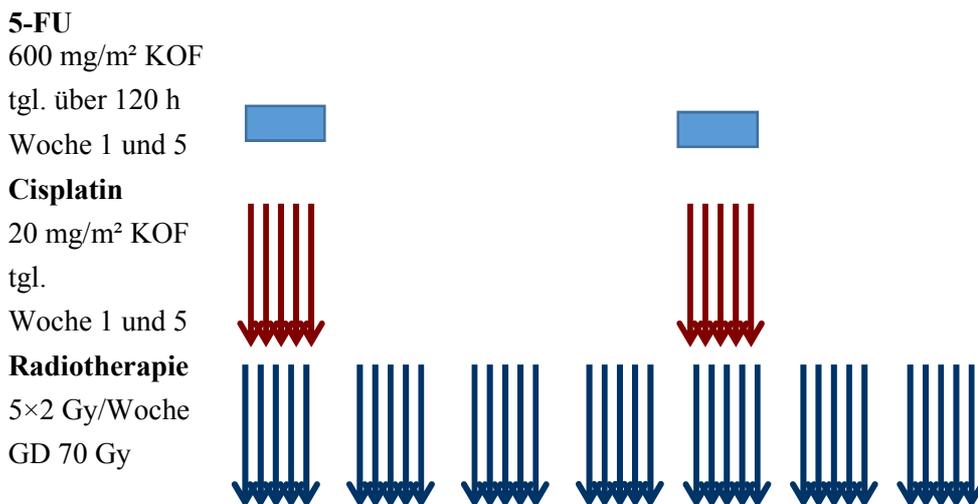


Abb. 15: Tägliche Applikation von 20 mg/m² KOF Cisplatin (brauner Pfeil) als 30 min-Kurzinfusion vor der Bestrahlung und 600 mg/m² KOF 5-FU als 120 Stunden-Dauerinfusion (blaues Rechteck) in 1. und 5. Woche.

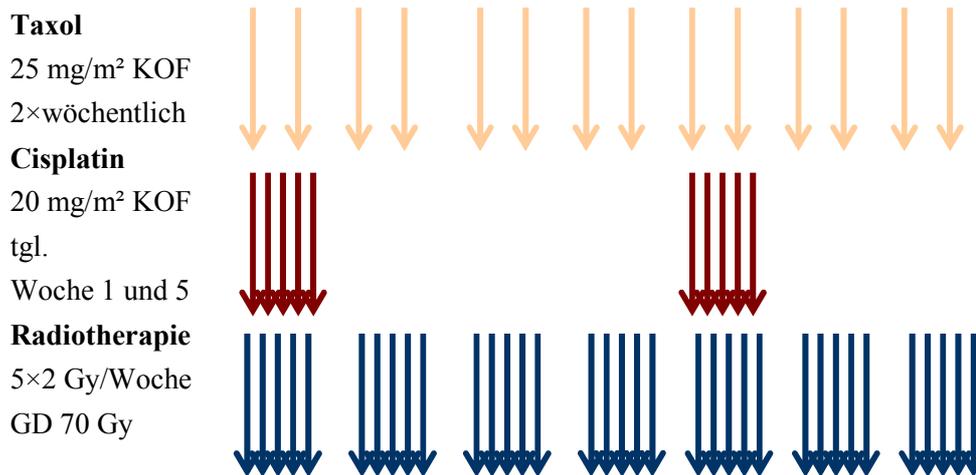


Abb. 16: Tägliche Applikation von 20 mg/m² KOF Cisplatin (brauner Pfeil) als 30 Minuten-Kurzinfusion vor der Bestrahlung in Woche 1 und 5 und zweimal wöchentlich über den gesamten Therapiezeitraum 25 mg/m² KOF Taxol als 60 Minuten-Infusion (gelber Pfeil).

Ein Teil der Patienten in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erhielten auch drei oder vier Zyklen einer adjuvante Chemotherapie mit täglicher Applikation von 20 mg/m² KOF Cisplatin als 30 Minuten-Kurzinfusion und 1000 mg/m² KOF 5-FU als 120 Stunden-Dauerinfusion alle 3 Wochen.

Im Südharzkrankenhaus Nordhausen kamen auch die Schemata

- 200 mg/m² KOF Paclitaxel und 200 mg/m² KOF Carboplatin
- 75-100 mg/m² KOF Cisplatin
- 300 mg/m² KOF Carboplatin

zum Einsatz.

3.5 Klassifikation von Nebenwirkungen

Aus den Krankenakten wurden die Angaben zu Mundschleimhautreaktion, Hautreaktion, Schluckstörungen, Mundtrockenheit sowie die hämatologischen Nebenwirkungen, soweit dokumentiert, in die Auswertung mit aufgenommen. Anwendung fand die jeweils aktuelle Common Toxicity Criteria (CTC)-Klassifikation der akuten Strahlenreaktionen, vgl. Tabelle 3.

Tab. 3: Common Toxicity Criteria der Mukositis, Dermatitis und Mundtrockenheit (Seegenschmiedt et al., 1997).

Nebenwirkungen	Grad 0 keine	Grad 1 gering	Grad 2 mäßig	Grad 3 ausgeprägt	Grad 4 lebensbedrohlich
Mukositis	keine Reaktion	geringes Erythem, Beläge oder Schmerz, keine Therapie notwendig	fleckige, sero-anginöse Mukositis oder Schmerzen, ohne Narkotikabedarf	konfluent, fibrinöse Mukositis, Narkotika zur Schmerzbehandlung	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie, parenterale Ernährung
Dermatitis	keine Reaktion	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen (< 50%); mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolysen (> 50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie nötig
Mundtrockenheit	keine Reaktion	geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung, zäher Speichel; normale Kost	mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig	akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung/PEG

Frühe Strahlenreaktionen, wie Dermatitis und Mukositis, treten nach zwei Wochen während der Radiotherapie auf und klingen in der Regel innerhalb von drei Monaten nach der Therapie wieder ab. Späte Strahlenreaktionen, wie Fibrosen im subkutanen Gewebe oder Osteoradionekrosen treten bei Geweben mit langer Umsatzzeit auf und werden erst nach frühestens 90 Tagen sichtbar (Nieder und Rodemann, 2003).

3.6 Dosisbelastung der Risikoorgane und Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten

Wie tolerant ohne sichtbare Wirkung ein Organ gegenüber der Bestrahlung ist, hängt von der funktionellen Organisationsstruktur des jeweiligen Organs ab (Emami 1991). Die parallel strukturierten Organe bestehen aus mehreren nebeneinander arbeitenden funktionellen Einheiten. Erst wenn eine kritische Zahl an funktionellen Einheiten zerstört ist, kommt es zu makroskopisch sichtbaren Nebenwirkungen. Ein kleinvolumig hochdosierter Bereich ist weniger gefährlich als ein großvolumig niedrigdosierter. Hierzu zählen z.B. Haut, Schleimhaut, parenchymatöse Organe wie die Ohrspeicheldrüsen. Die seriell strukturierten Organe bestehen aus hintereinander geschalteten funktionellen Einheiten. Die Inaktivierung einer Einheit genügt für den Funktionsverlust des gesamten nachgeschalteten Organs. Hierzu zählen Rückenmark, Hirnstamm, Sehnerv. Dabei ist ein großvolumig niedrigdosierter Bereich günstiger als ein kleinvolumig hochdosierter Bereich, um Schäden abzuwenden. Mit Hilfe der Schadenswahrscheinlichkeiten (TD5/5 bzw. TD50/5) wird die Dosis angegeben, bei der nach 5 Jahren bei 5% bzw. 50%

der Fälle mit der charakteristischen chronischen Strahlenfolge zu rechnen ist (Emami et al., 1991).

Tab. 4: Toleranzdosen der Risikoorgane im Strahlenfeld bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms nach Emami 1991 mit Angabe der TD5/5- und TD50/5-Werte (Emami et al., 1991).

Organ	TD5/5 in Gy	TD50/5 in Gy	Chronische Folgen
Linse	10	18	Katarakt
Chiasma opticum	50	65	Erbblindung
Hirnstamm	50	65	Nekrose, Infarkt
Kiefergelenk	60	72	Trismus
Parotiden	32	46	Xerostomie
Rückenmark	47	70	Myelopathie, Nekrose
Haut	55	70	Nekrose, Ulzeration

3.6.1 Berechnung und Dokumentation der Dosis auf die Risikoorgane

Die Dosierungen der Risikorgane wurden aus der jeweilig zum Patiententplan ausgedruckten DVH-Tabelle entnommen. Es wurde die maximale, die mittlere und die minimale Dosis im Organ in Gray entnommen. Die Angabe der Dosis auf die einzelnen Anschnitte der Mandibula erfolgte anhand einer Schemazeichnung, in der die Mandibula in 6 Regionen eingeteilt wurde, links beginnend:

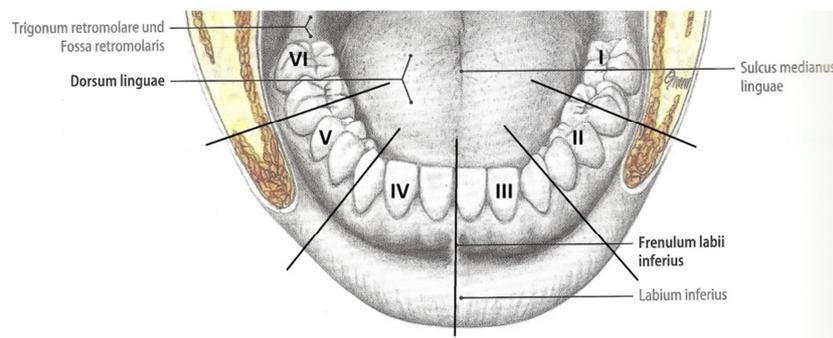


Abb. 17: Schemazeichnung der Mandibula aus Tillmann, 2005, modifiziert durch zusätzliche Unterteilung.

3.7 Messung der Bestrahlungsplanungszeiten und der Bestrahlung an den Therapiegeräten

Für die Messungen der Zeiten einer Erstellung eines 2D-, 3D- oder IMRT-Planes in den beiden Einrichtungen wurden die Medizinphysikexperten befragt und gebeten, den zeitlichen Aufwand zu dokumentieren. Gemessen wurde vom Beginn der Planung nach Erstellung der Zielvolumina durch den Arzt bis zur gemeinsamen Besprechung des Planungsergebnisses mit dem Facharzt. Die Ausgabe der Pläne und die spezifischen Qualitätssicherungsmaßnahmen für die IMRT wurden nicht extra zeitlich erfasst. Die Messung erfolgte mit Stoppuhr in Minuten.

Die Abstrahlung eines Planes am Gerät wurde zeitlich so berechnet, dass von Beginn der Patientenlagerung bis zum Wiederaufstehen des Patienten vom Bestrahlungstisch gerechnet wurde. Die Angabe in Minuten wurde aus dem Bestrahlungsprotokoll entnommen.

3.8 Nachsorge

Die klinische und apparative Nachsorge dient dem frühzeitigen Erkennen von Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren (Richter und Feyerabend, 2002; Thönnessen, 2006). Aber auch das Erkennen und die Behandlung von Komplikationen ist eine der Aufgaben (Richter und Feyerabend, 2002). Dabei sind Schmerztherapie, Schleimhautpflege, Entzündungsbehandlung und die Hinweise für die Linderung von chronischen Folgen miteinzubeziehen (Schöffski, 2006; Hartenstein und Kleeberg, 2006).

Die gesetzlichen Vorgaben der „Richtlinie zur Verordnung über den Schutz durch ionisierende Strahlen“ regeln die klinische Beurteilung (Strahlenschutz in der Medizin, 2011). Diese erfolgt in den hier erwähnten Einrichtungen mindestens einmal pro Woche und zwischen 4–6 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie als Verträglichkeitsnachsorge und Prüfung des Abklingens der akuten Nebenwirkungen. Sechs Wochen nach radiotherapeutischer Behandlung sollten eine HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung sowie eine CT oder MRT der Tumorregion und des Halses durchgeführt werden. Innerhalb der ersten beiden Jahre sollte halbjährlich eine CT/MRT erfolgen, daraufhin einmal im Jahr. Röntgenthoraxaufnahmen oder heute auch CT-Thorax sowie Abdomensonographie sind einmal jährlich zu planen (Thönnessen, 2006). In der „Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung“ der Strahlenschutzkommission wird die Nachsorge als interdisziplinäre Aufgabe verstanden (Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, 1998). So wird beispielsweise in Einrichtungen der hiesigen Arbeit ab dem 3. Monat nach der Radiotherapie die klinische Nachsorge sowohl von der betreuenden HNO-Klinik, mit der Vorstellung des Patienten vierteljährlich innerhalb der ersten beiden Jahre, halbjährlich bis zum 5. Jahr, daraufhin jährlich, sowie der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg halbjährlich innerhalb der ersten beiden Jahre und im Anschluss jährlich übernommen.

3.9 Statistik und Auswertung

Alle Daten der Arbeit wurden retrospektiv erfasst. Die Angaben über die Patientencharakteristika, Strahlentherapieparameter, -komplikationen und -nebenwirkungen einschließlich Dosis-Volumen-Histogramm und Durchführungszeit entstammen den schriftlichen Aufzeichnungen in den entsprechenden Bestrahlungs- und Patientenakten. Auskunft über die Dauer der Planerstellung und -einstellungen am Gerät (Planungszeiten) wurde durch die erfahrenen Medizinphysik-

experten aus Halle und Nordhausen gegeben. Daten zum jeweiligen Bestrahlungszeitraum, Serien mit entsprechenden Energiedosen wurden in Halle dem onkologischen Informationssystem IMPAC Medical System, Inc., in Nordhausen den ausgedruckten Bestrahlungsplanungsunterlagen entnommen. Aus diesen gehen zudem Angaben über die Dosis-Volumen-Histogramme hervor. Die Daten über die Dosen in den Risikoorganen entstammen Messungen von Datensätzen des Bestrahlungsplanungssystems (Cadplan, Varian Medical System, Oncentra Masterplan und HELAX TMS) als auch den Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs). Angaben zur Nachsorge und zum Status vorhandener oder nicht vorhandener Tumor- bzw. Metastasenfreiheit lieferten ebenso Aufzeichnungen in den Patientenakten bzw. Tumorregister in Halle und Nordhausen.

Alle Daten wurden zunächst mit Hilfe von Microsoft Excel 2007 für Windows tabellarisch zusammengefasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 22 für Windows. Demographische Daten sowie Nebenwirkungen wurden der deskriptiven Statistik unter Anwendung der Häufigkeitenanalyse und der Kreuztabellen mit dem exakten Test nach Fisher zugeführt. Die Strahlendosen der Risikoorgane wurden mittels Mittelwertvergleich mit dem T-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Zur Überlebensanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-Rank-Test zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede verwendet. Zur Schätzung des Einflusses von Prognosefaktoren auf die jeweiligen Überlebenszeiten wurde das Cox-Regressionsmodell als univariablen Modell herangezogen. Als statistisch signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angesehen. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test genutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie, Anzahl der Patienten

In den Archiven der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden Behandlungsakten von insgesamt 23 Patienten und aus der Abteilung für Strahlentherapie des Südharzkrankums Nordhausen von 6 Patienten gefunden. Diese zwischen 1991 und 2008 behandelten Patienten wurden aus Einrichtungen folgender Krankenhäuser überwiesen:

- Universitätsklinik und Poliklinik für HNO-Krankheiten, Kopf- und Halschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
- HNO-Klinik des St. Salvador Krankenhauses Halberstadt,
- Klinik für HNO-Krankheiten des Städtischen Klinikums Dessau,
- Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Städtischen Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau sowie der
- Klinik für HNO-Krankheiten des Südharzkrankums Nordhausen

Das Durchschnittsalter der 29 Patienten betrug 49 Jahre mit einer Spanne von 19 bis 71 Jahre (Abbildung 18).

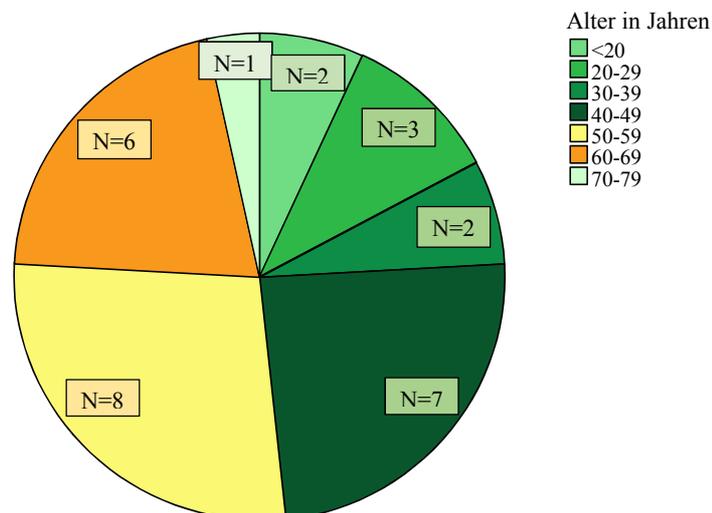


Abb. 18: Darstellung der Altersverteilung in Anzahl der Patienten und Altersspannen. Ca. zwei Drittel der Patienten waren zwischen 50–69 Jahre alt.

Es waren fünf weibliche und 24 männliche Patienten vertreten.

4.2 Patientencharakteristik

4.2.1 TNM-Klassifikation und UICC-Stadium

Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 5 und 6 dargestellt.

Tab. 5: Patientencharakteristika untergliedert in die drei Radiotherapietechniken.

Patienten	Gesamt Anzahl n	2D-RT Anzahl n	3D-kRT Anzahl n	IMRT Anzahl n
Anzahl (Halle/Nordhausen)	29 (23/6)	10 (10/0)	10 (10/0)	9 (3/6)
Männer/Frauen	24/5	8/2	9/1	7/2
TNM				
T1	9	3	3	3
T2	8	2	2	4
T3	6	2	2	2
T4	6	3	3	0
N0	1	1	0	0
N1	5	1	4	0
N2	18	6	5	7
N3	5	2	1	2
M0	23	8	9	6
M1	3	2	0	1
Mx	3	0	1	2
Stadium				
II B	3	1	2	0
III	15	5	4	6
IV A	5	2	3	0
IV B	4	1	1	2
IV C	2	1	0	1
Histologie				
verhornendes Plattenepithelkarzinom	2	2	0	0
nicht-verhornendes Karzinom	15	4	5	6
lymphoepitheliales Karzinom	12	4	5	3
Fraktionierung				
Normofraktionierung	19	5	5	9
Akz. Hyperfraktionierung	10	5	5	0
Chemotherapie				
simultan	20	9	8	3
adjuvant	6	0	0	6
keine	3	1	2	0

Tab. 6: Durchschnittsalter und -gesamt-dosis untergliedert in die drei Radiotherapietechniken.

	Gesamt	2D-RT	3D-kRT	IMRT
Durchschnittsalter (Altersspanne) in Jahren	51 (19–71)	59 (37–71)	43 (19–65)	44 (27–59)
Durchschnittsgesamt-dosis (Spanne) in Gy	70 (64–72)	68 (64–72)	71 (70–72)	70 (67–72)

Bei Patienten mit gesichertem Nasopharynxkarzinom waren die T-Stadien wie folgt verteilt, mit T1: 9 Patienten, T2: 8, T3 und T4 jeweils 6 Patienten. Bei 5 Patienten lag ein N1-, bei 18 Pati-

enten ein N2-, bei 5 Patienten ein N3- und bei einem Patienten ein N0-Stadium vor. Bereits bei drei Patienten war schon vor Beginn der Radio-/Radiochemotherapie eine Fernmetastasierung bekannt. Soweit feststellbar, waren 23 Patienten noch im M0-Stadium. In den Krankenakten von drei Patienten war das M-Stadium nicht explizit in der Krankenakte dokumentiert. Daraus ergaben sich UICC-Stadium IIb bei 3, III bei 15 und IV bei 11 Patienten, welche nach der jeweils aktuellen Version klassifiziert wurden.

4.2.2 Histologie

Gemäß der WHO-Klassifikation von 1997 erfolgte die histologische Einteilung der Nasopharynxkarzinome als verhornendes Plattenepithelkarzinom bei zwei und nicht-verhornendes Karzinom bei 15 Patienten. Zudem wurde unter den nicht-verhornenden Karzinomen die Entität des lymphoepithelialen Karzinoms bei 12 Patienten diagnostiziert.

4.2.3 Häufigkeiten nach Radiotherapietechniken

2D-Radiotherapie (2D-RT)

Zehn Patienten erhielten eine konventionelle Strahlenbehandlung. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. Die Spanne betrug 37 bis 71 Jahre. Es gab jeweils 4/10 Patienten (40%) mit lymphoepithelalem und nicht-verhornendem Karzinom sowie 2/10 (20%) mit verhornendem Plattenepithelkarzinom. Mit dieser Bestrahlungsmodalität wurden 9/10 Patienten (90%) mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom (ab Stadium III) behandelt. Bei 9/10 Patienten (90%) konnten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bereits bei Diagnosestellung wiesen 2/10 Patienten (20%) Fernmetastasen, einer abdominell, der andere ossär, auf. Bei je 5/10 Patienten (50%) wurde normofraktioniert bzw. akzeleriert-hyperfraktioniert bestrahlt. Die Chemotherapie kam bei 9/10 Patienten (50%) simultan zur Strahlentherapie zum Einsatz. Ein Patient erhielt keine. Die Patienten wurden im Durchschnitt mit 68 (minimal 64, maximal 72) Gy behandelt.

3D-konformale Radiotherapie (3D-kRT)

Zehn Patienten wurden mittels konformaler Strahlentherapie behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 43 Jahren mit einer Spanne von 19 bis 65 Jahren. Histologisch waren bei der Hälfte der Patienten das nicht-verhornende Karzinom und dessen lymphoepithelialer Subtyp vertreten. Bei allen Patienten lag bereits ein Lymphknotenbefall vor. Kein Patient wies bei den Staginguntersuchungen Filiae auf, jedoch lag bei 1/10 Patienten (10%) ein unklarer Status vor. 8/10 Betroffene (80%) befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Je 5/10 Patienten (50%) erhielten eine Normofraktionierung bzw. akzelerierte Hyperfraktionierung. Bei

8/10 Patienten (80%) kam die simultane Chemotherapie zum Einsatz, bei 2/10 (20%) keine. Die Patienten wurden im Durchschnitt mit 71 Gy bestrahlt, das Minimum betrug 70 Gy, das Maximum 72 Gy.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Neun Patienten wurden mit IMRT therapiert. Diese waren im Durchschnitt 44 Jahre alt mit einer Spanne von 27 bis 59 Jahren. Alle Patienten wiesen bei Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen auf, 1/9 Patienten (11%) hepatische Fernmetastasen. 2/9 Patienten (22%) hatten einen unbekanntem Fernmetastasenstatus. Es handelte sich in allen Fällen um fortgeschrittene Erkrankungen. Auch hierbei teilten sich die Fälle wieder auf die histologischen Subtypen des nicht-verhornenden Karzinoms bei 6/9 Patienten (67%) und lymphoepithelialen Karzinoms bei 3/9 Patienten (33%) auf. Alle Patienten wurden normofraktioniert therapiert. 6/9 Patienten (67%) erhielten eine adjuvante, 3/9 (33%) eine simultane Chemotherapie. Die durchschnittlich verabreichte Dosis betrug 70 Gy, die niedrigste 67 Gy, die höchste 72 Gy.

4.2.4 Häufigkeiten nach Fraktionierung

Normofraktionierung

Neunzehn Patienten wurden normofraktioniert behandelt. Das durchschnittliche Alter betrug 50 Jahre mit einer Spanne von 27 bis 69 Jahren. Alle Patienten wiesen bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen auf, 1/19 Patienten (5%) Fernmetastasen. 2/19 Patienten (11%) hatten einen unbekanntem Status der Fernmetastasierung. 17/19 Patienten (89%) befanden sich im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. 3/19 Patienten (16%) wiesen bereits vor der Diagnose des Nasenrachenkarzinoms eine maligne Tumorerkrankung (Harnblasenkarzinom, Hodentumor) auf, welche erfolgreich therapiert wurde. Histologisch waren der Häufigkeit nach absteigend das nicht-verhornende Karzinom bei 12/19 Patienten (63%), das lymphoepitheliale Karzinom bei 6/19 (32%) und das verhornende Plattenepithelkarzinom bei 1/19 Patienten (5%) vertreten. Die Normofraktionierung wurde bei je 5/19 (jeweils 26%) Patienten mit 2D-RT und 3D-kRT, bei 9/19 (48%) Patienten mit IMRT angewandt. Bei 12/19 Patienten (63%) wurde die simultane Chemotherapie eingesetzt. 2/19 Patienten (11%) erhielten keine, 5/19 (26%) eine adjuvante Chemotherapie. Im Durchschnitt wurde mit 69 Gy bestrahlt. Die minimale Dosis war 64 Gy, die maximale Dosis 72 Gy.

Akzelerierte Hyperfraktionierung

Mittels akzelerierter Hyperfraktionierung wurden 10 Patienten behandelt. Das durchschnittliche Alter betrug 46 Jahre, wobei sich die Spanne auf 19 bis 71 Jahren belief. Alle Patienten bis auf

einen (10%) wiesen bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen auf, 2/10 Patienten (20%) zusätzlich Fernmetastasen (ossär, abdominell). Bei 1/10 Patienten (10%) war der Fernmetastasenstatus unbekannt. 9/10 Patienten (90%) befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium des Nasopharynxkarzinoms. Bei 6/10 Patienten (60%) wurde histologisch das lymphoepitheliale Karzinom nachgewiesen, bei 3/10 (30%) das nicht-verhornende Karzinom und bei 1/10 (10%) das verhornende Plattenepithelkarzinom. Als Radiotherapietechnik kamen zu gleichen Teilen 2D-RT und 3D-kRT bei jeweils 5/10 Patienten (50%) zur Anwendung. 8/10 Patienten (80%) erhielten eine simultane Chemotherapie, 2/10 keine (20%). Die Patienten wurden im Mittel mit 71 Gy bestrahlt. Dabei war die kleinste Dosis 66 Gy, die höchste 72 Gy.

4.2.5 Häufigkeiten nach Chemotherapie

Es erhielten 20/29 Patienten (69%) eine simultane Radiochemotherapie mit jeweils unterschiedlichen Medikamenten, 6/29 (21%) eine adjuvante und 3/29 (10%) keine Chemotherapie aufgrund von medizinischen Kontraindikationen oder Ablehnung seitens des Patienten.

4.2.6 Durchführungs- und Planungszeiten

Sowohl bei den Planungs- als auch bei den Durchführungszeiten waren große Unterschiede zu vermerken. Die Zeit zur Planung für konventionelle und konformale Verfahren nahm etwa zwei Stunden in Anspruch. Bei den Zeiten für die IMRT gab es verschiedene Angaben je nach Einrichtung (75 Minuten in Nordhausen, 180 Minuten in Halle), im Durchschnitt 110 Minuten betragend. Die Durchführungszeit der konventionellen Technik wurde mit durchschnittlich 8 Minuten berechnet und nahm zum Teil nur die Hälfte bis zu einem Drittel derjenigen der intensitätsmodulierten, für die durchschnittlich 15 Minuten berechnet wurden, ein. Die Zeiten für die konformale Behandlung mit durchschnittlich 12 Minuten siedelten sich dazwischen an.

Tab. 7: Planungs- und Durchführungszeiten.

	2D-RT n=10	3D-kRT n=10	IMRT n=9
Planungszeit am Rechner in min			
75	0	0	6
120	10	10	0
180	0	0	3
Durchführungszeit am Gerät in min			
7	9	0	0
10	0	0	2
12	1	10	4
22	0	0	3

4.3 Gesamtüberleben, lokoregionäre Kontrolle, fernmetastasenfreies Überleben

In der vorliegenden Arbeit belief sich die mittlere Nachverfolgungszeit auf 49 Monate (Spanne 4-124 Monate). Die lokoregionale Kontrolle bzw. das Gesamtüberleben betragen nach 5 Jahren für das Gesamtkollektiv 76,9% bzw. 60,8%, aufgeteilt nach UICC-Stadien bei Stadium IIB mit jeweils 100%, Stadium III 74,6% bzw. 65,3%, Stadium IVA 80% bzw. 75%, Stadium IVB 50% bzw. 25% und Stadium IVC 100% bzw. 0%, aufgeteilt nach T-Stadien bei T1 57,1% bzw. 50,8% , T2 jeweils 87,5%, T3 100% bzw. 41,7% , T4 80% bzw. 62,5%.

4.3.1 Radiotherapietechnik

In der folgenden Tabelle 8 sind lokoregionale Kontrolle und Gesamtüberleben nach UICC-Stadium und Technik aufgeführt.

Tab. 8: Lokoregionale Kontrolle nach 5 Jahren und Gesamtüberleben nach UICC-Stadium und RT-Technik.

Stadium	2D-RT n=10	3D-kRT n=10	IMRT n=9
lokoregionale Kontrolle			
IIB	100% (1/1)	100% (2/2)	-
III	75% (4/5)	66,7% (3/4)	80% (5/6)
IVA	100% (2/2)	50% (2/3)	-
IVB	100% (1/1)	100% (1/1)	0% (0/2)
IVC	100% (1/1)	-	100% (1/1)
Gesamtüberleben			
IIB	100% (1/1)	100% (2/2)	-
III	40% (3/5)	66,7% (3/4)	100% (6/6)
IVA	100% (2/2)	50% (2/3)	-
IVB	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/2)
IVC	0% (0/1)	-	0% (0/1)

Tabelle 9 gibt einen Überblick über den Überlebensstatus der Patienten am Stichtag der letzten Akteneinsicht (29.07.2008).

Tab. 9: Patientenstatus am Ende der Beobachtungszeit – Radiotherapietechnik.

	2D-RT n =10	3D-kRT n=10	IMRT n= 9
Lebt			
mit Ereignis	0	0	2
ohne Ereignis	3	7	4
Verstorben			
Lokalrezidiv	2	2	1
Fernmetastasen	3	0	2
andere Ursache	2	1	0

In der IMRT-Gruppe befanden sich 2/9 Patienten (22%), die mit Ereignis lebten, jeweils einer mit Fernmetastasen und Lokalrezidiv. Die mit 3D-kRT behandelte Gruppe stellte die größte Gruppe mit lebenden Patienten ohne Ereignis mit 7/10 Patienten (70%) dar. Gegenüber den

anderen Gruppen waren in der konventionell behandelten Gruppe die meisten Patienten mit 3/10 an Fernmetastasen (30%) bzw. an anderen Ursachen 2/10 (20%) verstorben. Darunter befanden sich zwei Patienten mit Bronchialkarzinom.

Überlebensstatus 2D-RT

In der Nachverfolgungszeit entwickelten zwei Patienten Zweittumore in der Lunge, denen sie schließlich erlagen. Bei einem von diesen waren Knochenmetastasen nachweisbar. Bei einem weiteren Patienten wurden innerhalb von vier Monaten nach Diagnosestellung Lungenmetastasen nachgewiesen, die letztlich zu seinem Tode führten. Es verstarben jeweils zwei Patienten an einem Lokalrezidiv und einer anderen Todesursache und drei Patienten an Fernmetastasen, zwei davon vorbekannt mit ossärer bzw. abdomineller Lage.

Überlebensstatus 3D-kRT

Zwei Patienten verstarben an einem Lokalrezidiv, die zwei Jahre nach Erstdiagnosestellung auftraten. Ein Patient verstarb an einer anderen Todesursache, einem Harnblasenkarzinom.

Überlebensstatus IMRT

Bei zwei Patienten entwickelten sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit zerebrale Metastasen. Einer verstarb, der andere konnte bis zum Ende der Nachverfolgungszeit behandelt werden. Insgesamt erlagen zwei Patienten Fernmetastasen, darunter einer mit vorbekannten hepatischen Filiae, ein Patient einem Lokalrezidiv. Zwei Patienten leben mit entweder einem Rezidiv oder Fernmetastasen.

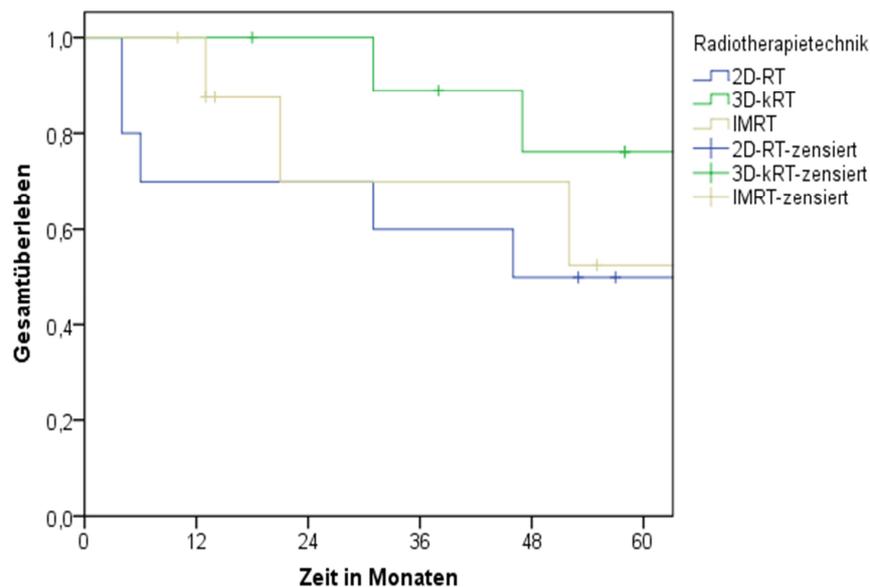


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei einzelnen Strahlentherapietechniken, $p = 0,392$.

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 50% (2D-RT), 76,2% (3D-kRT) und 52,5% (IMRT).

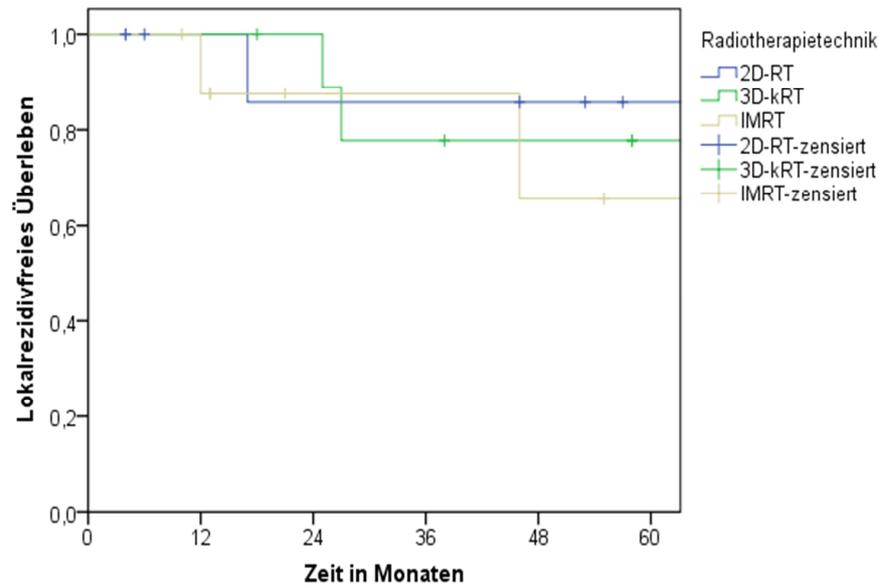


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve zum lokalrezidivfreien Überleben bei den einzelnen Strahlentherapietechniken, $p = 0,692$.

Wie oben bereits erwähnt, waren bei allen Techniken jeweils zweimalig Lokalrezidive aufgetreten. Es resultierte ein lokalrezidivfreies Überleben nach fünf Jahren von 85,7% (2D-RT), 77,8% (3D-kRT) und 65,6% (IMRT).

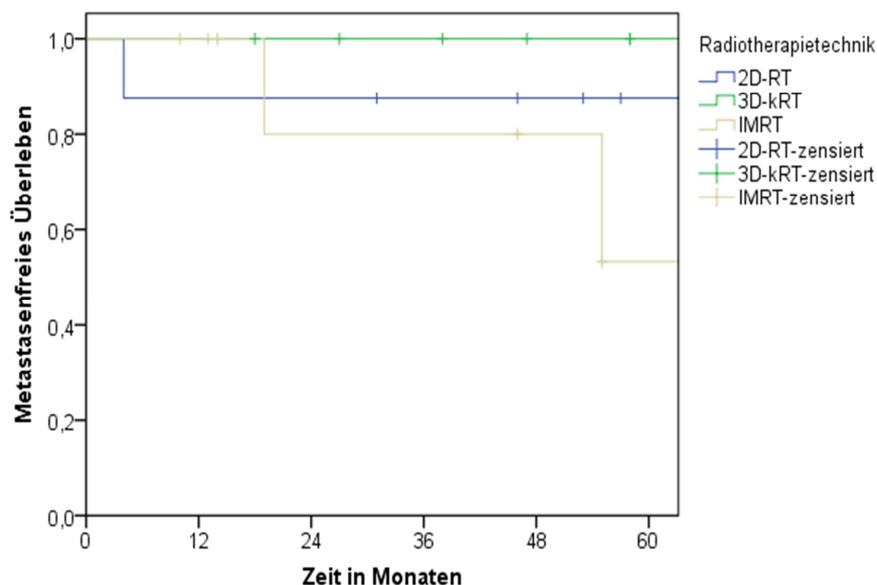


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve zum metastasenfrees Überleben bei einzelnen Strahlentherapietechniken, $p = 0,199$. Anmerkung: Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit wurden die Patienten mit primärem M1-Status aus der Überlebensstatistik herausgenommen.

Im Laufe der Nachbeobachtung traten bei der 2D-RT in 1/10 Fällen (10%) Fernmetastasen auf, bei der IMRT in 2/9 Fällen (22%). Dies hatte ein metastasenfreies Überleben nach fünf Jahren von 87,5% (2D-RT), 100% (3D-RT) und 53,3% (IMRT) zur Folge.

Bei der Schätzung des Einflusses der Prognosefaktoren (Alter über 40 Jahre, männliches Geschlecht, T-Stadium ≥ 3 , N-Stadium ≥ 2 , histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom) auf die jeweiligen Überlebenszeiten war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Die Ergebnisse führt Tabelle 10 auf.

Tab. 10: Cox-Regressionsmodell – Radiotherapietechnik.

Prognosefaktoren	p-Werte		hazard ratio	Konfidenzintervall 95% der hazard ratio
Alter über 40	Gesamtüberleben	p=0,312	0,457	0,100–2,083
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,724	1,507	0,155–14,642
	metastasenfreies Überleben	p=0,439	0,470	0,069–3,178
männliches Geschlecht	Gesamtüberleben	p=0,262	0,027	0,000–14,633
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,533	0,031	0,000–1721,454
	metastasenfreies Überleben	p=0,405	0,032	0,000–105,285
T-Stadium ≥ 3	Gesamtüberleben	p=0,793	0,850	0,254–2,845
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,487	2,195	0,240–20,112
	metastasenfreies Überleben	p=0,209	0,328	0,057–1,870
N-Stadium ≥ 2	Gesamtüberleben	p=0,622	0,662	0,129–3,407
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,899	0,855	0,076–9,628
	metastasenfreies Überleben	p=0,573	0,034	0,000–4432,361
Plattenepithelkarzinom	Gesamtüberleben	p=0,450	1,618	0,464–5,638
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,906	1,115	0,183–6,802
	metastasenfreies Überleben	p=0,838	0,838	0,153–4,588

4.3.2 Fraktionierung

Die folgende Tabelle 11 stellt den Patientenstatus am Ende der Beobachtungszeit dar.

Tab. 11: Patientenstatus am Ende der Beobachtungszeit – Fraktionierung.

	Normofraktionierte RT n=19	Akz.-hyperfraktionierte RT n=10
Lebt		
mit Ereignis	2	0
ohne Ereignis	8	6
Verstorben		
Lokalrezidiv	4	1
Fernmetastasen	3	2
andere Ursachen	2	1

Die meisten Patienten in der Gruppe der akzelerierten Hyperfraktionierung, genau 6/10 Patienten (60%), lebten weiter ohne eingetretenes Ereignis. 2/19 normofraktioniert behandelte Patienten (11%) waren zum Ende der Beobachtungszeit mit einem Ereignis am Leben.

In der Gruppe der akzeleriert-hyperfraktioniert Behandelten waren jeweils 1/10 Patienten (10%) an einem Lokalrezidiv bzw. einer anderen Ursache und 2/10 (20%) an Fernmetastasen bis zum

Ende der Nachbeobachtung verstorben. In der Gruppe der mit Normofraktionierung Behandelten verstarben 4/19 Patienten (21%) an einem Rezidiv, 3/19 (16%) an Fernmetastasen und 2/19 (16%) an anderen Ursachen. Insgesamt sind genauso viele Patienten (5/29, also 17%) an Fernmetastasen wie an einem Lokalrezidiv verstorben.

Überlebensstatus Normofraktionierung

Zwei Patienten entwickelten im Laufe der Nachbeobachtungszeit Zweittumore, einer in der Lunge, ein anderer in der Blase, welche die Todesursache im Nachhinein darstellten. Im Weiteren traten bei vier Patienten Fernmetastasen auf (ossär, zerebral, pulmonal), ein Patient hatte bereits im Vorfeld hepatische Filiae. Ein Patient lebte mit Fernmetastasen, ein anderer mit Lokalrezidiv.

Überlebensstatus akzelerierte Hyperfraktionierung

Ein Patient ist an einem Lokalrezidiv verstorben, zwei weitere an Fernmetastasen (abdominell, ossär). Bei einem Patienten entwickelten sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit Lungenkarzinom und ossäre Metastasen, an welchen er schließlich verstarb.

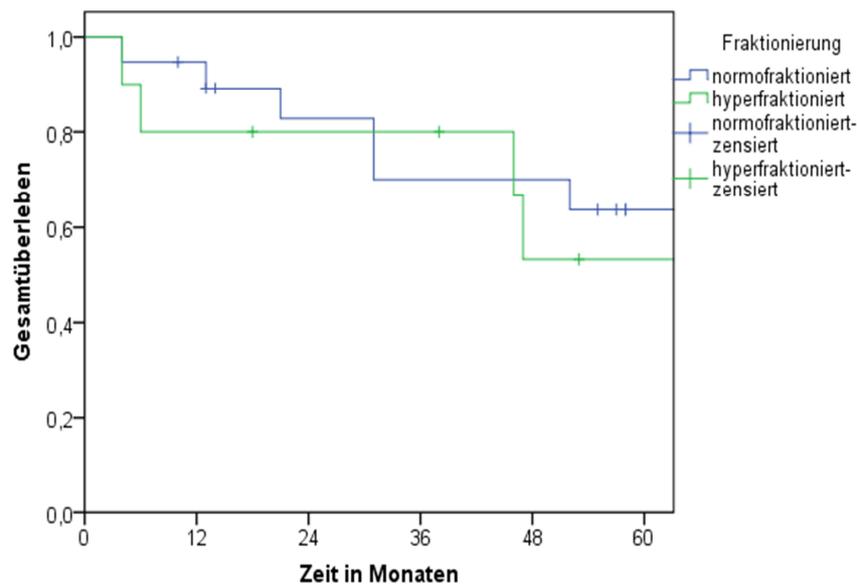


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei einzelnen Fraktionierungen, $p=0,639$.

Es ergab sich nach 5 Jahren ein Gesamtüberleben bei der Normofraktionierung von 63,7% und bei der akzelerierten Hyperfraktionierung von 53,3%.

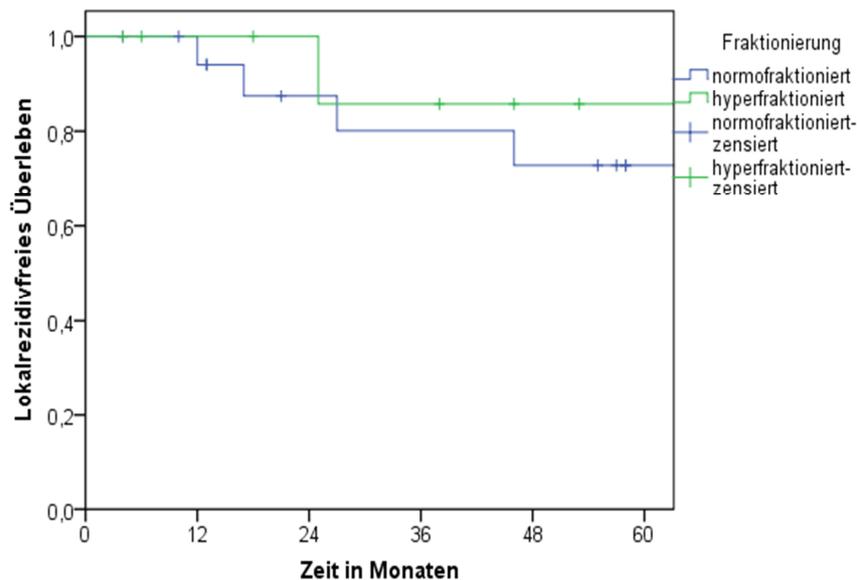


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve zum lokalrezidivfreien Überleben bei einzelnen Fraktionierungen, $p=0,509$.

Nach 60 Monaten waren lokalrezidivfreie Überlebensraten von 72,8% mit Normofraktionierung und 85,7% mit akzelerierter Hyperfraktionierung zu verzeichnen.

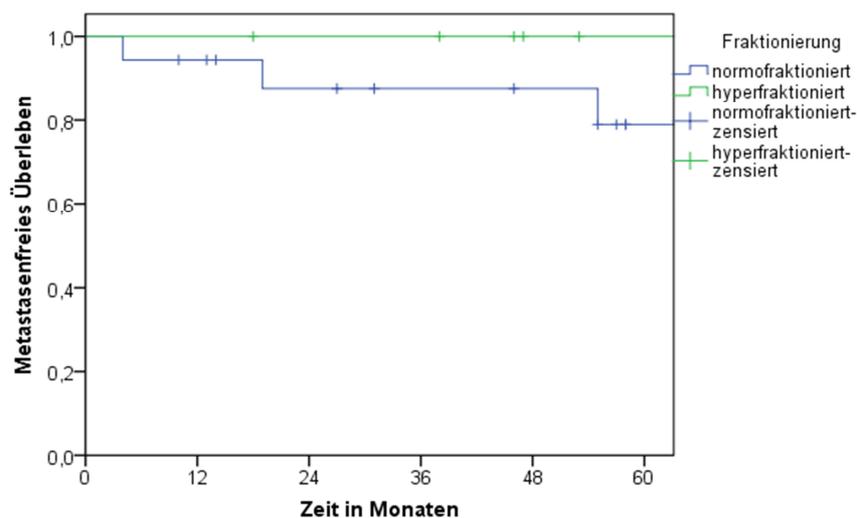


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve zum metastasenfreien Überleben bei einzelnen Fraktionierungen, $p=0,265$. Anmerkung: Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit wurden die Patienten mit primärem M1-Status aus der Überlebensstatistik herausgenommen.

Das metastasenfreie Überleben nach 5 Jahren war bei den mit akzelerierter Hyperfraktionierung Behandelten 100%, bei den Normofraktionierten 78,9%.

Bei der Schätzung des Einflusses der Prognosefaktoren (Alter über 40 Jahre, männliches Geschlecht, T-Stadium ≥ 3 , N-Stadium ≥ 2 , histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom) auf die jeweiligen Überlebenszeiten war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Die Ergebnisse führt Tabelle 12 auf.

Tab. 12: Cox-Regressionsmodell – Fraktionierung.

Prognosefaktoren	p-Werte		hazard ratio	Konfidenzintervall 95% der hazard ratio
Alter über 40	Gesamtüberleben	p=0,571	0,667	0,164–2,713
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,994	0,991	0,107–9,143
	metastasenfreies Überleben	p=0,664	0,677	0,116–3,943
männliches Geschlecht	Gesamtüberleben	p=0,286	0,034	0,000–16,662
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,534	0,038	0,000–1140,497
	metastasenfreies Überleben	p=0,474	0,037	0,000–311,334
T-Stadium ≥ 3	Gesamtüberleben	p=0,865	0,898	0,259–3,117
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,451	2,484	0,233–26,485
	metastasenfreies Überleben	p=0,200	0,310	0,051–1,863
N-Stadium ≥ 2	Gesamtüberleben	p=0,351	0,468	0,095–2,305
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,836	0,778	0,072–8,396
	metastasenfreies Überleben	p=0,405	0,028	0,000–127,402
Plattenepithelkarzinom	Gesamtüberleben	p=0,497	1,553	0,436–5,533
	lokalrezidivfreies Überleben	p=0,851	1,193	0,189–7,522
	metastasenfreies Überleben	p=0,666	0,679	0,117–3,934

4.3.3 Chemotherapie

Die folgende Tabelle 13 gibt Auskunft darüber, wie viele Patienten am Ende der Nachbeobachtungszeit am Leben waren bzw. wie viele unter welchen Umständen verstorben sind.

Tab. 13: Patientenstatus am Ende der Nachbeobachtungszeit aufgeschlüsselt nach Chemotherapiegabe.

	keine Chemotherapie n=3	adjuvante Chemotherapie n=6	simultane Chemotherapie n=20
Lebt			
mit Ereignis	0	2	0
ohne Ereignis	1	2	11
Verstorben			
Lokalrezidiv	1	1	3
Fernmetastasen	0	1	4
andere Ursache	1	0	2

Nur in der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie lebten 2/6 Patienten (33%) mit Ereignis, alle anderen Überlebenden wiesen keines auf.

In der Gruppe ohne Chemotherapie sind jeweils 1/3 Patienten (33%) an einem Rezidiv bzw. anderer Ursache verstorben, bei der adjuvanten Chemotherapie jeweils 1/6 Patienten (17%) an einem Rezidiv bzw. Fernmetastasen. Es erlagen bei den simultan Behandelten 3/20 Patienten (15%) einem Lokalrezidiv, 2/20 (10%) anderen Ursachen und 4/10 (40%) Fernmetastasen.

Überlebensstatus ohne Chemotherapie

Ein Patient entwickelte zwei Jahre nach Erstdiagnose ein Lokalrezidiv, an welchem er schließlich verstarb. Ein Patient verstarb an einem Zweitumor in der Lunge.

Überlebensstatus adjuvante Chemotherapie

Jeweils ein Patient ist an einem Rezidiv bzw. Fernmetastasen verstorben. Ein Patient lebt mit Rezidiv, ein anderer mit Fernmetastasen.

Überlebensstatus simultane Radiochemotherapie

Zwei Patienten entwickelten im Laufe der Nachbeobachtungszeit Zweitumore, jeweils in der Lunge mit zusätzlichen Knochenmetastasen und in der Blase. Drei weitere erkrankten an abdominalen, zerebralen bzw. pulmonalen Metastasen. Drei Patienten sind an einem Lokalrezidiv verstorben, zwei weitere an anderen Ursachen. Vier erlagen Fernmetastasen.

Aufgrund der stark differierenden Gruppengrößen und der unterschiedlichen Schemata wurde auf einen statistischen Gruppenvergleich verzichtet. Dennoch wurden die Überlebenszeiten für die größte Gruppe, die Patienten mit simultaner Radiochemotherapie, berechnet. Nach 5 Jahren betrug das lokalrezidivfreie 86,2%, das metasetasenfreie 79,3% und Gesamtüberleben 61,8%.

4.4 Akute Nebenwirkungen

4.4.1 Radiotherapietechnik

Die folgende Tabelle 14 listet die Häufigkeiten der jeweiligen Grade von Mukositis und Erythem im Vergleich der Bestrahlungstechniken auf.

Tab. 14: Anzahl der akuten Nebenwirkungen – Radiotherapietechnik.

	2D-RT n=10	3D-kRT n=10	IMRT n=9	p-Werte	
Mukositis					
geringgradig Grad 1–2	1	1	4	2D-RT vs. 3D-kRT	p=1
schwergradig Grad 3–4	8	9	4	2D-RT vs. IMRT	p=0,131
keine Angabe	1	0	1	3D-kRT vs. IMRT	p=0,118
Erythem					
geringgradig Grad 1–2	8	6	5	2D-RT vs. 3D-kRT	p=0,576
schwergradig Grad 3–4	1	3	3	2D-RT vs. IMRT	p=0,294
keine Angabe	1	1	1	3D-kRT vs. IMRT	p=1

Bei der Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede in den Tabellen 14, 15 und 18 wurden nur die Krankheitsverläufe in die statistische Berechnung eingeschlossen, die eindeutige Angaben zur Graduierung aufwiesen.

Die Mukositis trat im Gegensatz zum Erythem häufiger höhergradig auf. Im Vergleich der Techniken untereinander waren keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei der Ausprägung der Mukositis und des Erythems zu verzeichnen.

2D-RT

Von den akuten Nebenwirkungen rückt die Mukositis in den Vordergrund. 8/10 Patienten (80%) bildeten Grad 3 aus. Das Erythem trat bei 3/10 Patienten (30%) mit Grad 3 auf. 1/10 Patienten (10%) musste aufgrund einer Infektion auf den Boost verzichten.

3D-kRT

Bei den akuten Nebenwirkungen war auch hier am ausgeprägtesten die Mukositis zu verzeichnen. Bei 9/10 Patienten (90%) bildete sich eine Schädigung der Schleimhaut 3. Grades aus. 1/10 Patienten (10%) erlitt eine Pharyngitis dritten Grades, 2/10 Patienten (20%) ein Erythem 3., 1/10 Patienten (10%) 4. Grades. 1/10 Patienten (10%) litt unter einer Otitis externa Grad 3–4. 1/10 Patienten (10%) entwickelte unter der kombinierten Radiochemotherapie eine Panzytopenie, die vier Transfusionen und eine antibiotische Behandlung notwendig machte. Aufgrund niedriger Hämoglobinwerte erhielt 1/10 Patienten (10%) Erythropoetin, ein anderer Transfusionen.

IMRT

2/9 Patienten (22%) erhielten aufgrund einer Mukositis Grad 3 eine antibiotische Behandlung. 2/9 Patienten (22%) erlitten eine Schleimhautentzündung desselben Grades. 1/9 Patienten (11%) bildete eine höhergradige Pharyngitis aus, 3/9 Patienten (33%) ausgeprägte Erytheme im Bereich des Bestrahlungsgebiets.

4.4.2 Fraktionierung

Die folgende Tabelle 15 listet die Häufigkeiten der akuten Nebenwirkungen Mukositis und Erythem im Vergleich der Fraktionierungsschemata auf.

Tab. 15: Anzahl der akuten Nebenwirkungen – Fraktionierung.

	Normofraktionierte RT n=19	Akz.-hyperfraktionierte RT n=10	p-Werte
Mukositis			
geringgradig Grad 1–2	5	1	normo. vs. akz.-hyper. p=0,336
schwergradig Grad 3–4	12	9	
keine Angabe	2	0	
Erythem			
geringgradig Grad 1–2	12	7	normo. vs. akz.-hyper. p=1
schwergradig Grad 3–4	4	3	
keine Angabe	3	0	

normo.= normofraktioniert, akz.-hyper.= akzeleriert-hyperfraktioniert

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Fraktionierungsschemata.

Normofraktionierung

Das Erythem und die Mukositis spielten bei den akuten Nebenwirkungen die vordergründige Rolle. 12/19 Patienten (63%) entwickelten eine Mukositis, 4/19 Patienten (21%) Erytheme und 2/19 Patienten (11%) eine Pharyngitis jeweils 3. Grades. Bei 1/19 Patienten (5%) wurde auf den Boost aufgrund einer Infektion verzichtet, was auch die Anlage einer Nasensonde begründete. 3/19 Patienten (16%) wurden aufgrund einer Schleimhautinfektion 2.–3. Grades antibiotisch behandelt.

Akzelerierte Hyperfraktionierung

9/10 Patienten (90%) entwickelten eine Mukositis 3. Grades. Bei 3/10 Patienten (30%) traten Erytheme von Grad 3 und höher auf. 1/10 Patienten (10%) entwickelte unter der kombinierten Radiochemotherapie eine Panzytopenie, die vier Transfusionen und die antibiotische Behandlung notwendig machte. Bei 1/10 Patienten (10%) wurde aufgrund eines zu geringen Hämoglobinwertes Erythropoetin verabreicht. 1/10 Patienten (10%) entwickelte eine Otitis externa Grad 3–4.

4.4.3 Chemotherapie

Die folgende Tabelle 16 listet die Häufigkeiten der akuten Nebenwirkungen Mukositis und Erythem im Vergleich der Chemotherapieschemata auf.

Tab. 16: Anzahl der akuten Nebenwirkungen – Chemotherapie.

	keine Chemo- therapie n=3	adjuvante Chemo- therapie n=6	simultane Chemo- therapie n=20
Mukositis			
geringgradig Grad 1–2	1	3	2
schwergradig Grad 3–4	2	3	16
keine Angabe	0	0	2
Erythem			
geringgradig Grad 1–2	2	3	14
schwergradig Grad 3–4	0	3	4
keine Angabe	1	0	2

Aufgrund der stark differierenden Gruppengrößen und der unterschiedlichen Schemata wurde auf einen statistischen Gruppenvergleich verzichtet.

Keine Chemotherapie

2/3 Patienten (66%) entwickelten eine Mukositis Grad 3, ansonsten waren nur geringgradige akute Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Adjuvante Chemotherapie

Bei den akuten Nebenwirkungen waren jeweils bei 3/6 Patienten (50%) Grad 3-Ausprägungen von Mukositis und Erythem nachweisbar.

Simultane Radiochemotherapie

1/20 Patienten (5%) entwickelte unter der kombinierten Therapie eine Panzytopenie, die vier Transfusionen und eine antibiotische Behandlung notwendig machte. 1/20 Patienten (5%) wurde aufgrund eines zu geringen Hämoglobinwertes Erythropoetin gegeben, einem anderen Transfusionen. 3/20 Patienten (15%) mit Mukositis Grad 3 erhielten eine antibiotische Therapie. 16/20 Patienten (80%) entwickelten insgesamt eine Mukositis Grad 3, 2/20 Patienten (10%) eine Pharyngitis, 4/20 (20%) Erytheme und 1/20 (5%) eine Otitis externa gleichen oder höheren Grades. Zudem musste aufgrund einer Infektion bei 1/20 Patienten (5%) auf den Boost verzichtet werden.

4.5 Chronische Folgen

4.5.1 Radiotherapietechnik

Die Tabelle 17 listet die Anzahl der an Xerostomie Erkrankten in unterschiedlicher Graduierung und entsprechend den Radiotherapietechniken auf.

Tab. 17: Anzahl der an Xerostomie Erkrankten – Radiotherapietechnik.

	2D-RT n=10	3D-kRT n=10	IMRT n=9
Xerostomie			
geringgradig Grad 1–2	3	9	5
schwergradig Grad 3–4	1	0	1
vorhanden	5	0	3
keine Angabe	1	1	0

2D-RT

Nennenswert bei den späten Nebenwirkungen war bei 1/10 Patienten (10%) eine Xerostomie 3. Grades. Nebenwirkungen wie Dysphagie, Fibrose, Kiefernklemme, Hypogeusie traten wenn nur leichtgradig auf.

3D-kRT

Bei den späten Nebenwirkungen wies jeweils 1/10 Patienten (10%) eine Dysphagie, eine Kiefernklemme und Hypogeusie 3. Grades auf. Auch Tinnitus, Anosmie und Schwerhörigkeit bildeten sich bei jeweils 1/10 Patienten (10%) aus. Fibrosen, Xerostomie und Lymphödem waren nur in niedrigen Graden nachweisbar.

IMRT

1/9 Patienten (11%) wiesen eine schwergradige Xerostomie auf. Nebenwirkungen wie Lymphödem, Dysphagie, Fibrose, Kiefernklammer, Hypogeusie traten wenn nur leichtgradig auf.

Bei keinem Patienten entwickelte sich eine Osteoradionekrose.

4.5.2 Fraktionierung

Tabelle 18 listet die Anzahl der an Xerostomie Erkrankten in unterschiedlicher Graduierung und entsprechend den Fraktionierungsschemata auf.

Tab. 18: Anzahl der an Xerostomie Erkrankten – Fraktionierung.

	normofraktionierte RT n=19	akz.-hyperfraktionierte RT n=10
Xerostomie		
geringgradig Grad 1–2	10	7
schwergradig Grad 3–4	1	1
vorhanden	6	1
keine Angabe	2	1

Normofraktionierung

Es war 1/19 Patienten (5%) mit hochgradiger Xerostomie zu verzeichnen. Tinnitus, Schwerhörigkeit und Anosmie waren ohne Einteilung der Schweregrade nachzuweisen. Lymphödem, Dysphagie, Fibrose, Kiefernklammer, Hypogeusie traten höchstens geringgradig auf.

Akzelerierte Hyperfraktionierung

Bei jeweils 1/10 Patienten (10%) traten Xerostomie, Kiefernklammer, Hypogeusie bzw. Dysphagie in Grad 3-Ausprägung, alle anderen späten Nebenwirkungen höchstens geringgradig auf.

4.5.3 Chemotherapie

Tabelle 19 listet die Anzahl der an Xerostomie Erkrankten in unterschiedlicher Graduierung und entsprechend der Chemotherapieanwendung auf.

Tab. 19: Anzahl der an Xerostomie Erkrankten gelistet nach Chemotherapie.

	keine Chemo- therapie n=3	adjuvante Chemo- therapie n=6	simultane Chemo- therapie n=20
Xerostomie			
geringgradig Grad 1–2	2	2	13
schwergradig Grad 3–4	0	1	1
vorhanden	1	3	3
keine Angabe	0	0	3

Keine Chemotherapie

Es war kein Patient mit einer schwergradigen chronischen Nebenwirkung zu verzeichnen.

Adjuvante Chemotherapie

Unter den Patienten mit adjuvanter Chemotherapie gab es 1/6 Patienten (16%) mit einer Xerostomie Grad 4. Weitere späte Nebenwirkungen waren nicht schwergradig ausgeprägt.

Simultane Chemotherapie

Bei den späten Nebenwirkungen war 1/20 Patienten (5%) mit einer Xerostomie 3. Grades zu verzeichnen. Es traten zudem bei je einem Patienten Dysphagie, Kiefernklammer und Hypogeu- sie 3. Grades (5%) auf. Lymphödeme, Fibrosen, Tinnitus, Schwerhörigkeit und Anosmie waren wie in den anderen Gruppen, wenn überhaupt, nur geringgradig ausgeprägt.

4.6 Dosisbelastung der Risikoorgane der Radiotherapietechniken

Die mittleren Strahlendosen der Risikoorgane sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tab. 20: Strahlendosen der Risikoorgane nach Radiotherapietechnik aufgelistet.

Risi- koor- gan	2D-RT n=10 mittlere, minimale und maximale Dosis in Gy	3D-kRT n=10 mittlere, mini- male und ma- ximale Dosis in Gy	IMRT n=9 mittlere, mini- male und ma- ximale Dosis in Gy	p-Werte
Paro- tis links	68 (58–72)	70 (63–73)	44 (19–65)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,139 2D-RT vs. IMRT p=0,003 3D-kRT vs. IMRT p=0,001
Paro- tis rechts	68 (61–72)	69 (63–75)	45 (27–68)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,474 2D-RT vs. IMRT p=0,000 3D-kRT vs. IMRT p=0,000
Seh- nerv links	26 (5–60)	40 (5–68)	8 (1–41)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,151 2D-RT vs. IMRT p=0,064 3D-kRT vs. IMRT p=0,004
Seh- nerv rechts	26 (5–60)	39 (5–67)	6 (1–32)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,148 2D-RT vs. IMRT p=0,039 3D-kRT vs. IMRT p=0,002
Unter- kiefer links	58 (11–72)	71 (62–77)	53 (31–68)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,044 2D-RT vs. IMRT p=0,481 3D-kRT vs. IMRT p=0,000
Unter- kiefer rechts	62 (33–72)	71 (62–76)	59 (49–64)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,037 2D-RT vs. IMRT p=0,621 3D-kRT vs. IMRT p=0,000
Hals- mark	42 (38–46)	43 (39–50)	28 (25–25)	2D-RT vs. 3D-kRT p=0,502 2D-RT vs. IMRT p=0,000 3D-kRT vs. IMRT p=0,000

Wurden die Mittelwerte der Strahlendosen der einzelnen Risikoorgane, wie Parotiden, Sehnerv, Unterkiefer im Bereich der Kiefergelenke und Halsmark betrachtet, fielen insbesondere zu Gunsten der IMRT statistisch signifikante Unterschiede auf. So schnitt die IMRT regelhaft bes-

ser gegenüber der 3D-kRT ab (Parotis links $p=0,001$, Parotis rechts $p=0,000$, Sehnerv links $p=0,004$, Sehnerv rechts $p=0,002$, Unterkiefer links $p=0,000$, Unterkiefer rechts $p=0,000$, Halsmark $p=0,000$). Ebenso traf dies gegenüber der 2D-RT bei den Parotiden (links $p=0,003$, rechts $p=0,000$), dem rechten Sehnerv ($p=0,039$) und dem Halsmark ($p=0,000$) zu. Aber auch die 2D-RT schnitt beim Unterkiefer besser als die 3D-kRT ab (links $p=0,044$, rechts $p=0,037$).

Aufgrund der unterschiedlichen Auswirkungen bestimmter Strahlendosen in den jeweiligen Risikoorganen wurden zudem die Belastungen dieser Organe anhand der Toleranzdosen erfasst, welche in Tabelle 21 aufgelistet sind.

Tab. 21: Darstellung der Belastung der Risikoorgane anhand der Toleranzwerte – Radiotherapietechnik.

Risikoorgan	2D-RT n=10	3D-kRT n=10	IMRT n=9
Parotis links			
< TD5/5 (32 Gy)	0	0	4
TD5/5–50/5	0	0	0
> TD50/5 (46 Gy)	10	10	5
Parotis rechts			
< TD5/5 (32 Gy)	0	0	2
TD5/5–50/5	0	0	3
> TD50/5 (46 Gy)	10	10	4
Sehnerv links			
< TD5/5 (50 Gy)	9	7	7
TD5/5–50/5	1	1	0
> TD50/5 (65 Gy)	0	2	0
Sehnerv rechts			
< TD5/5 (50 Gy)	9	7	7
TD5/5–50/5	1	2	0
> TD50/5 (65 Gy)	0	1	0
Unterkiefer links (I)			
< TD5/5 (60 Gy)	3	0	6
TD5/5–50/5	5	6	3
> TD50/5 (72 Gy)	2	4	0
Unterkiefer rechts (VI)			
< TD5/5 (60 Gy)	2	0	3
TD5/5–50/5	6	4	4
> TD50/5 (72 Gy)	2	6	0
Halsmark			
< TD5/5 (47 Gy)	10	8	9
TD5/5–50/5	0	2	0
> TD50/5 (70 Gy)	0	0	0

Anmerkung: Aus den Bestrahlungsplandokumenten von zwei Patienten, die mit IMRT behandelt wurden, konnte nur ein Wert zum linken Unterkiefer (I) und keiner zu den Sehnerven entnommen werden, wodurch sich die entsprechende Anzahl auf insgesamt sieben verringerte.

In der Tabelle zu den Toleranzdosen konnten unterschiedlich starke Belastungen der einzelnen Risikoorgane abgelesen werden. Dabei entsprach der TD5/5- bzw. TD50/5-Wert der Toleranzdosis, bei welcher 5% bzw. 50% der Behandelten innerhalb von 5 Jahren Nebenwirkungen entwickeln.

Das Halsmark war ein primär zu schonendes Organ. Bei 2D-, 3D- und IMRT-Technik wurden jeweils Dosismaxima von ca. 40–45 Gy zugelassen. Konnte dieser Höchstwert nicht unterschritten werden, dann mussten Kompromisse am Zielvolumen oder an der Dosisverschreibung vorgenommen werden. Nur mit der IMRT konnten weit tiefere Dosiswerte erreicht werden und trotzdem gelang eine sehr gute Zielvolumenauslastung. Die Strahlenbelastung der Parotiden lag jedoch bei der konventionellen und konformalen Therapie oberhalb des TD50/5-Wertes (46 Gy), ab welchem bei 50% der Patienten nach 5 Jahren mit Xerostomie zu rechnen ist. Mit der IMRT lagen vier Patienten unter dem TD5/5-Wert (32 Gy), bei dem bei 5% der Patienten nach 5 Jahren Xerostomie erwartet wird.

Der Schutz der Sehnerven konnte bei allen Techniken größtenteils gewährleistet werden. Sowohl bei der 2D-RT als auch der IMRT traten keine Organbelastungen oberhalb des TD50/5-Werts (65 Gy) auf, bei der 3D-kRT jedoch zweimalig im Bereich des rechten Sehnerven und einmalig im Bereich des linken.

Alle Techniken konnten die vorderen Teile des Unterkiefers (Region III und IV) gut aussparen. Die Anteile nahe des Kieferwinkels (Regionen I und VI) wiesen größere Unterschiede auf. So lagen die Dosen in diesem Bereich bei der 2D-RT vorwiegend im Bereich von 60–72 Gy (TD5/5-TD50/5). Wenige Patienten wiesen Werte darunter bzw. darüber auf. Ähnlich war es bei der 3D-kRT, bei welcher jedoch die Organbelastung von mehr Patienten über dem TD50/5-Wert (72 Gy) lag. Die Organbelastungen der IMRT-Behandelten lagen zumeist unter dem TD5/5-Wert (60 Gy), aber auch vereinzelt im Bereich von 60–72 Gy. Werte darüber wurden nicht entdeckt.

5 Diskussion

5.1 Aufgabenstellung der Arbeit und Patientenauswahl

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden exemplarisch 29 Patienten aus zwei Einrichtungen Mitteldeutschlands zur Veranschaulichung der Weiterentwicklung der Radiotherapie am Beispiel der Therapie des Nasopharynxkarzinoms untersucht, die im Zeitraum 1991 bis 2008 behandelt wurden. Hierbei wurden im Verlauf die konventionelle 2D-Technik, die konformale 3D-Technik und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie eingesetzt. Zudem kamen unterschiedliche Schemata an Chemotherapie und Fraktionierung zum Einsatz. Das Interesse galt der Überlebenswahrscheinlichkeit, dem Auftreten von akuten und späten Nebenwirkungen sowie der Dosisverteilung.

Der Großteil der Studien über das Nasopharynxkarzinom kommt aus Südostasien, wo die Inzidenz dieser Erkrankung am höchsten ist. In Deutschland gibt es nur wenige Studien über das Auftreten und Outcome dieser Tumorentität aufgrund der geringen Fallzahl. Gleichzeitig ist ein hohes Maß an technischer und damit verbundener therapeutischer Weiterentwicklung in den westlichen Ländern zu verzeichnen.

5.2 Zentrale Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms

Das Nasopharynxkarzinom wird aufgrund der unspezifischen Symptome meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Damit liegt bereits ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive, die mit dem T-Stadium korrelieren, und Fernmetastasen, die vom N-Stadium abhängen, vor (Chen et al., 2006). Aufgrund der schädelbasinaren Lage mit gleichzeitigem Befall der Halslymphknoten ist die Radiotherapie, ab Stadium III gemeinsam mit Chemotherapie, die kurative Behandlungsmethode. Die Operation hat durch die häufig submuköse Ausbreitung, die immer schwer einzuschätzen ist, den Nachteil einer nicht vollständigen Tumorresektion. Bei Belassen von Tumorzellen würde dies eher ein Lokalrezidiv provozieren (Jakob et al., 2012). Daher ist eher die Probeexzision zu erwägen. Eine chirurgische Option liegt in der Salvage-Neck-Dissection bei persistierenden Lymphknotenschwellungen nach erfolgter Radio- bzw. Radiochemotherapie (Budach und Böhmer, 2003; Grabenbauer et al., 2006; Spratt und Lee, 2012).

Das Nasopharynxkarzinom ist selbst sehr radiosensitiv, aber unglücklicherweise auch von vielen strahlenempfindlichen Organen umgeben. Dies stellt eine besondere Herausforderung an die Bestrahlung dar, da die Risikostrukturen in das Zielvolumen selbst eingebettet sein können. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer möglichst konformen, also an den Tumor selbst eng angepassten Bestrahlung mit genauer Definition der Zielvolumina und der Risikoorgane, welche

erst mit der Weiterentwicklung der Computer- und Beschleunigertechnik nach und nach ermöglicht wurde (Sack, 2003).

Zunehmend bessere Überlebenszeiten führen prinzipiell wiederum zur Auseinandersetzung mit den Spätfolgen der Therapie (Thilman et al., 2006; Tribius et al., 2010). So bewegt sich das Für und Wider bezüglich einer Behandlung mit ionisierenden Strahlen auf einem schmalen Grad.

5.3 Überleben

5.3.1 Radiotherapietechnik

In der Literatur werden bei alleiniger Strahlentherapie für T1- und T2-Tumore lokale Kontrollraten von 85–100%, für T3- und T4-Tumore von 40–67% angegeben (Thönnessen, 2006). Nach 10 Jahren beträgt die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nur noch 34% über alle Stadien (T1–2 40%, T3 30%, T4 10%) (Thönnessen, 2006). Die lokoregionale Kontrolle bzw. das Gesamtüberleben in der vorliegenden Erhebung betragen nach 5 Jahren insgesamt 76,9% bzw. 60,8%, aufgeteilt nach T-Stadien bei T1 57,1% bzw. 50,8%, T2 jeweils 87,5%, T3 100% bzw. 41,7%, T4 80% bzw. 62,5%. Bei den sehr unterschiedlichen Überlebenszeiten wurde der Einfluss der geringen Fallzahlen deutlich sichtbar. Zudem umfasste die vorliegende Auswertung sehr verschiedene Therapien mit unterschiedlichen Radiotherapietechniken, Fraktionierungs- und Chemotherapieschemata. Dies begrenzte den Vergleich mit der Literatur.

In der vorliegenden Arbeit betrug die lokoregionale Kontrolle, das metastasenfrem bzw. das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei der konventionellen 2D-Technik 85,7%, 87,5% bzw. 50%, wobei vorwiegend fortgeschrittene Stadien vorlagen. Im Vergleich zu Chu et al., 1984 waren die Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben und der lokoregionalen Kontrolle besser, in der Kontrolle der Fernmetastasen ähnlich.

Tabelle 22 gibt einen Überblick über das Gesamt-, lokalrezidiv- und metastasenfrem Überleben bei konventionell behandelten Patienten mit zum Teil kombinierter Strahlenchemotherapie.

Tab. 22: Überblick über die Überlebenszeiten bei der konventionellen Radiotherapie, teilweise in Kombination mit Chemotherapie.

Autor	Zeit- raum	Klassifi- kation	Gesamt- überleben	lokalrezidiv- freies Überleben	Metastasen- freies Überleben	kombinierte Chemo- therapie
Lee et al., 1992	1976– 1985	Ho	10 Jahre 43%	10 Jahre 61%	10 Jahre 59%	teilweise
Chen et al., 1989	1969– 1976	Changsha	10 Jahre Stadium III 28% Stadium IV 19%	k. A.	k. A.	keine
Zhang et al., 1989	1974	Changsha	10 Jahre Stadium III 27% Stadium IV 15%	10 Jahre 65% (NPC u./o. zervikale LK)	k. A.	teilweise
Chu et al., 1984	1955– 1980	AJCC	5 Jahre 36%	5 Jahre 60%	5 Jahre 82%	keine
Eigene Arbeit (alle Techni- ken)	1991– 2008	UICC 1997 und 2010	5 Jahre Stadium III 65% Stadium IV 42%	5 Jahre Stadium III 75% Stadium IV 69%	5 Jahre Stadium III 80%, Stadium IV 78%	simultan, adjuvant
Eigene Arbeit (nur kon- ventionell)	1991– 1998	UICC 1997	5 Jahre 50%	5 Jahre 85,7%	5 Jahre 87,5%	simultan

k. A.= keine Angabe, NPC= Nasopharynx, u./o.= und/oder, LK= Lymphknoten

Für die 3D-konformale Radiotherapie ergaben sich hierbei Werte für die lokoregionale Kontrolle, das metastasenfremes Überleben bzw. das Gesamtüberleben von 77,8%, 100% bzw. 76,2% nach 5 Jahren. Wolden et al. berichteten von 77% bei der lokalen Kontrolle und 58% beim Gesamtüberleben innerhalb von 5 Jahren (Wolden et al., 2001a). Damit fiel in der vorliegenden Auswertung das Gesamtüberleben besser aus.

Colaco et al. konnten zeigen, dass eine sogenannte Dosisescalation, die mit der IMRT möglich ist, wichtig für das progressions- und fernmetastasenfreie Überleben sei (Colaco et al., 2013). Mit dieser Vorgehensweise konnten lokoregionale Kontrollraten mit der IMRT von 91–100% bei T1 und T2, 83% bei T3 und T4 und ein Gesamtüberleben von 83% innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung über alle Stadien erreicht werden (Wolden et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit wurden bei Einsatz der IMRT lokoregionale Kontrollraten von 87,5% bei ausschließlich fortgeschrittenen Stadien und ein etwas schlechteres Gesamtüberleben mit ca. 70% nach drei Jahren erreicht. Nach 5 Jahren lagen das lokalrezidivfreie, metastasenfremes und Gesamtüberleben bei 65,6%, 53,3% und 52,5%.

Im Vergleich der Techniken untereinander zeigte sich weder beim lokalrezidivfreien, fernmetastasenfreien noch Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied ($p=0,692$, $p=0,199$, $p=0,392$ Log-Rank-Test). In der vorliegenden Studie fielen die Ergebnisse für die 2D-RT und 3D-kRT

besser oder ähnlich den Ergebnissen aus der Literatur aus, für die IMRT jedoch sogar etwas schlechter. Möglicherweise lag das an der fehlenden simultanen Chemotherapie bei den IMRT-Patienten.

Hinsichtlich prognostisch wichtiger Faktoren, wie z.B. des Alters, waren die Patienten im vorliegenden Patientengut durchschnittlich um 15–16 Jahre älter als Patienten aus den ausgewerteten Publikationen. Ansonsten waren die erhobenen Prognosefaktoren, wie T- und N-Stadium, Histologie, Alter und Geschlecht, in etwa gleich verteilt.

5.3.2 Fraktionierung

In der vorliegenden Auswertung waren nach 5 Jahren lokalrezidivfreie Überlebensraten von 72,8% bei der Normfraktionierung und 85,7% bei der akzelerierter Hyperfraktionierung zu verzeichnen ($p=0,509$). Das metastasenfreie Überleben nach 5 Jahren betrug bei den Normfraktionierten 78,9% und den mit akzelerierten Hyperfraktionierung Behandelten 100% ($p=0,265$). Es ergab sich ein Gesamtüberleben bei der Normfraktionierung von 63,7% und der akzelerierten Hyperfraktionierung von 53,3% nach 5 Jahren ($p=0,639$). Es fanden sich im Vergleich der Verteilung der Überlebenszeiten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Mit Hilfe einer akzelerierten Bestrahlungsmethode, die eine Verkürzung einer Gesamtbehandlungszeit bei gleicher Enddosierung wie bei einer Normfraktionierung mit 2 Gy auszeichnet, wie z.B. bei einer Hyperfraktionierung allein oder einer zusätzlichen wöchentlichen Fraktion oder mit einer gleichzeitig gegebenen Chemotherapie, soll die biologisch effektive Dosis erhöht sowie die Repopulierung der Tumorzellen gesenkt und damit eine bessere lokale Kontrolle geschaffen werden (Pan et al., 2012; Wang et al., 2008).

Liu et al. 2007 wiesen in ihrer Studie lokalrezidivfreie Raten nach 3 Jahre bei akzelerierter Radiotherapie ohne Chemotherapie und normofraktionierter Radiotherapie mit und ohne Chemotherapie zwischen 61% und 74%, bei der kombinierten Behandlung von akzelerierter Radiotherapie und simultaner Chemotherapie von 92% nach (Liu et al., 2007). Die Arbeitsgruppe um Lin et al. untersuchte die Überlebenszeiten bei hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie. Nach 3 Jahren betrug das lokalrezidivfreie, das fernmetastasenfreie und das Gesamtüberleben 89%, 74% und 74% (Lin et al., 1996). Wolden et al. setzten einen akzelerierten, begleitenden Boost mit simultaner und teils adjuvanter Chemotherapie bei ihrer Studie ein. Nach drei Jahren lag die lokale Kontrolle bei 89%, im Gegensatz zur alleinigen Radiotherapie mit 74% ($p<0,01$), das Gesamtüberleben bei 84% entgegen 71% ($p=0,04$) (Wolden et al, 2001b). In der vorliegenden Arbeit betrug die lokale Kontrolle, das fernmetastasenfreie Überleben und Gesamtüberleben nach 3 bzw. 5 Jahren 85,7% bzw. 85,7%, 100% bzw.

100% und 80% bzw. 53,3% und waren damit ähnlich, zum Teil besser als die Ergebnisse der genannten Untersuchungen.

Im Vergleich der Prognosefaktoren Alter, Geschlecht, T-Stadium, N- Stadium und Histologie in den jeweiligen Gruppen fiel eine annähernde gleiche Verteilung hinsichtlich dieser Parameter auf, bis auf ein häufigeres Auftreten von T4-Tumoren in der Gruppe der Akzeleriert-Hyperfraktionierten, was die Überlebensraten negativ gegenüber der Normofraktionierung beeinflusst haben könnte.

Simultan integrierter Boost

Das aktuell häufig in der Routine angewendete Verfahren zur Behandlung von Nasopharynxkarzinomen ist die IMRT mit simultan integriertem (Field-In-Field)-Boost (SIB). Beim simultan integrierten Boost wird eine „Überdosierung“ (mehr als 2 Gy Einzeldosis) von Volumenanteilen (Primärtumor und befallene Lymphabflussgebiete) im PTV des Boosts beabsichtigt eingesetzt, unter der Bedingung, dass umliegende Risikoorgane nicht zusätzlich belastet werden (Meyer, 2007; Spiotto und Weichselbaum, 2014). Dies macht eine sehr konformale Technik als Grundlage notwendig (Kim et al., 2012). Mit dem SIB wird eine höhere biologische Wirksamkeit und mit dieser in Verbindung stehend eine verbesserte Tumorkontrolle bezweckt. Diese Variante der Fraktionierung wird auch als „dose-painting“ bezeichnet (Meyer, 2007). Die Boostbestrahlung mit der höheren Einzeldosis beginnt zum gleichen Zeitpunkt wie die Bestrahlung des PTV mit der üblichen Einzeldosis. Es wird einmal täglich, fünf Mal die Woche bestrahlt. Damit wird unter der moderaten Hypofraktionierung die Behandlungszeit verkürzt (Wu et al., 2003, Kim et al. 2012). Zudem ist die Erstellung somit eines Bestrahlungsplans nötig, was eine Möglichkeit darstellt, die gesamte Planungszeit zu verkürzen im Vergleich zur zusätzlichen Erstellung eines Boostbestrahlungsplans (Kim et al., 2012; Spiotto und Weichselbaum, 2014).

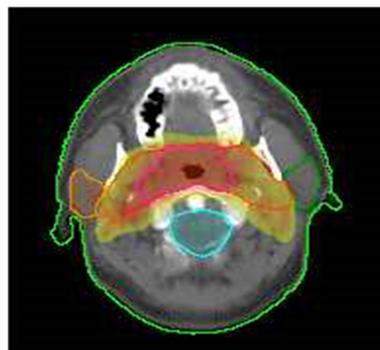


Abb. 25: Zweidimensionale Darstellung eines 2-stufigen simultan integrierten Boosts. Das Tumolvolumen (rosafarbene Fläche) erhält gleichzeitig die Einzeldosis 2,25 Gy und das umgebende Lymphabstromvolumen (gelbe Fläche) 1,7 Gy während einer Fraktion.

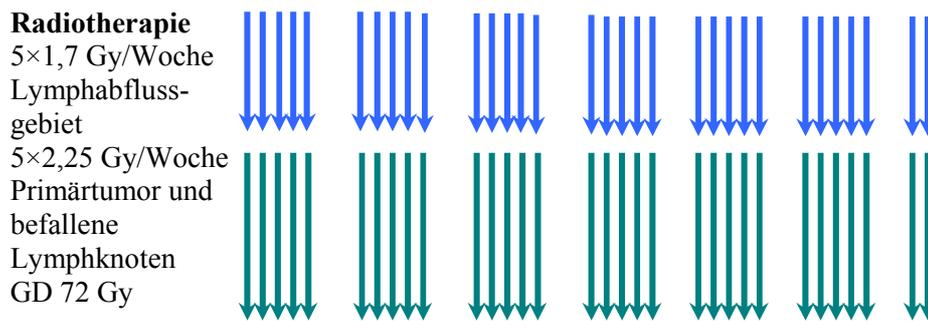


Abb. 26: Beispiel eines Fraktionierungsschemas für einen simultan integrierten Boost aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle (32 Fraktionen). Hierbei werden gleichzeitig dem Lymphabflussgebiet täglich eine ED von 1,7 Gy (hellblauer Pfeil) und dem Bereich des Primärtumors und den befallenen Lymphknoten 2,25 Gy (türkiser Pfeil) zu einer GD von 72 Gy verabreicht.

Kim et al. setzten neben der IMRT mit simultan-integriertem Boost (SIB) auch eine simultane Chemotherapie ein. Nach 5 Jahren betrug die lokoregionale Kontrolle 88%, das metastasenfrie 82% und Gesamtüberleben 82%, was eine deutliche Verbesserung des Überlebens und damit einen Fortschritt gegenüber den älteren, in der Arbeit untersuchten Techniken nahe legt. Die gute lokale Kontrolle ergab sich möglicherweise auch durch die moderate Akzelerierung, da hierdurch die Repopulierung vermindert wurde. Es trat keine signifikant erhöhte Toxizität unter diesem Fraktionierungsschema auf (Kim et al., 2012). Spiotto und Weichselbaum verglichen bei der Behandlung verschiedener Kopf- und Halstumoren 3D-kRT, IMRT mit sequentieller Behandlungsplanung sowie mit simultan-integrierten Boost miteinander (Spiotto und Weichselbaum, 2014). In ihrer Arbeit zeigten sich ähnliche 2-Jahres-Überlebensraten (lokalrezidivfrei, metastasenfrie sowie Gesamtüberleben: 75,7%, 70,3% sowie 68,7%; 59%, 60,4% sowie 54,5%; 70,2%, 71,1% sowie 66,9%) bei potentiell geringeren akuten Nebenwirkungsraten, als bei Kim et al. 2012.

5.3.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie unterstützt durch unterschiedliche Mechanismen die Vernichtung von Tumorzellen, insbesondere bei Chemosensitivität des Nasopharynxkarzinoms, und hat damit Auswirkungen auf das lokoregionale Geschehen und kann selbst bei vermuteter Metastasierung zur Kuration beitragen (Baujat et al., 2006). Sie nimmt einen festen Platz in der Behandlungsstrategie von fortgeschrittenen Karzinomen ein (Baujat et al., 2006). Der Einsatz erfolgt fast ausschließlich als simultane Radiochemotherapie. Hierbei konnte in einer Meta-Analyse von Baujat et al. ein absoluter Überlebensvorteil von 6 Prozentpunkten in 5 Jahren, von 56% auf 62%, beobachtet werden (Baujat et al., 2006). Bei Al-Sarraf et al. (1998), deren Ergebnisse aus den USA stammen, betrug das Gesamtüberleben 47% bei alleiniger Strahlentherapie gegenüber 78% bei Kombinationstherapie nach drei Jahren. Zum Einsatz kamen Cisplatin 100 mg/m² an den Tagen

1, 22 und 43 der Strahlenbehandlung sowie adjuvant 80 mg/m² Cisplatin und 1000 mg/m² 5-FU in drei Zyklen im Abstand von vier Wochen. Die Gesamtdosis betrug 70 Gy (Al-Sarraf et al., 1998). Inwieweit die drei adjuvanten Zyklen Chemotherapie einen Überlebensvorteil erbrachten, bleibt fraglich (Chan et al., 2010). Lee et al. (2005) untersuchten ebenso die Auswirkungen des Einsatzes von Cisplatin in simultanen und adjuvanten Schemata an Einrichtungen in Hong Kong. Das Chemotherapieschema war dasselbe wie bei Al-Sarraf et al. Zu 50% kamen die konformale und intensitätsmodulierte Strahlentherapie zum Einsatz. Zudem lagen andere Histologien vor (Lee et al.: nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom und undifferenziertes Karzinom gegenüber Al-Sarraf et al.: zusätzlich verhornendes PE-CA). Lee et al. konnten keinen Unterschied im Gesamtüberleben bei Werten von 78% in beiden Untersuchungsarmen nachweisen. Dabei war zu beachten, dass die Überlebensraten bei Lee et al. im Radiotherapiearm gut, bei Al-Sarraf et al. eher schlecht ausfielen (Lee et al., 2005).

Die alleinige adjuvante bzw. neoadjuvante Variation der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms konnte bisher keine Überlebensvorteile erbringen (Schmoll et al., 2006; Spratt und Lee, 2012).

Aufgrund der stark differierenden Gruppengrößen wurde in der vorliegenden Arbeit auf einen Gruppenvergleich verzichtet. Dennoch wurden die Überlebenszeiten für die größte Gruppe, die Patienten mit simultaner Radiochemotherapie, berechnet. Nach 5 Jahren betrug das lokalrezidivfreie 86,2%, das metasentassenfreie 79,3% und Gesamtüberleben 61,8%. Im Vergleich zu Ergebnissen der Literatur wies das Gesamtüberleben in der hiesigen Arbeit ähnlich gute Ergebnisse auf, trotz der Heterogenität der Gruppe und dem Einsatz von unterschiedlichen Chemotherapieschemata.

5.4 Verringerung strahlenbedingter Nebenwirkungen

5.4.1 Radiotherapietechnik

Akute Nebenwirkungen

Eine höhergradige Mukositis (Grad 3) trat bei der 2D-RT zu 80% (8/10 Patienten), bei der 3D-kRT zu 90% (9/10 Patienten) und im Gegensatz dazu bei der IMRT nur bei 56% (4/9 Patienten) auf (2D-RT vs. 3D-kRT p=0,589, 2D-RT vs. IMRT p=0,349, 3D-kRT vs. IMRT p=0,180). Das verringerte Auftreten der Mukositis bei der IMRT wies aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz auf. Ein Erythem dritten und vierten Grades trat bei der 2D-RT bei 10% (1/10 Patienten), bei der 3D-kRT (3/10 Patienten) und bei der IMRT (3/9 Patienten) jeweils bei 30% der Patienten auf (2D-RT vs. 3D-kRT p=0,518, 2D-RT vs. IMRT p=0,623, 3D-kRT vs.

IMRT $p=0,783$). So ergaben sich bei beiden akuten Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich der Techniken.

Bei der IMRT wird gewöhnlich ein größerer Volumenanteil der Mukosa und Dermis mit niedriger, aber klinisch relevanter Dosis, jedoch ein geringerer Anteil im Hochdosisbereich im Vergleich zu den beiden anderen Techniken bestrahlt (Sanguineti et al., 2006). Dies könnte erklären, dass sich bei der hochgradigen Ausprägung akuter Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich der Techniken ergeben hatten.

Chronische Nebenwirkungen

Die Patienten wurden regelhaft klinisch bis 5 Jahre nach Abschluss der Radiotherapie nachgesorgt. Chronische Strahlenfolgen werden meist vom Patienten als langsame Funktionsverschlechterung eines Organes beschrieben. In den Krankenakten wurden keine Hinweise auf eine Verschlechterung des Sehens, zentralnervöse Ausfälle oder das Auftreten höhergradiger Kiefernekrosen gefunden. Die schwerste berichtete Nebenwirkung war eine Kieferklemme dritten Grades, die bei einem mit der 3D-kRT behandelten Patienten auftrat.

Auch wenn im Durchschnitt die Parotiden unter IMRT besser geschont worden, konnte eine statistische Signifikanz im Vergleich zu den anderen Techniken hinsichtlich des Auftretens einer Mundtrockenheit (2D-RT vs. 3D-kRT $p=0,090$, 2D-RT vs. IMRT $p=0,462$, 3D-kRT vs. IMRT $p=0,161$) nicht nachgewiesen werden. Patienten mit einer 3D-kRT wiesen keine Xerostomie dritten oder vierten Grades (0%) auf, die mit 2D-RT bei 1/10 Patienten (10%) eine Xerostomie dritten Grades und 1/9 Patienten (11%) mit IMRT sogar eine vierten Grades. Bei diesem Patienten konnten aufgrund eines sehr großen Primärtumorsvolumens mit beidseitigem Halslymphknotenbefall die beiden großen Kopfspeicheldrüsen nicht geschont werden. Eine Reduzierung der Dosis hätte Kompromisse mit dem Zielvolumen am Tumor bedeutet.

Einzelinstitutionelle Berichte der Anwendung von IMRT bei Nasopharynxkarzinomen, so aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York, berichteten von Xerostomieraten nach einem Jahr bei 26% der Patienten von Grad 0, bei 42% von Grad 1, bei 32% von Grad 2 und bei keinem Patienten von Grad 3 (Spratt und Lee, 2012). Die Regenerationszeit des stimulierten Speichelflusses, der im Wesentlichen von der Parotis gebildet wird, ist unter der IMRT im Gegensatz zur 2D-RT signifikant kürzer (Pow et al., 2006, Hey et al., 2011). Der Verlauf der Xerostomie über die Nachbeobachtung wurde in der hiesigen Arbeit nicht bewertet, entsprechend wurde nicht deutlich, ob ggf. die Schweregrade der Xerostomie im Verlauf rückläufig waren.

5.4.2 Fraktionierung

Akute Nebenwirkungen

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 63% (12/19 Patienten) mit Normofraktionierung und 90% (9/10 Patienten) mit akzelerzierten Hyperfraktionierung eine Mukositis dritten Grades beschrieben ($p=0,441$). Ein Erythem dritten Grades war bei 21% (4/19 Patienten) der Normofraktionierten und 20% (2/10 Patienten) der Akzeliert-Hyperfraktionierten sowie zusätzlich bei 10% (1/10 Patienten) ein Erythem vierten Grades zu vermerken ($p=0,425$). Aufgrund der kürzeren Regenerationszeit des Normalgewebes traten unter akzelerierter Hyperfraktionierung etwas häufiger akute Nebenwirkungen auf, was sich jedoch wohl wieder aufgrund der sehr kleinen Fallzahl nicht statistisch signifikant unterschiedlich auswirkte.

Wang et al. wiesen ebenso ein vermehrtes höhergradiges Auftreten der Mukositis und Dermatitis bei akzelerierter Fraktionierung gegenüber normofraktionierten auf (Wang et al., 2008). Die Spätfolgen waren nicht signifikant erhöht. Das Fraktionierungsschema von Lin et al. war den in der vorliegenden Arbeit vorgestellten ähnlich. In der ersten, fünften und sechsten Woche erhielten die Patienten bei 2D-konventioneller Radiotherapie zweimal täglich 1,5 Gy, in der 2.–4. Woche einmal 1,8 Gy. Zusätzlich wurde die simultane Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil eingesetzt. Es entwickelten sich bei 31% eine Grad-2-Mukositis und bei 61% eine Grad-3-Mukositis. Insbesondere war die Anzahl der Mukositiden erhöht nach Beginn der akzeleriert-hyperfraktionierten Bestrahlung, welche supportiv behandelt wurden und wohl alle auch reversibel waren (Lin et al., 1996). In der vorliegenden Arbeit traten bei 90% der Patienten, die mit akzelerierten Hyperfraktionierung behandelt wurden, eine Mukositis Grad 3 auf.

Wolden et al. verwendeten in ihrer Studie von der ersten bis sechsten Woche die konventionelle Radiotherapie mit 1,8 Gy ED. Von der fünften bis sechsten Woche wurden zusätzlich täglich noch 1,6 Gy als Boost verabreicht. Bis auf 11 Patienten mit konformaler Technik erhielten die anderen die konventionelle Technik als Boost. Zusätzlich bekamen die Patienten eine platinhaltige simultane Chemotherapie, 37 Patienten zusätzlich noch eine adjuvante Chemotherapie. Bei der Kombinationstherapie waren signifikant höhere Raten an Mukositiden zu verzeichnen mit 84% gegenüber 43% bei alleiniger Therapie ($p < 0,001$). Den verstärkten akuten Nebenwirkungen musste vermehrt supportiv entgegen getreten werden (Wolden et al., 2001b).

Chronische Nebenwirkungen

Bei der Normofraktionierung trat bei keinem der 19 Patienten (0%) eine Xerostomie dritten Grades, jedoch bei einem Patienten (5%) sogar eine vierten Grades auf. Bei der akzelerierten Hyperfraktionierung trat lediglich bei 1/10 Patienten (10%) eine Xerostomie dritten Grades auf ($p=0,365$). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Studien bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen wiesen auf eine Zunahme von akuten und tendenziell chronischen Nebenwirkungen unter einer unkonventionellen Fraktionierung im Gegensatz zur Normfraktionierung hin (Hiddemann et al., 2004). Unter einer akzelebrierten Radiotherapie mit 1,6 Gy zweimal täglich mit einem vierstündigen Abstand zwischen den Bestrahlungen war eine erhebliche Zunahme neurologischer Komplikationen zu verzeichnen, vorwiegend im Bereich der Temporallappen (Teo et al., 2000). In Kombination der akzelebrierten Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie bestand zudem eine erhöhte Inzidenz an weiteren Spät komplikationen. Bei Liu et al. lag diese bei 31% gegenüber 10–24% bei alleiniger Radiotherapie und betraf vorwiegend Taubheit, ohne genauere Angabe über die Häufigkeit (Liu et al., 2007). Wu et al. wiesen bei der simultan modulierten akzelebrierten Radiotherapie das Eintreten der Xerostomie bei 80% (Grad 1: 49,7%, Grad 2: 18,7%, Grad 3: 12%, Grad 4: 0%) nach, die nach einem Jahr noch 44% (Grad 1: 24%, Grad 2: 18,7%, Grad 3: 1,3%, Grad 4: 0%) betrug (Wu et al., 2006).

Trotz der Angaben einer Progredienz an akuten und chronischen Nebenwirkungen bei unkonventionellen Fraktionierungsschemata in der Literatur traten diese in der vorliegenden Arbeit nicht statistisch signifikant verstärkt auf.

5.4.3 Chemotherapie

Akute Nebenwirkungen

Mukositis Grad 3 trat bei 80% (16/20 Patienten) unter simultaner Radiochemotherapie im Gegensatz zu 2/3 Patienten (67%) ohne und 3/6 Patienten (50%) mit adjuvanter Chemotherapie auf. Das Erythem trat bei der Behandlung ohne Chemotherapie nicht höhergradig auf, bei der adjuvanten bei 3/6 Patienten (50%) dritten Grades, bei der simultanen Chemotherapie bei 3/20 Patienten (15%) im dritten Grad und bei einem Patienten (5%) im vierten Grad. Ein Patient wies eine Panzytopenie ohne genaue Angabe mit einer Anämie im CTC-Grad 2 auf, ein weiterer Patient eine Anämie gleichen Grades und einer eine solche dritten Grades. Durch die sehr gute supportive Behandlung konnten alle Patienten bis auf einen, bei dem aufgrund einer Infektion auf den Boost verzichtet wurde, die Therapie ohne Bestrahlungspause beenden.

Bei der simultanen Radiochemotherapie ist bei den Akutnebenwirkungen vor allem mit einem höheren Anteil an Mukositiden mit superinfizierten Pilzinfektionen und bei den Spätfolgen mit vermehrter Xerostomie, Einschränkungen der Hör- und Nierenfunktion sowie Knochenmarkschädigung zu rechnen (Thönnessen, 2006). Kim et al. berichteten über den Zusammenhang von hämatologischen Nebenwirkungen und verstärkter Mukositis bei gleichzeitiger Gabe der Chemotherapie (Kim et al., 2012). Eine Unterbrechung aufgrund unzureichender supportiver und

analgetischer Therapie ist sehr nachteilig, da sich nachweislich die lokoregionale Kontrolle vermindert (Sanguineti et al., 2006).

Auch bei den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Fällen fand sich ein größerer Anteil an Mukositiden bei der simultanen Radiochemotherapie aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der toxischen Effekte beider Therapieformen im Vergleich zu einer Behandlung ohne oder mit adjuvanter Chemotherapie.

Chronische Nebenwirkungen

Kim et al. entdeckten bei der IMRT-Behandlung mit simultan integriertem Boost und Chemotherapie keine Grad 3-Ausprägung der Xerostomie (Kim et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit wiesen 1/20 Patienten (5%) eine Xerostomie dritten Grades unter simultaner Radiochemotherapie und 1/6 Patienten (17%) eine Xerostomie vierten Grades unter adjuvanter Chemotherapie auf. Dysphagie, Kiefernklammer und Hypogeusie traten jeweils einmalig unter simultaner Radiochemotherapie auf. Lymphödeme, Fibrosen, Tinnitus, Schwerhörigkeit und Anosmie waren wie in den anderen Gruppen, wenn überhaupt, nur geringgradig ausgeprägt.

5.5 Zielvolumenanpassung

Wie oben bereits erwähnt, spielt der Konformitätsindex eine Rolle bei der Tumorabdeckung sowie der Dosisabfall hin zum gesunden Gewebe bei den Nebenwirkungen. Als Qualitätskriterien für eine Planüberprüfung wurden als Maß der Konformitätsindex, der als Quotient aus dem behandelten Volumen und dem PTV definiert ist, und der Homogenitätsindex, der definiert ist als Quotient aus der maximalen und minimalen Dosis des PTV, eingeführt (ICRU-Report 50/62; Richter, 2003). Diese beiden Indizes wurden jedoch in dieser Arbeit nicht bestimmt. Es erfolgte nur eine beschreibende Auswertung anhand der Dosisbelastungen im Bereich der Risikoorgane.

Bei der vorliegenden Arbeit konnten das Halsmark, die Sehnerven und der vordere Teil des Unterkiefers (Schneidezahnregion) bei allen drei Techniken gut geschont werden. Im Vergleich der Dosismittelwerte der Risikoorgane Parotis, Sehnerv, Unterkiefer im Bereich des Kiefergelenks und Halsmark wurde die Überlegenheit der IMRT gegenüber der 3D-kRT, bei Parotis und Halsmark auch gegenüber der 2D-RT deutlich.

Bei der Sicht auf die Werte des Toleranzdosisbegriffs fiel auf, dass bei beiden Parotiden der TD50/5-Wert (> 46 Gy) mit der 2D-RT und 3D-kRT regelmäßig überschritten wurde. Die IMRT konnte die Vorgaben anhand des TD50/5-Wertes (< 32 Gy) bei 4/9 Patienten (44%) einhalten, bei 5/9 (56%) jedoch mit Werten oberhalb des TD50/5-Wertes nicht. Damit lag hier ein Vorteil der IMRT vor. Die Regionen prämolare und molare im Unterkiefer wiesen bei der 2D-RT

und 3D-kRT überwiegend Werte zwischen oder auch über der TD5/5-TD50/5-Dosis auf. Nur die IMRT konnte auch diese Regionen schonen.

Hara et al. beschrieb die mit IMRT verbesserte Aussparung der Parotiden und der damit erhöhten Lebensqualität der Patienten (Hara et al., 2008). Eisbruch et al. konnten in ihrer Untersuchung feststellen, dass Parotiden, die mit weniger als 24–26 Gy behandelt wurden, wieder ihren normalen Speichelfluss innerhalb eines Jahres erzielten (Eisbruch et al., 1999). Auch in dieser Arbeit war die bessere Aussparung der Parotiden mit der IMRT-Technik nachweisbar, jedoch wurden bei der Mehrzahl der Patienten die mittleren Dosierungen von 26 Gy nicht erreicht und somit konnte sich die niedrigere mittlere Dosierung bei der IMRT klinisch nicht in einer deutlich geringen Rate an Xerostomien widerspiegeln.

Das noch in dieser Arbeit verwendete Toleranzdosiskonzept nach Emami et al. 1991 wurde in der Zwischenzeit aufgegeben. An dessen Stelle traten die QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic)-Daten, welche eine Zusammenfassung von Dosis-Volumen-Outcome-Informationen liefern. Diese fußen auf zahlreichen Studien seit der Publikation von Emami et al., 1991. Die QUANTEC-Daten umfassen 16 organspezifische, klinische Übersichten, sind präziser und befinden sich in weiterer Entwicklung (Marks et al., 2010). Insbesondere zur Schonung der Parotiden werden heute geringe mittlere Dosisbelastungen angegeben. Diese Daten bilden heutzutage die Grundlage für eine IMRT-Planevaluation.

5.6 Planungsaufwand und Durchführungszeiten

Planungsaufwand

In der vorliegenden Arbeit wurde die durchschnittliche Zeit bis zur Erstellung eines Bestrahlungsplanes der jeweiligen Technik durch den Medizinphysikexperten ermittelt. Im Vergleich der Planungszeiten lagen keine ausgeprägten Unterschiede vor. Bei der 2D-RT und 3D-kRT lagen die Zeiten bei durchschnittlich 120 Minuten. Bei der IMRT wurde der Mittelwert von 110 Minuten (75–180 Minuten) zum Vergleich herangezogen, der die durchschnittliche Leistungsfähigkeit beider Einrichtungen darstellt. Die großen Unterschiede der Planungszeiten bei der IMRT sind auf die noch vor 10 Jahren vorhandenen sehr verschiedenen Bestrahlungsplanungssoftware und Rechenkapazitäten der beiden Einrichtungen und der damit verbundenen unterschiedlichen Leistungskapazität zurückzuführen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass heutzutage mit zunehmender Digitalisierung und computergestützten Berechnungen, sich der Aufwand der IMRT-Planung weiter verringert hat, der sich auch in einer Verkürzung der Bestrahlungsplanungszeit widerspiegelt.

Durchführungszeiten

Bezüglich der Durchführungszeiten hat die Entwicklung der Bestrahlungstechniken hin zur IMRT in der vorliegenden Arbeit einen deutlichen Mehraufwand verursacht. Im Gegensatz zur konventionellen 2D-RT waren in der vorliegenden Studie bei der 3D-kRT im Durchschnitt um 50% längere Durchführungszeiten nötig. Diese waren im Vergleich der intensitätsmodulierten zur 2D-konventionellen Technik sogar fast doppelt so lang. Dies war durch die steigende Anzahl der Felder und die zunehmende Möglichkeit der Modulation dieser ausgehend von der konventionellen, über die konformale zur intensitätsmodulierten Therapie zu erklären.

Die auch die verlängerte Durchführungszeit verursachende höhere Dosisapplikation von 2–3 Mal mehr Dosisseinheiten bei der IMRT gegenüber den herkömmlichen Techniken steht in Diskussion, das Zweitmalignomrisiko um ein Prozent zu erhöhen. Dabei werden durch die höhere Zahl der Einstrahlrichtungen größere Bereiche mit niedriger Dosis bestrahlt (Thilmann und Oelfke, 2006). Zudem besteht bei längerer Durchführungszeit die Gefahr von durch Bewegungen verursachter veränderter Lagerung, wodurch die Bestrahlung auch an Präzision verliert (Guo et al, 2015). Mit der thermoplastischen Maske wird versucht, dieses Risiko so gering wie möglich zu halten. Eine weitere Möglichkeit wäre die bildgestützte Bestrahlung (Image Guided Radiotherapy-IGRT) (Thönnessen und Wenz, 2006). Eine längere Durchführungs- und damit Liegezeit des Patienten kann außerdem für den Behandelten unangenehm werden.

Aufgrund der verlängerten Durchführungszeiten ist theoretisch die Anzahl der behandelten Patienten pro Zeiteinheit geringer bei der IMRT-Behandlung verglichen mit der 2D-RT, so dass dies, separat betrachtet, Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit einer Einrichtung haben kann. Abhilfe können hierbei Möglichkeiten der zügigeren Dosisapplikation schaffen, wie beispielsweise Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) oder die Entfernung des Ausgleichsfilters aus dem Therapiestahl (Flattening-filter-free-Technik FFF) (Sun et al., 2013; Lu et al., 2016).

5.7 Kritische Bewertung der IMRT

In der vorliegenden Arbeit konnte bei der IMRT eine signifikant bessere Schonung der Parotiden und des Unterkiefers nahe des Kiefergelenks nachgewiesen werden. Bezüglich der akuten und chronischen Nebenwirkungen erbrachte dies aber kein Benefit. Dies könnte zum einen an der breiten Spanne der Bestrahlungsdosen der linken (19–65 Gy) und rechten (27–68 Gy) Parotis liegen. Dabei ist auch festzuhalten, dass bei der rechten Parotis kein Einzelwert unter der häufig erwähnten Grenzdosis von 26 Gy lag, bei der sich die Speichelflussrate innerhalb eines Jahres wieder erholt hätte (Eisbruch et al., 1999). Es ist dabei zudem zu beachten, dass eine große Heterogenität innerhalb der Radiotherapiegruppen vorlag. In jeder Gruppe gab es unterschiedliche Zusammensetzungen je nach Verfahren, wie der Technik, der Fraktionierung oder

der Chemotherapie. So trugen beispielsweise im Vergleich der Techniken, die unterschiedlichen Fraktionierungen und Chemotherapien auch ihren Teil am Ergebnis bei und konnten dieses „verzerren“. Wie oben bereits erwähnt und hier zum Teil auch ersichtlich, fanden sich Hinweise auf Zunahme der Mukositisausprägung unter Chemotherapie und unkonventionellen Fraktionierungsschemata, genau wie in der Literatur bereits beschrieben (Sanguineti et al., 2006, Lee et al., 2006).

Die Xerostomie betreffend wurden in der vorliegenden Arbeit nur wenige Patienten mit schwergradiger Ausprägung beschrieben, auch in den Gruppen mit 2D-RT und 3D-kRT. Zudem war nicht in jedem Fall die Graduierung der Xerostomie klar angegeben.

Wenn man diese Ergebnisse ausschließlich unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten betrachten würde, würde die IMRT in der vorliegenden Arbeit nicht den Mehraufwand an erhöhter Planungs- und Durchführungszeit bzw. die daraus resultierenden höheren Kosten rechtfertigen. Doch Mehraufwand und Kosten allein sollten nicht die Grundlage einer Entscheidungsfindung bezüglich einer Therapie sein. So ist auch die Betrachtung der lokalrezidiv- und metastasenfrem Überlebenszeiten wichtig (Haymann et al., 1996). Es ist ggf. eine Schlussfolgerung von den Nebenwirkungen auf die Lebensqualität möglich, aber es zeigte sich auch, dass die Nebenwirkungen im Kampf der Patienten gegen das maligne Leiden in Kauf genommen werden und in der Beurteilung nach der Therapie nicht ausschließlich ins Gewicht fallen (Brown et al., 2009). Was der Auswertung nicht zugrunde lag, war die Betrachtung der Lebensqualität. Die reine Gesamtüberlebenszeit kann so beispielsweise nichts über den Krankheitszustand eines Patienten während dieser Lebenszeit aussagen. Bei gesundheitsökonomischen Betrachtungen haben sich QALY (quality adjusted life years)-Analysen etabliert. Dabei werden Veränderungen in der Lebensqualität und der Lebensdauer erfasst. Die Lebensqualität wird mittels eines Nutzwertfaktors bewertet, der Werte zwischen null (Tod) und eins (völlige Gesundheit) annehmen kann. Die Ermittlung des Nutzwertfaktors ist jedoch umstritten, da das Einschätzen der Lebensqualität subjektiv und mehrdimensional ist (Müller, Schwalm, 2010; Brown et al., 2010). Bei einer Kosten-Nutzen-Analyse werden die zusätzlichen Kosten einer Behandlung in Relation zu ihrem Einfluss auf Überleben und Lebensqualität gesetzt (Kosten/QALY). Die Kosten-Nutzen-Analyse ist eine Untergruppe der Kosten-Wirksamkeits-Analyse. Da mit höherem Nutzen meist auch höhere Kosten einhergehen, wurden in den USA zusätzliche Kosten von 50.000–100.000 US-Dollar je zusätzlichem Lebensjahr als „kosteneffektiv“ angesehen. Bei den Kosten ist zu beachten, dass diese sich unterschiedlich zusammensetzen können. So kann man diese in direkte und indirekte medizinische, direkte nichtmedizinische und immaterielle Kosten unterteilen, wodurch die Kostenberechnung und letztlich auch die Vergleichbarkeit erschwert werden (Haymann et al., 1996). Es zeigt sich, dass trotz der Notwendigkeit des Vorhandenseins bestimmter Größen wie Zeiten, Kosten und Nutzen für einen Vergleich unter verschiedenen Ge-

sichtspunkten, diese Limitationen haben. So ist genau wie in dieser Auswertung bei allen retrospektiven Analysen zu beachten, dass Durchführungs- und Planungszeiten geschätzt wurden und die Überlebenszeitbeurteilungen nach der Kaplan-Meier-Methode auf statistischen Schätzungen beruhen (Haymann et al., 1996).

5.8 Fehlerdiskussion

Generell hat das verwendete Studienmodell der retrospektiven Analyse Schwächen, so z.B. die Unmöglichkeit der Schaffung von Beweisen (Weiß, 2013). Jedoch kann diese Form Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern (Weiß, 2013). Bei der Datenerhebung können unvollständige oder fehlende Angaben in den Krankenakten nicht ergänzt oder korrigiert werden (Weiß, 2013).

Aber auch das untersuchte Patientengut wies hinsichtlich einer statistischen Auswertung deutliche Limitationen auf. Zunächst war aufgrund des sehr seltenen Auftretens des Nasopharynxkarzinoms in Deutschland die Patientenzahl mit insgesamt 29 Patienten trotz des sehr langen Auswertezitraumes von ca. 20 Jahren sehr gering. Eine Aufteilung in noch kleinere prognostische Gruppen machte eine sichere Statistik nur sehr eingeschränkt möglich. Auch wären dann die Gruppen hinsichtlich ihrer Patienten- oder Tumorcharakteristika nicht mehr gleich verteilt gewesen. So waren die Patienten der Gruppe der 2D-RT im Durchschnitt 15–16 Jahre älter als die in der Gruppe der 3D-kRT und IMRT. Auch waren die Follow-up-Zeiten der Gruppen nicht gleich lang. Am kürzesten wurde die Gruppe mit der IMRT nachverfolgt. Das lag an der späten Einführung der Technik an den beiden Kliniken. Aber auch einige Studien aus der Literatur waren aufgrund der zu geringen Patientenzahl und Nachverfolgungszeit sowie fehlender Randomisierung nur eingeschränkt aussagefähig (Thilmann et al., 2006).

Zunächst wurde eine erschwerte Vergleichbarkeit bei den bereits vorliegenden Studien auffällig. Die weitaus größte Population an Erkrankten sowie Auswertungen zur Therapie des Nasopharynxkarzinoms stammen aus Asien. Bekannt ist, dass die asiatische Bevölkerung höhere Überlebensraten als die kaukasische aufweist, selbst bei dem mit schlechterer Prognose einhergehenden verhornenden Plattenepithelkarzinom (Amaro et al., 2009).

Als weiteres erschwerten zahlreiche parallel verwendete Staging-Systeme des Nasopharynxkarzinoms einen Vergleich von Untersuchungsergebnissen (Ma et al., 2001; Perez et al., 2003). Mit neuen Auflagen der Staging-Systeme konnte sich zudem die Stadiumzuordnung eines Patienten ändern (Wolden et al., 2001b). So wurde erst nach Zusammenschluss der Klassifikationen von AJCC und UICC im Jahre 1988 das gemeinsame System in Europa und den USA verwendet. In Asien fanden Ho's Klassifikation und das chinesische Staging-System am häufigsten Verwen-

dung (Liu et al., 2008; Ma et al., 2001). Mit der 5. Auflage der AJCC/UICC-Klassifikation wurden westliche und östliche Erfahrungen zusammengeführt (Liu et al., 2008).

Sowohl in Literaturstudien als auch in der vorliegenden Analyse wurden mehrere Therapieschemata gleichzeitig betrachtet wie beispielsweise simultane Chemotherapie mit einem unkonventionellen Fraktionierungsschema. Die Effekte lassen sich dann schwieriger dem jeweiligen veränderten Therapieschema zuordnen (Wolden et al., 2001b).

5.9 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die IMRT ist heutzutage ein Teil der Standardbehandlung des Nasopharynxkarzinoms geworden (Spratt und Lee, 2012). Insbesondere beim fortgeschrittenen Tumorleiden stellt die simultane Chemotherapie bezüglich der Auswirkungen auf das lokoregionale Geschehen, der Radiosensitivierung sowie der Mikrometastasenbekämpfung ein zweites Standbein dar (Colaco et al., 2013). Durch den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte wie der simultanen Radiochemotherapie konnten die Überlebensraten signifikant gesteigert werden (Al-Sarraf et al., 1998).

Dem Ziel einer möglichst guten Tumorabdeckung mit Dosisescalation bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane wird sich durch weitere Entwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten angenähert. Bei den akuten Nebenwirkungen spielte vorwiegend die Mukositis eine Rolle, bei den späten die Xerostomie, welche die Lebensqualität sehr einschränken können. Mit der Weiterentwicklung zur konformalen Radiotherapie können diese Nebenwirkungen vermindert werden, was sich jedoch in der vorliegenden Arbeit nur andeutungsweise belegen ließ.

Da die Fernmetastasierung als Hauptsterbeursache das Lokalrezidiv übertrifft, ist weiterhin die Erforschung von neuen Chemotherapeutika, Schemata und kombinierten Therapiemodalitäten notwendig. Durch die bekannte Korrelation des N-Stadiums mit der Fernmetastasierung ist auch mit dem Einsatz der Radiotherapie, die Progression bzw. ein Rezidiv zu vermeiden, ein möglicher Beitrag für ein verbessertes Überleben realistisch gegeben (Liu et al., 2008). Aktuell geht die Forschung in Richtung gezielter Therapie gegen EGF-Rezeptor und VEGF sowie immuntherapeutischer Möglichkeiten (Chan et al., 2010). Auch bleibt weiterhin die Verringerung der Akut- und Spätnebenwirkungen ein Forschungsbereich bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms (Spratt und Lee, 2012).

Die Weiterentwicklung und Vereinheitlichung der Klassifikationssysteme und des Studiendesigns stellen ferner Punkte der Erforschung dar, um einen akkuraten internationalen Vergleich und Austausch zu gewährleisten (Lee et al., 1999).

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte die detaillierte Beschreibung der Entwicklung der Radioonkologie, insbesondere der Bestrahlungstechniken 2D-RT, 3D-kRT und IMRT in den vergangenen 20 Jahren am Beispiel des Nasopharynxkarzinoms zum Ziel. Den verschiedenen Fraktionierungs- und Chemotherapieschemata galt ebenso das Interesse. Hierzu wurden die Behandlungs- und Krankheitsverläufe von 29 Patienten, die in den Jahren 1991 bis 2008 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie in der Abteilung für Strahlentherapie des Südharzkrankenhauses Nordhausen behandelt wurden, retrospektiv erfasst und ausgewertet. Da aufgrund der anatomischen Lage und der Radio- und Chemosensitivität die Radio- und Chemotherapie die tragenden Säulen der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms sind, wurde diese Tumorentität ausgewählt. Die Ergebnisse wurden auf Signifikanzen bezüglich der Überlebenszeit, akuter Nebenwirkungen sowie Dosisverteilung untersucht. Zudem wurden die Planungs- und Durchführungszeiten und chronischen Nebenwirkungen betrachtet.

In der vorliegenden Auswertung waren keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten und akuten Nebenwirkungen zwischen den verschiedenen Techniken und Fraktionierungsschemata zu verzeichnen. Dies erfordert eine größere Patientenzahl und eine Trennung veränderter Therapiemöglichkeiten.

Die Parotiden konnten durch die IMRT signifikant besser gegenüber der 2D-RT und 3D-kRT geschützt werden. Teilbereiche des Unterkiefers wurden ebenfalls durch IMRT im Vergleich zur 3D-kRT weniger belastet. Die bessere Dosisverteilung im Tumorbereich schlug sich in dieser Arbeit nicht durch weniger ausgeprägte Nebenwirkungen bei IMRT im Vergleich zu den anderen beiden Techniken nieder. Auch hierbei scheinen die geringe Patientenzahl sowie der gleichzeitige Einsatz unterschiedlicher Therapiemodalitäten eine Rolle zu spielen.

Bezüglich der Durchführungszeiten am Gerät schnitt die 2D-RT gegenüber 3D-kRT und IMRT besser ab. Die Planungszeiten der physikalischen Therapieplanung wiesen bei den Mittelwerten keine ausgeprägten Unterschiede auf, jedoch unter den Institutionen bezüglich der IMRT. Dies ist auf die vor etwa 10 Jahren noch wesentlichen Unterschiede der Computertechniken zurückzuführen.

Mit der fortwährenden Aufgabe, eine verbesserte Lebensqualität durch Minderung der unerwünschten Früh- und Spätwirkungen und erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeiten zu erzielen, schreitet die Entwicklung der Radiotherapietechnik, der Chemotherapeutika und ihrer Schemata voran. Durch die Entwicklung besserer Bildgebungsverfahren und technisch präziserer Dosisapplikation ist es möglich, Risikoorgane besser zu schützen und die Dosis im Tumorbereich

zu eskalieren. Die fortlaufenden, zügigen Prozesse machen gleichzeitig die kontinuierliche Auseinandersetzung mit neuen Methoden notwendig und führen bei Etablierung zur Installation neuer Hard- und Software sowie zum Erlernen neuer Teilaspekte der Therapievorbereitung, -planung bzw. -durchführung.

Es werden weiterhin ausreichend Zeit, genügend Studienteilnehmer, randomisierte und einheitliche Studiendesigns benötigt, bis der Beweis erbracht ist, dass die Entwicklung eines neuen Behandlungskonzepts ein älteres hinsichtlich Behandlungs- oder auch Nebenwirkungsparametern signifikant übertrifft. Zusätzliche Faktoren wie verschiedene Klassifikationssysteme und ethnisch bedingte unterschiedliche Ansprechraten auf die Radiotherapie erschweren den Vergleich. Zum aktuellen Zeitpunkt sind die Anwendung der IMRT und die simultane Radiochemotherapie die Standardtherapie des Nasopharynxkarzinoms.

7 Literatur

Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*.16:1310–1317.

Amaro C, Montalvão P, Henriques P, Magalhães M, Olias J (2009) Nasopharyngeal carcinoma: our experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 266:833–838.

Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, Kwong DL, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhon K, Pignon JP, MAC-NPC Collaborative Group (2006) Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64:47–56.

Baumann M, Molls M: Die „4 Rs“ der Strahlentherapie und prädiktive Tests. In: Bamberg M, Molls M, Sack S (Hrsg): *Radioonkologie Grundlagen*. Zuckschwerdt, München, 2003, S. 220–223.

Berghaus A, Rettinger G, Böhme G: *HNO-Heilkunde*. Hippokrates, Stuttgart, 1996, S. 417.

Bohndorf W, Pfreudner L, Messer P: CT-Bestrahlungsplanung bei HNO-Tumoren. In: Bohndorf W, Richter J (Hrsg.): *Computertomographie und Bestrahlungsplanung in der Onkologie*. Biermann Verlag, Zülpich, 1993, S. 111–113.

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 (2006) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 368:843–854.

Brennan B (2006) Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 1:23.

Brockhaus F. A.: *Brockhaus in 24 Bänden*. 6. Band. 19. Aufl., Mannheim, 1988, S. 436.

Brockhaus F. A.: *Brockhaus in 24 Bänden*. 7. Band. 19. Aufl., Mannheim, 1988, S. 479.

Budach V, Böhmer D: Rachen. In: Bamberg M, Molls M, Sack S (Hrsg): *Radioonkologie 2 Klinik*. Zuckschwerdt, München, 2003, S. 425–429.

Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 6:28.

Burgis: *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie*. 3. Aufl. Urban & Fischer, München-Jena, 2005, S. 568.

Chamberlain RH: Supervoltage Therapie: A basis of comparisons of performance IXth International Congress of Radiology. Vol. II. Urban & Schwarzenberg, München, 1959, S. 805.

Chan ATC, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E (2010) Nasopharyngeal carcinoma: EHSN–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 21:308–12.

Chen HHW, Tsai ST, Wang MS, Wu YH, Hsueh WT, Yang MW, Yeh IC, Lin YC (2006) Experience in fractionated stereotactic body radiation therapy boost for newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:1408–1414.

Chu AM, Flynn MB, Achino E, Mendoza EF, Scott RM, Jose B (1984) Irradiation of nasopharyngeal carcinoma: correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 10:2241–2249.

Colaco RJ, Betts G, Donne A, Swindell R, Yap BK, Sykes AJ, Slevin NJ, Homer JJ, Lee LW (2013) Nasopharyngeal carcinoma – a retrospective review of demographics, treatment and patient outcome in a single centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25:171–177.

Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, Ten Haken R, Pu AT, Fraass BA, Lichter AS (1998) Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 41:559–568.

Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA (1999) Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 45:577–587.

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 21:109–122.

Gauwerky F (1975) The concept of target volume of radiotherapy. *Radiologe* 15:217–223.

Guo R, Tang LL, Mao YP, Zhou GQ, Qi ZY, Liu LZ, Lin AH, Liu MZ, Ma J, Sun Y (2015) Clinical Outcomes of Volume-Modulated Arc Therapy in 205 Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: An Analysis of Survival and Treatment Toxicities. *PLoS One* 10. [online] Verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129679> [zuletzt abgerufen am 07.07.2016].

Grabenbauer GG, Niedobitek G, Waldfahrer F, Wildfang I, Schmoll H-J: Nasopharynxkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S. 3287–3312.

Hanne R. 2003. Lineare und quadratische Optimierung in der Strahlentherapie [Dissertation]. München: Technische Universität, Institut für Informatik.

Hara W, Loo BW Jr, Goffinet DR, Chang SD, Adler JR, Pinto HA, Fee WE, Kaplan MJ, Fischbein NJ, Le QT (2008) Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after

external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:393–400.

Hartenstein R, Kleeberg UR: Schmerztherapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S. 2163–2169.

Hayman J, Weeks J, Mauch P (1996) Economic analyses in health care: an introduction to the methodology with an emphasis on radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 4:827–841.

Hey J, Setz J, Gerlach R, Janich M, Hildebrandt G, Vordermark D, Gernhardt CR, Kuhnt T (2011) Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol*. 6. [online] Verfügbar unter <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-6-125> [zuletzt abgerufen am 07.07.2016].

Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, Chong L, Spirou SV, Fromme L, Lumley M, Amols HA, Ling CC, Leibel SA (2001) Treatment planning and delivery of the intensity-modulated radiation therapy for primary NPC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 49: 623–632.

International Commission on Radiation Units and Measurement (1993) *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU-Report 50.

International Commission on Radiation Units and Measurement (1999) *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU-Report 62.

International Commission on Radiation Units and Measurement (2010) *Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. ICRU Report 83.

Jakob M, Manz M, Herberhold S, Schröck A, Gerstner AOH, Schüller H, Eichhorn KWG (2012) Ergebnisse beim Nasopharynxkarzinom im Erwachsenenalter. *HNO* 60:1075–1108.

Kramer U, Sauer R, Moser E, Dammann F, Kauffmann GW: *Kopf und Hals*. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: *Radiologie*, Urban und Fischer, 2006, S. 451–453.

Keilholz U, Knoth H, Sauer H: Substanzprofile: Zytostatika, Hormone, Zytokine. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S. 1566–1571, 1606–1612, 1650–1653.

Kim JW, Cho JH, Keum KC, Kim JH, Kim GE, Lee JY, Kim SK, Lee CG (2012) IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for nasopharyngeal cancer: plan evaluation and treatment outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 42:1152–1160.

Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, O SK, Tung SY, Sze WM, Chappell R, Lau WH, Ho JH (1999) Staging of nasopharyngeal carcinoma: from Ho's to the new UICC system. *Int J Cancer*. 84:179–187.

Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, Siu L, Sze WM, Leung TW, Sham JS, Ngan RK, Law SC, Yau TK, Au JS, O'Sullivan B, Pang ES, O SK, Au GK, Lau JT (2005) Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 23:6966–6675.

Lee AW, Law SC, Ng SH, Chan DK, Poon YF, Foo W, Tung SY, Cheung FK, Ho JH (1992) Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol.* 65:918–928.

Lee AW, Tung SY, Chan AT, Chappell R, Fu YT, Lu TX, Tan T, Chua DT, O'sullivan B, Xu SL, Pang ES, Sze WM, Leung TW, Kwan WH, Chan PT, Liu XF, Tan EH, Sham JS, Siu L, Lau WH (2006) Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:142–151.

Lee N, Kong L: Nasopharyngeal Cancer. In: Brady L, Lu J (ed): *Radiation Oncology, An evidence-based approach.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008, pp. 17–36.

Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA et al. (1991) Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 20:823–833.

Lin JC, Chen KY, Jan JS, Hsu CY (1996) Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 36:1127–1136.

Liu FF, Frappier L, Kim J, O'Sullivan B, Hui A, Bastianutto C (2007) East-West Symposium on nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67:703–708.

Liu MZ, Tang LL, Zong JF, Huang Y, Sun Y, Mao YP, Liu LZ, Lin AH, Ma J (2008) Evaluation of sixth edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70:1115–1123.

Lu JY, Zheng J, Zhang WZ, Huang BT (2016) Flattening Filter-Free Beams in Intensity-Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy for Sinonasal Cancer. *PLoS One.* 11. [online] Verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146604> [zuletzt abgerufen am 07.07.2016].

Lohr F, Wenz F: HNO-Tumoren. In: Lohr F, Wenz F (Hrsg): *Strahlentherapie kompakt.* 2. Aufl. Elsevier, München, 2007, S. 47–54.

Ma BBY, King A, Lo YMD, Yau YY, Zee B, Hui EP. et al. (2006) Relationship between pre-treatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:714–720.

Ma J, Mai HQ, Hong MH, Cui NJ, Lu TX, Lu LX, Mo HY, Min HQ (2001) Is the 1997 AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma prognostically useful for Chinese patient populations? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 50:1181–1189.

- Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK (2010) Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 76:1–2.
- Meyer JL: IMRT, IGRT, SBRT – Advances in the Treatment planning and Delivery of Radiotherapy, Vol. 40, Karger Verlag, Basel-Freiburg-Paris-London, 2007, pp. 208–231.
- Mohnike W, Hör G, Schelbert H: PET/CT-Atlas. 2. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg, 2011, S. 635–637.
- Mould RF, Tai TH (2002) Nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. *Br J Radiol.* 75:307–339.
- Müller T, Schwalm A (2010) Arzneimittelpreise am Aufwand und Nutzen orientieren. *Dtsch Arztl 12:542–546.*
- Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 44, 1998, S. 5.
- Nieder C, Rodemann HP: Späte Strahlenveränderungen der Gewebe. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): *Radioonkologie Grundlagen.* Zuckschwerdt, München, 2003, S. 251, 262.
- Niedobitek G (1998) Die Epstein-Barr-Virusinfektion in der Pathogenese von Nasopharynxkarzinomen. *Pathologie* 19: 337–344.
- Pan ZQ, He XY, Guo XM, Ye M, Zhang Z, He SQ, Liu TF (2012) A phase III study of late course accelerated hyperfractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 35:600–605.
- Perez C, Brady L, Halpin E, Schmidt-Ullrich R: *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 4. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins Verlag, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2003, S. 918–957.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, Leung WK (2006) Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:981–991.
- Rassow J: *Apparative Grundlagen der Therapie mit energiereichen Strahlungen.* In: Scherer E (Hrsg): *Strahlentherapie Radiologische Onkologie.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S. 62–64.
- Reiser M, Kuhn FP, Debus J: *Radiologie.* Thieme, Stuttgart, 2003, S. 31–32, 36–37.
- Richter E, Feyerabend T: *Grundlagen der Strahlentherapie.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2002, S. 103, 138, 195–201.

Richter E, Feyerabend T: Zielvolumenerfassung und CT-Planung – Praktisches Vorgehen. In: Bohndorf W, Richter J (Hrsg): Computertomographie und Bestrahlungsplanung in der Onkologie. Biermann Verlag, Zülpich, 1993, S. 89–91.

Richter J: Zielvolumenkonzepte, Dosispezifikation, Bestrahlungsplanungssysteme. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): Radioonkologie Grundlagen. Zuckschwerdt, München-Wien-New York, 2003, S. 130–139.

Riess H, Wust P: Tumore des Kopf- und Halsbereiches. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg): Internistische Onkologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, S.572–581.

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW (1991) Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 117:601–605.

Sack H: Geschichte der Strahlentherapie in Deutschland. In: Bamberg M, Molls M, Sack S (Hrsg): Radioonkologie Grundlagen. Zuckschwerdt, München, 2003, S. 1–6.

Sack H, Thesen N: Bestrahlungsplanung. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1998, S. 35–36.

Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B (2006) Is there a "mucosa-sparing" benefit of IMRT for head-and-neck cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 66:931–938.

Schöffski P: Prävention und Therapie von Organtoxizitäten im Gastrointestinaltrakt. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): Kompendium Internistische Onkologie. 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S.2221–2223.

Seegenschmied MH, Haase W, Schnabel K, Müller RP: Common Toxicity Criteria (CTC): Klassifikation von akuten Nebenwirkungen modifiziert von der Phase I/II Studiengruppe der AIO und ARO in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Ausschuss „Qualitätssicherung in der Radioonkologie“, 1997.

Shanmugaratnam K, Sobin L (2006) The world health organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. Cancer 71: 2689–2697.

Spiotto MT, Weichselbaum RR (2014) Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. PLoS One. 9. [online] Verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094456> [zuletzt abgerufen am 07.07.2016].

Spratt DE, Lee N (2012) Current and emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. Onco Targets Ther. 5:297–308.

Stöver I, Freyer P: Praxismanual Strahlentherapie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2010, S. 83–84.

Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung-StrlSchV). Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Gemeinsames Ministerialblatt Nr. 44-47, 2011, S. 65. Gültigkeit seit 01.11.2011.[online] Verfügbar unter [http://www.bmub.bund.de/themen/atomenergie-strahlenschutz/strahlenschutz/atomenergie-strahlenschutz-download/artikel/richtlinie-strahlenschutz-in-der-medizin-zurstrlsv/?tx_ttnews\[backPid\]=1948&cHash=508ae1461ec8a<3663da5e2ab6b26dfcd](http://www.bmub.bund.de/themen/atomenergie-strahlenschutz/strahlenschutz/atomenergie-strahlenschutz-download/artikel/richtlinie-strahlenschutz-in-der-medizin-zurstrlsv/?tx_ttnews[backPid]=1948&cHash=508ae1461ec8a<3663da5e2ab6b26dfcd) [zuletzt abgerufen am 05.04.2015].

Sun Y, Guo R, Yin WJ, Tang LL, Yu XL, Chen M, Qi ZY, Liu MZ, Ma J (2013) Which T category of nasopharyngeal carcinoma may benefit most from volumetric modulated arc therapy compared with step and shoot intensity modulated radiation therapy. *PLoS one*. 8. [online] Verfügbar unter <http://europepmc.org/articles/PMC3783380> [zuletzt abgerufen am 07.07.2016].

Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, Lee WY, Chau RM, Yu PK, Johnson PJ (2000) Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48:1311–1322.

Thilmann C, Oelfke U: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2006, S. 288, 290–291.

Thilmann C, Oelfke U, Huber P, Debus J (2006) Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung – neue Perspektiven für die Tumorthherapie. *Dtsch Arztebl* 48:3268–3273.

Thönnessen D: Nasopharynxkarzinom. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2006, S. 374–377.

Thönnessen D, Wenz F: Nierenzellkarzinom. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2006, S. 582.

Tillmann BN: *Atlas der Anatomie des Menschen*. 1. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg, 2005, S. 60, 69.

Tribius A, Petersen C, Knecht R, Ihlhoff AS (2010) Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. *HNO* 58:1168–1173.

Vijayakumar S, Chen GT (1995) Implementation of three dimensional conformal radiation therapy: prospects, opportunities, and challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 33:979–983.

Wambersie A, DeLuca P, Whitmore G (2004) Prescribing, recording and reporting electron beam – Preface. *Journal of the ICRU* 4:11–13.

Wang YM, Wang F, Fu Q, Kong F, Chen XZ (2008) Efficacy of accelerated fractionation versus conventional fractionation for nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer* 27: 531–554.

Weber KJ, Wenz F: Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2006, S. 24–26.

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. Springer, Berlin-Heidelberg, 2013, S. 223–224.

Wendt TG, Iro H, Waldfahrer F: Tumoren im Kopf- und Halsbereich. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (Hrsg): Die Onkologie: Teil 2: Solide Tumor-Lymphome-Leukämien. Springer, Berlin, 2004, S. 1418–1448.

Werner JA, Hallek M, Dünne A: Tumoren von Kopf und Hals. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Böhm M, Schmiegel W: Innere Medizin. 6. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 2009, S. 443.

Wittekind C, Wagner G: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, S. 24–30.

Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ (2006) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64:57–62.

Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH et al. (2001a) Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 49:1229–1234.

Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Rosenzweig KE, Chong LM, Shaha AR, Zhang H, Harrison LB, Shah JP, Pfister DG (2001b) Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 19:1105–1110.

Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R (2003) Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56:573–585.

Wu S, Xie C, Jin X, Zhang P (2006) Simultaneous modulated accelerated radiation therapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A local center's experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:40–46.

Xia P, Fu KK, Wong GW, Akazawa C, Verhey LJ (2000) Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 48:329–337.

Zhang EP, Lian PG, Cai KL, Chen YF, Cai MD, Zheng XF, Guang XX (1989) Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 16:301–305.

Zimmermann FB, Ihrler S, Röper B, Stollfuß J, Brockmeier SJ (2006) Epidemiologie, Pathologie und Diagnostik der Nasopharynxkarzinome. *Info Onkologie* 504:503–506.

8 Thesen

1. Das Nasopharynxkarzinom ist insgesamt sehr selten und tritt nur mit einer Inzidenz von 0,5 Neuerkrankungen auf 100 000 Personen pro Jahr in Zentraleuropa und Nordamerika auf.
2. Bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms spielen aufgrund der anatomischen Lage der unmittelbar umliegenden Risikoorgane sowie der Strahlen- und Chemosensitivität die Radio- und Chemotherapie die tragende Rolle.
3. Es wurde eine Auswertung von 29 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom, die in den Jahren 1991 bis 2008 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und in der Abteilung für Strahlentherapie des Südharzkrankums Nordhausen bestraht wurden, vorgenommen.
4. Das Ziel dieser Arbeit lag in einer detaillierten Beschreibung der Entwicklung der Radioonkologie der letzten zwei Dekaden am Beispiel des Nasopharynxkarzinoms. Es sollten die üblicherweise in den 1990er und 2000er Jahren eingesetzten Bestrahlungstechniken, die Überlebenszeiten, die Verträglichkeit und die Durchführung der Behandlungen beschrieben werden.
5. In der vorliegenden Arbeit konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich der 5-Jahres-lokalrezidivfreien, der 5-Jahres-fernmastasenfreien und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten durch die Anwendung einer IMRT gegenüber den älteren 2D-RT und 3D-kRT-Techniken nachgewiesen werden. Die IMRT lieferte sogar etwas schlechtere Ergebnisse, was jedoch an der nicht konsequent eingesetzten simultanen Chemotherapie in dieser Gruppe lag.
6. 5 Jahre nach simultaner Radiochemotherapie betrug das lokalrezidivfreie 86,2%, das metastasenfreie 79,3% und Gesamtüberleben 61,8%. Im Vergleich zu Ergebnissen der Literatur wies das Gesamtüberleben in der hiesigen Arbeit ähnlich gute Ergebnisse auf, trotz der Heterogenität der Gruppe und dem Einsatz von unterschiedlichen Chemotherapieschemata
7. In der vorliegenden Arbeit konnte mit Anwendung der IMRT eine signifikant bessere Schonung der Glandulae parotideae sowie des Unterkiefers im Vergleich zur 2D-RT und 3D-kRT

nachgewiesen werden. Bezüglich der akuten und chronischen Nebenwirkungen konnte kein so eindeutiges Benefit belegt werden. Jedoch wurde insbesondere die Xerostomie bei den Patienten nicht genau genug dokumentiert, um etwaige Verbesserungen durch die IMRT zu erfassen.

8. Bezüglich der Durchführungszeiten am Gerät schnitt die 2D-RT gegenüber der 3D-kRT und der Step-and-Shoot-IMRT am besten ab, da sie durch die einfache Feldanordnung am schnellsten einzustellen ist. Die Planungszeiten der physikalischen Therapieplanung variierten stark hinsichtlich der Institutionen und der IMRT-Technik. Dies lag vor allem an der damals unterschiedlichen Ausstattung an Rechentechnik.

9. Technische Fortschritte machen die kontinuierliche Auseinandersetzung mit ihren Auswirkungen auf den Organismus und der Wirtschaftlichkeit notwendig. Hierbei ist die IMRT im Vergleich zur 2D-RT und 3D-kRT die Methode mit dem größten Ressourcenverbrauch. Jedoch tragen die Konformität des Strahls am Tumor und die Reduktion der Dosis auf die kritischen Organe zu einem besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis bei. Aktuell stellt die IMRT die Standardtherapiemethode bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms dar.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Anne Hildebrand

Neuenhagen, 28. November 2016

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich noch keine andere Arbeit als Promotion an dieser oder einer anderen Medizinischen Fakultät eingereicht habe.

Anne Hildebrand

Neuenhagen, 28. November 2016

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark möchte ich für die Überlassung des Themas und sein Interesse für meine Arbeit danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn apl. Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt für die jederzeit hilfreiche Unterstützung und Geduld bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. W. Oehler für die Unterstützung bei der Patientenauswahl und Frau Dr. med. B. Hentschel für die Bereitstellung des Bildmaterials bedanken.

Gleichzeitig danke ich Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. R. Gerlach, Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. M. Janich, Dipl.-Ing. Katharina Berger und Dipl.-Ing. Dirk Strauß für die Hilfe bei der Arbeit mit dem Bestrahlungsprogramm sowie Herrn Prof. Dr. A. Wienke bei der Klärung statistischer Fragen.

Mein herzlicher Dank geht an meine Familie für die fortwährende Unterstützung. Zudem möchte ich mich bei Dr. Andreas Opfermann für das Korrekturlesen bedanken.

Bei all denen, die hier nicht namentlich genannt sind und mir geholfen haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.