

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der
Universität zu Köln

Direktor: Herr Univ.-Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas

**Monozentrische Studie zum Outcome und der
Toxizität von radiochemotherapeutisch behandelten
Nasopharynxkarzinomen im Zeitraum
vom 01.01.2003 – 31.12.2017**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von:
Christina Eßfeld
aus Arnsberg / Deutschland

promoviert am
31. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Baues
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. M. V. Grosheva

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser rein retrospektiven Arbeit zugrunde liegenden Datensätze habe ich mit Hilfe von Terminbüchern sowie analogen und digitalen Patientenakten erhoben. Anhand verschiedener Untersuchungskriterien habe ich anschließend das Patientenkollektiv spezifiziert und kategorisiert. Die Auswertung der Daten erfolgte selbständig mit Hilfe des IBM Programms SPSS.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 31.05.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Baues für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Erstellung dieser Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich von Herzen bei Annika Diedrich und Paul von Pidoll bedanken, die mich nicht nur auf meinem Weg durch das Studium, sondern auch bei der Erstellung meiner Doktorarbeit begleitet, beraten, motiviert und emotional unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Mann, Matthias Püth, für seine (fast) unendliche Geduld bedanken.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 8 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 9 |
| 2. EINLEITUNG | 10 |
| 2.1. Definition Nasopharynxkarzinom | 10 |
| 2.2. Anatomie | 10 |
| 2.3. Epidemiologie | 11 |
| 2.4. Ätiologie und Pathogenese | 11 |
| 2.5. Histologie | 12 |
| 2.6. Symptomatik | 13 |
| 2.7. Metastasierung | 14 |
| 2.8. Diagnostik | 14 |
| 2.9. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung | 15 |
| 2.10. Therapie | 17 |
| 2.10.1. Operative Therapie | 17 |
| 2.10.2. Strahlentherapie | 17 |
| 2.10.2.1. Radiotherapeutische Konzepte | 17 |
| 2.10.2.2. Bestrahlungsplanung | 19 |
| 2.10.2.2.1. konventionelle Radiotherapie (Mehrfeldertechnik) | 19 |
| 2.10.2.2.2. Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) | 20 |
| 2.10.2.2.3. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) | 20 |
| 2.10.2.3. Fraktionierung | 21 |
| 2.10.2.4. Nebenwirkungen der Radiotherapie | 21 |
| 2.10.2.4.1. Akute Toxizitäten | 22 |
| 2.10.2.4.2. Chronische Toxizitäten | 22 |
| 2.10.2.4.3. Recall-Phänomen | 23 |
| 2.10.3. Chemotherapie | 23 |
| 2.10.3.1. Substanzen | 24 |

| | |
|---|-----------|
| 2.10.3.2. Toxizitäten | 24 |
| 2.10.4. Radiochemotherapie | 24 |
| 2.11. Tumornachsorge | 25 |
| 2.12. Prognose | 26 |
| | |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 27 |
| 3.1. Ermittlung des Patientenkollektivs (und Ausschlusskriterien) | 27 |
| 3.2. (retrospektive) Datenerhebung und -analyse | 27 |
| 3.3. Statistische Analyse | 27 |
| 3.4. Follow Up | 28 |
| | |
| 4. ERGEBNISSE | 29 |
| 4.1. Patientencharakteristika | 29 |
| 4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung / deskriptive Daten | 29 |
| 4.1.2. TNM-Status | 29 |
| 4.1.2.1. T-Status | 29 |
| 4.1.2.2. N-Status | 30 |
| 4.1.2.3. M-Status | 30 |
| 4.1.3. TNM-Status und Tumorstadien | 31 |
| 4.1.4. Follow Up | 31 |
| 4.2. Radiochemotherapeutisches Behandlungskonzept | 32 |
| 4.3. Strahlentherapieassoziierte Toxizitäten | 32 |
| 4.3.1. akute (strahlentherapieassoziierte) Toxizitäten | 33 |
| 4.3.2. chronische (strahlentherapieassoziierte) Toxizitäten | 34 |
| 4.3.3. Vergleich der Toxizitäten in Bezug auf die Bestrahlungstechnik | 35 |
| 4.3.3.1. akute Therapietoxizitäten | 35 |
| 4.3.3.2. chronische Therapietoxizitäten | 37 |
| 4.4. Überlebenszeitanalysen | 38 |
| 4.4.1. Progressionsfreies Überleben | 38 |
| 4.4.1.1. PFS in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED | 38 |
| 4.4.1.2. PFS in Abhängigkeit der TumorgroÙe bei ED | 39 |
| 4.4.1.3. PFS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED | 40 |
| 4.4.1.4. PFS in Abhängigkeit des Geschlechts | 42 |
| 4.4.1.5. PFS in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis | 42 |
| 4.4.1.6. PFS in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik | 43 |

| | |
|--|----|
| 4.4.2. Gesamtüberleben | 45 |
| 4.4.2.1. OS in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED | 45 |
| 4.4.2.2. OS in Abhängigkeit der TumorgroÙe bei ED | 46 |
| 4.4.2.3. OS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED | 47 |
| 4.4.2.4. OS in Abhängigkeit des Geschlechts | 49 |
| 4.4.2.5. OS in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis | 49 |
| 4.4.2.6. OS in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik | 50 |
| 4.5. Rezidivanalyse | 51 |
| | |
| 5. DISKUSSION | 53 |
| 5.1 Fazit und Schlussfolgerung | 60 |
| | |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 61 |
| | |
| 7. ANHANG | 71 |
| 7.1. Abbildungsverzeichnis | 71 |
| 7.2. Tabellenverzeichnis | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----|--|
| CI | Continuous Infusion (Dauerinfusion) |
| EBV | Ebstein-Barr-Virus |
| EW | Einwohner |
| ED | Erstdiagnose |
| Gy | Gray |
| KG | Körpergewicht |
| KOF | Körperoberfläche |
| LK | Lymphknoten |
| NPX | Nasopharynxkarzinom |
| NW | Nebenwirkungen |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| PFS | Progression free survival (progressionsfreies Überleben) |
| RCT | Radiochemotherapie |

1. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Nutzens der konsequenten Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken in der Radioonkologie am Beispiel des Nasopharynxkarzinoms. Ziel der Analyse war es, die Überlegenheit der modernen radioonkologischen Behandlung in Bezug auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben, sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen zu zeigen. Aufgrund der besonderen anatomischen Lage und der hohen Radio- und Chemosensitivität ist die simultane Radiochemotherapie die Therapie der Wahl des fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms. Da diese Tumorentität in Deutschland eher selten ist, wurde ein langer Beobachtungszeitraum gewählt, um ein möglichst großes Patientenkollektiv zusammenstellen und untersuchen zu können.

Insgesamt konnten Datensätze von 51 Patienten retrospektiv ausgewertet werden, die zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.12.2017 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie an der Uniklinik Köln behandelt wurden. Aufgrund des langen Zeitraums kamen dabei unterschiedliche Bestrahlungstechniken (die konventionelle Mehrfeldertechnik sowie die IMRT und VMAT als 3-D-gestützte Bestrahlungstechniken) als auch unterschiedliche Chemotherapie-Regime (Carboplatin, Cisplatin, 5-Fluoruracil und Paclitaxel) zum Einsatz. Insbesondere die Bestrahlungstechniken wurden auf signifikante Unterschiede im Hinblick auf akute und chronische Nebenwirkungen (Therapietoxizitäten) sowie Überlebenszeiten (PFS und OS) geprüft.

Entgegen unserer Erwartung konnten in dieser Untersuchung diesbezüglich keine statistisch relevanten Unterschiede aufgezeigt werden. Die technische Überlegenheit der 3-D-gestützten Therapien, die mit einer verbesserten Dosisapplikation und einer Schonung der umliegenden Risikoorgane einhergeht, konnte in unserer Analyse weder die Inzidenzen der einzelnen unerwünschten Therapienebenwirkungen signifikant reduzieren, noch das Überleben verbessern. Ein Grund hierfür könnte das vergleichsweise kleine Patientenkollektiv sein. Außerdem wurden unterschiedliche Therapiemodalitäten eingesetzt, so dass ein direkter Vergleich nur bedingt möglich war.

Es bedarf größerer und multizentrischer Studien, um die anzunehmende Überlegenheit der aktuellen Therapiekonzepte nachzuweisen und weiter zu optimieren. Die simultane Radiochemotherapie ist nach wie vor die Therapie der Wahl bei der Behandlung des fortgeschrittenen NPX. Neue Therapieansätze, wie zum Beispiel der Einsatz einer Immuntherapie, sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

2. Einleitung

2.1 Definition des Nasopharynxkarzinoms

Das Nasopharynxkarzinom ist in der Regel ein Plattenepithel-, seltener ein adenoidzystisches Karzinom, welches von der nasopharyngealen Schleimhaut ausgeht. Nasopharynxkarzinome sind häufig (und lange) asymptomatisch, jedoch kann es bei fortgeschrittenen Stadien durch Infiltration der Schädelbasis zu Hirnnervenausfällen kommen. Bei Diagnosestellung liegt oft schon eine ausgeprägte lymphogene Metastasierung vor. ¹

2.2 Anatomie

Der menschliche Rachen besteht aus einem ca. 12 – 15 cm langen Muskelschlauch und ist die Kreuzungsstelle der Luft- und Speisewege. Der Nasopharynx (oder „Nasentrache“, auch *Pars nasalis pharyngis*) ist der oberste Abschnitt des Rachens und nur an der Luftleitung beteiligt. Als ventrale Öffnungen stellen die Choanen eine Verbindung zur Nasenhöhle her. Die kraniale Begrenzung an der Schädelbasis ist die Pharynxkuppel (auch *Fornix pharyngis*), wo die unpaare Rachenmandel (Tonsilla pharyngealis) zu finden ist. Die vordere, untere Wand des Nasopharynx besteht aus der Rückseite des weichen Gaumens. Beidseits lateral befinden sich die Tubenöffnungen (*Ostia pharyngea tubae* oder auch *Eustach'sche Röhren*), die die Belüftung des Mittelohrs sicherstellen. Der Tubenwulst (*Torus tubarius*) wird durch den Tubenknorpel erzeugt.

Kranial und lateral des Torus tubarius liegt eine blind endende Schleimhauttasche, die als Recessus pharyngeus (oder auch *Rosenmüller-Grube*) bezeichnet wird. Vom Torus gehen außerdem noch zwei weitere Schleimhautfalten ab: die Plica salpingopalatina und die Plica salpingopharyngea (darin enthalten ist der gleichnamige Muskel).

Der Nasopharynx läuft schließlich spitz zu und geht in Höhe des weichen Gaumens in den Oropharynx über. ^{2 3}

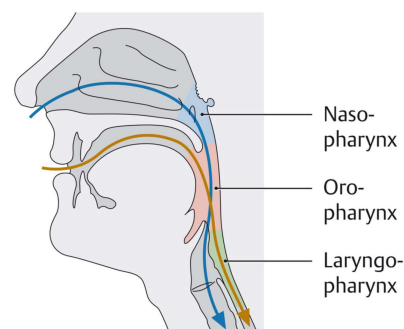


Abb. 1: Etagen des Pharynx (Schünke et al., 2009 ⁴)

2.3 Epidemiologie

Das Nasopharynxkarzinom ist mit einer Inzidenz von unter 1/100.000 Einwohner/Jahr für Männer und unter 0,5/100.000 EW/Jahr für Frauen in Deutschland ein eher seltener Tumor. In (Südost-) Asien, vor allem in Südchina und Hongkong, sowie in Teilen Afrikas ist das Nasopharynxkarzinom der häufigste maligne Tumor im Kopf-Hals-Bereich und mit einer Inzidenz von bis zu 12,7/100.000 EW/Jahr für Männer und bis zu 6,9/100.000 EW/Jahr für Frauen endemisch.

Männer erkranken demnach zwei- bis dreimal häufiger als Frauen.

Die Peakinzidenz liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr oder nach dem 60. Lebensjahr.^{5 6 7}

2.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Entstehung des Nasopharynxkarzinoms ist bisher nicht abschließend geklärt, jedoch scheint eine Kombination aus genetischer Disposition und verschiedenen Umwelteinflüssen sehr wahrscheinlich.^{6 8 9}

Zu den bisher bekannten Risikofaktoren für die Entstehung eines Nasopharynxkarzinoms gehören:

(1) Eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus:

Der Epstein-Barr-Virus gehört zu den humanen Herpesviren und ist weltweit verbreitet (mehr als 90% der Weltbevölkerung ist mit dem EBV infiziert). Auch wenn die Erstinfektion klinisch häufig inapparent verläuft, spielt das onkogene Epstein-Barr-Virus ätiologisch vor allem beim undifferenzierten Nasopharynxkarzinom eine große Rolle. Es kann in nahezu 100% der Fälle nachgewiesen werden. Das B-zelltropfe Virus findet sich im submukösen Drüsengewebe sowie in den zahlreichen B-Lymphozyten des Nasopharynx. Es ist in der Lage, sowohl Lymphozyten als auch Plattenepithelzellen zu permanentem Wachstum anzuregen, wodurch es zu dysplastischen Veränderungen im Bereich der Nasenschleimhaut kommen kann.

Bei einer Vielzahl der Patienten finden sich deutlich erhöhte Antikörpertiter gegen das Kapsidantigen und das Early-Antigen des Epstein-Barr-Virus im Serum. Deshalb bietet sich klinisch die Bestimmung des EBV-IgA als Tumormarker zur Rezidiv- und Therapiekontrolle an.³

^{6 9 10}

(2) Genetische Dispositionen:

Polymorphismen des Nitrosaminstoffwechsel (vor allem Veränderungen im *CYP2E1*) und von DNA-Reparaturmechanismen (zum Beispiel eine beeinträchtigte Funktion des Proteins *XRCC1*) scheinen die Entstehung eines Karzinoms des Nasopharynx zu begünstigen.

Ein Genpolymorphismus des humanen Leukozyten-Antigen (HLA) hingegen kann je nach Ausprägung das Erkrankungsrisiko sowohl erhöhen als auch senken. ^{8 10 11}

(3) diätetische Faktoren:

Der vermehrte Konsum von gesalzenem Fisch (insbesondere in China typisch) sowie der Genuss von Alkohol und Zigaretten scheinen die Entstehung eines Nasopharynxkarzinoms zu begünstigen. Im Gegensatz dazu kann sich der Verzehr von frischem Obst und Gemüse (wie zum Beispiel Karotten, Zitrusfrüchten oder grünem Blattgemüse) protektiv auswirken. ^{8 12}

2.5 Histologie

Der Nasopharynx ist mit respiratorischem Flimmerepithel und auch mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet, in dem kleine, seromuköse Schleimdrüsen eingebettet sind. Zahlreiche, kleine, lymphatische Zellen dehnen und unterbrechen das Epithel stellenweise, so dass eine netzartige Struktur entsteht. Als Teil des Waldeyer Rachenrings ist das Stroma des Nasen-Rachen-Raums reich an lymphatischem Gewebe, welches an ein ausgedehntes Kapillarsystem angeschlossen ist. ^{5 13}

Der Großteil der Nasopharynxkarzinome sind Plattenepithelkarzinome unterschiedlichen Verhornungs- und Differenzierungsgrades. Sarkome, Melanome und Adenokarzinome kommen vor, sind aber eher selten.

Anhand der WHO-Klassifikation lassen sich drei Typen unterscheiden:

1. Das verhornende Plattenepithelkarzinom
2. Das nicht-verhornende, differenzierte Karzinom (Typ Regaud)
3. Das nicht-verhornende, undifferenzierte Karzinom (Typ Schmincke)

Aufgrund einer engen Durchmischung von epithelialen Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Lymphozyten wurden vor allem die nicht-verhornenden, undifferenzierten Nasopharynxkarzinome auch als lymphoepitheliale Karzinome bezeichnet.

Auffällig ist, dass in endemischen Gebieten wie Südostasien die Karzinome vom Typ Schmincke deutlich überwiegen: In mehr als 95% der Fälle werden undifferenzierte, nicht-keratinisierende Karzinome beschrieben. Weniger als 5% der Patienten leiden unter einem nicht-verhornenden, differenzierten Karzinom und verhornende Plattenepithelkarzinome machen insgesamt weniger als 1% der Fälle aus.

In westlichen Ländern dominiert ebenfalls das nicht-keratinisierende, undifferenzierte Karzinom (bis zu 75% der Fälle). Bei fast jedem vierten Nasopharynxkarzinom (20 - 25%) handelt es sich um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom. ^{5 6 13 14}

2.6 Symptomatik

Je nach Stadium der Erkrankung können die Beschwerden der Patienten mindestens einer der folgenden vier Symptomklassen zugeordnet werden:

1. *nasale Beschwerden:*

Durch die Raumforderung im Nasopharynx kommt es bei vielen Patienten initial zu einer dauerhaft verstopften Nase mit konsekutiv behinderter Nasenatmung. Häufig klagen die Patienten außerdem über schleimig-eitrige Absonderungen beim Schnäuzen sowie vermehrtes Nasenbluten.

2. *otologische Symptome / Tuben ventilationsstörungen* (Leitsymptom in Europa):

Durch die posterolaterale Ausbreitung des Tumors kommt es zur einseitigen Verlegung der Eustach'schen Tube und dadurch zur Minderbelüftung des Mittelohres. Rezidivierende Otitiden, Otagien, ein neu aufgetretener Tinnitus, therapierefraktäre Paukenergüsse oder eine Hörminderung bis hin zum Hörverlust können die Folge sein.

3. *Hirnnervenparesen:*

Ein kraniales Tumorwachstum kann zu einer Infiltration der Schädelbasis führen. Bedingt durch eine Lähmung des Nervus trigeminus leiden die Betroffenen folglich unter starken Neuralgien oder Sensibilitätsstörungen bis hin zu Taubheit im Gesicht. Diplopie und Ophthalmoplegie treten bei einer Parese des Nervus abducens auf. Kopfschmerzen können ebenfalls ein Symptom der Infiltration der Schädelbasis sein.

4. *zervikale Lymphknotenschwellung* (Leitsymptom in China): vor allem sind Lymphknotenschwellungen im Halsbereich typisch.

Die für die meisten Tumorerkrankungen typische B-Symptomatik wird beim Nasopharynxkarzinom eher selten beschrieben. Imponiert ein Patient trotzdem mit starkem Gewichtsverlust oder Untergewicht, sollte an eine Metastasierung gedacht werden. ^{3 5 6 12 15}

2.7 Metastasierung

Nasopharynxkarzinome entstehen meist an der lateralen Wand des Nasen-Rachens oder in der Rosenmüller-Grube. Aufgrund der ausgeprägten lymphatischen Versorgung dieser Regionen kommt es sehr häufig zu einer frühzeitigen lymphogenen Metastasierung.

In 60-85% der Fälle werden bereits bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen festgestellt. Betroffen sind (in absteigender Häufigkeit) die zervikalen (86%), retroaurikulären (36%), posterior-zervikalen (30%), nuchalen (26%) sowie supraclaviculären (16%) Lymphknoten.

Fernmetastasen in Knochen, Lunge oder Leber werden in ca. 30% der Fälle diagnostiziert. ^{13 14}

2.8 Diagnostik

Dem gezielten Anamnesegespräch schließt sich eine ausführliche klinische Untersuchung an. Eine detaillierte Überprüfung der Hirnnerven sowie das sorgfältige Abtasten der Lymphknotenstationen (inklusive der Fossa supraclavicularis) sind unerlässlich. Eine Otoskopie (mit der Fragestellung, ob ein Paukenerguss vorliegt) sowie eine Nasopharyngoskopie mit transnasaler Probeexzision zur histologischen Sicherung sind ebenfalls dringend erforderlich. Aufgrund des häufig submukösen Tumorwachstums kann diese Gewebeprobe jedoch in einigen Fällen negativ sein, obwohl ein Nasopharynxkarzinom vorliegt. Deshalb wird alternativ eine Panendoskopie in Vollnarkose durchgeführt.

Die Laboruntersuchung umfasst vor allem die serologische Bestimmung der EBV-Antikörpertiter (IgA und IgG) gegen das EBV-Kapsid-Antigen (EBVCA) und das EBV nuclear antigen (EBNA).

Die apparative Diagnostik umfasst eine Impedanzmessung und eine Audiometrie zur Überprüfung des Hörvermögens sowie eine Sonografie der Halsweichteile zur Beurteilung der zervikalen Lymphknoten. Um die Tumorausdehnung beurteilen zu können, wird eine hochauflösende Computertomographie angefertigt. Eine Magnetresonanztomographie gibt zudem detailliert Aufschluss über die Abgrenzung der Raumforderung gegen angrenzende Gewebsstrukturen (wie zum Beispiel Hirnnerven) und ist deshalb für eine Therapieentscheidung unerlässlich.

Zum vollständigen Staging sind außerdem eine Röntgenaufnahme des Thorax (zum Ausschluss pulmonaler Metastasen) und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens (zum Ausschluss von Lebermetastasen und Ausschluss einer intraabdominellen Tumorabsiedlung) obligat. Bei Verdacht auf Knochenmetastasen kann zusätzlich eine Knochenszintigraphie angefertigt werden (fakultativ).^{5 6 14}

2.9 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Zur Klassifikation maligner Tumorerkrankungen hat sich das TNM-System etabliert.

Mit Hilfe dieses internationalen Systems werden Krebserkrankungen anhand der lokalen Ausdehnung des Primärtumors, des Befalls der regionären Lymphknoten sowie dem Vorhandensein von Metastasen in klinische Stadien eingeteilt (3 Kategorien).¹⁶

TNM-Klassifikation im Hinblick auf das Nasopharynxkarzinom:

T – Primärtumor

[Tis Carcinoma in situ]

T 1 Tumor auf den Nasopharynx begrenzt oder mit Ausbreitung auf den Oropharynx und/oder Nasenhöhle ohne parapharyngeale Invasion

T 2 Tumor mit parapharyngealer Ausbreitung und/oder Invasion des medialen Pterygoid, des lateralen Pterygoid und/oder der prävertebralen Muskulatur

T 3 Tumor infiltriert Knochenstrukturen der Schädelbasis oder Halswirbel, von Pterygoid-Strukturen und/oder Nasennebenhöhlen

T4 Tumor mit intrakranieller Ausbreitung und/oder Befall von Hirnnerven, Hypopharynx, Augenhöhle, Glandula parotis und/oder Invasion jenseits der lateralen Oberfläche der lateralen Musculi pterygoides

N – Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

- N1 Unilaterale Metastase(n) in Halslymphknoten und/oder uni- oder bilaterale Metastase(n) in retropharyngealen Lymphknoten, 6cm oder weniger in größter Ausdehnung, oberhalb der kaudalen Begrenzung des Krikoidknorpels
- N2 Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten, 6cm oder weniger in größter Ausdehnung, oberhalb der kaudalen Begrenzung des Krikoidknorpels
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, > 6cm in größter Ausdehnung und/oder jenseits der kaudalen Begrenzung des Krikoidknorpels

M – Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastase(n)

Stadieneinteilung nach vollständigem Staging:

| | | | |
|-------------|---------|------------|------------------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium II | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0, N1 | M0 |
| Stadium III | T1, T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N0, N1, N2 | M0 |
| Stadium IVa | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| | jedes T | N3 | M0 |
| Stadium IVb | jedes T | jedes N | M1 ¹⁶ |

2.10 Therapie

2.10.1. Operative Therapie

Aufgrund der anatomisch besonderen und technisch schwer zugänglichen Lage des Nasopharynx ist eine vollständige Resektion des Primärtumors in der Regel nicht möglich. Je nach Tumorgröße, -ausdehnung und -lokalisierung kann in Einzelfällen eine chirurgisch kurative Therapie in Betracht gezogen werden. Eine intrakranielle Tumorausbreitung beziehungsweise die Infiltration der Schädelbasis stellt im Allgemeinen eine Kontraindikation für eine chirurgische Therapie dar. Bei zervikaler Metastasierung sollte über eine Neck Dissection (operative Ausräumung aller LK einschließlich des umliegenden Fett- und Bindegewebes oder einzelner LK-Level) diskutiert werden, um das lokoregionäre Rezidivrisiko zu senken. ^{3 5 6}

2.10.2. Strahlentherapie

Aufgrund der hohen Strahlensensibilität des Nasopharynxkarzinoms ist die definitive Radiotherapie die Behandlung der Wahl. Es sollte sowohl der Primärtumor als auch das dazugehörige Lymphabflussgebiet bestrahlt werden.

Vor Behandlungsbeginn ist eine Computertomographie (oder ein MRT oder PET) zur dreidimensionalen Bestrahlungsplanung obligat. So lassen sich die Risiken des eigentlichen Tumors, der Lymphknotenmetastasen sowie der angrenzenden Lymphknotenregionen detailliert bestimmen und die jeweiligen Zielvolumina exakt berechnen.

Die Strahlentherapie ist eine lokale Therapie. Das heißt, dass ihre (erwünschte) tumorzerstörende Wirkung und gegebenenfalls (unerwünschte) Nebenwirkungen in der Regel nur im Bereich des Bestrahlungsfeldes auftreten. ^{14 17 18}

2.10.2.1. Radiotherapeutische Konzepte

Im Zuge der sich stets weiterentwickelnden Technik und der Digitalisierung werden in der Strahlentherapie immer wieder neue Therapietechnologien implementiert.

Aktuell sind in Deutschland ca. 98% der Bestrahlungssysteme mit Elektronen-Linearbeschleunigern (in konventionelle Linac-Anlagen mit C-Bogen-Gantry, Tomo-Therapie-Geräte und das Cyberknife aufgeteilt) und nur ca. 1% mit Protonen- oder Ionenstrahlen ausgestattet. Darüber hinaus gibt es aktuell sechs Gamma-Bestrahlungsanlagen. ^{19 20}

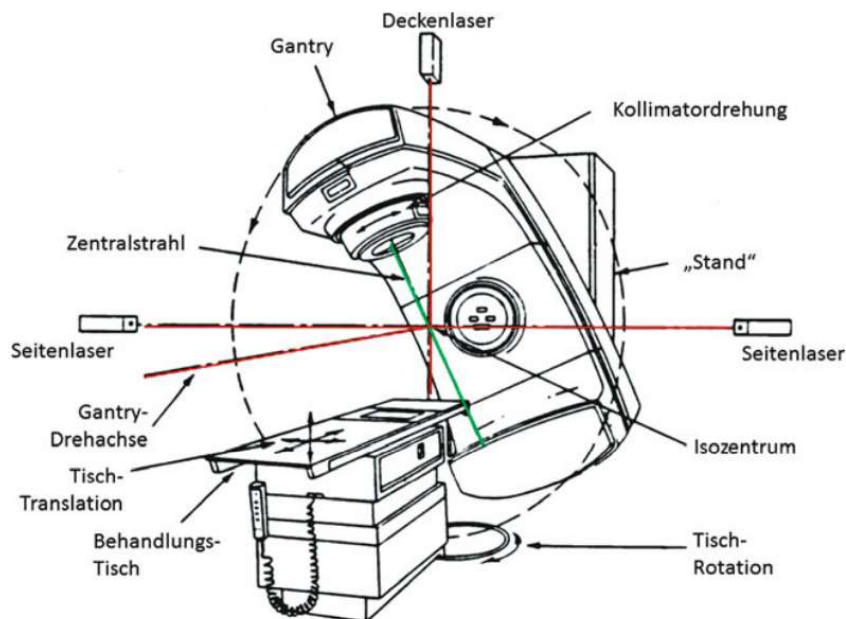


Abb. 2: Komponenten eines Linac-Bestrahlungssystems (Schlegel et al., 2018, S. 526²⁰)

Die Basis jeder Radiotherapieplanung ist ein Patientenmodell, welches mit Hilfe eines 3-D-Bildgebungsverfahren erzeugt wird. Hierbei wird der Patient am Bildgebungsgerät immobilisiert, damit bei der späteren Bestrahlung eine reproduzierbare Lagerung gewährleistet werden kann. Je nach Tumorlokalisation und Bestrahlungsfeld kommen verschiedene Systeme zur Fixierung des Patienten zum Einsatz (bei Kopfbestrahlungen z.B. Thermoplast-, Scotchcast- oder gedruckte Masken, bei extrakranieller Bestrahlung werden häufig Vakuummatratzen verwendet). Anschließend wird mit dem fixierten Patienten ein Planungs-CT angefertigt, in der unter anderem die geometrische Lage des Tumors und der benachbarten Risikoorgane erfasst wird. Nach der Konturierung des Zielvolumens und der Definition des Bestrahlungszielpunktes und der Risikoorgane erfolgt mit Hilfe einer Bestrahlungsplanungs-Software die (inverse) Berechnung der Dosisverteilung. Im Anschluss wird der erstellte Bestrahlungsplan anhand einer Phantombestrahlung geprüft und wenn nötig so lange geändert, bis der Plan mit den therapeutischen Anforderungen übereinstimmt (sog. Optimierungsprozess). Wenn alle geforderten Gütekriterien eingehalten werden, wird der Plan zur Behandlung freigegeben.

Im Anschluss daran kann die eigentliche Bestrahlung durchgeführt werden. Dabei ist es essentiell, dass der Patient genauso gelagert wird wie bei der Bildgebung. Die korrekte Positionierung des

Patienten wird mit Hilfe von Bildgebungsverfahren an den Bestrahlungsgeräten überprüft und gegebenenfalls angepasst. Erst dann werden alle Bestrahlungsparameter am Bestrahlungsgerät eingestellt und die Strahlentherapie appliziert. ^{21 22}

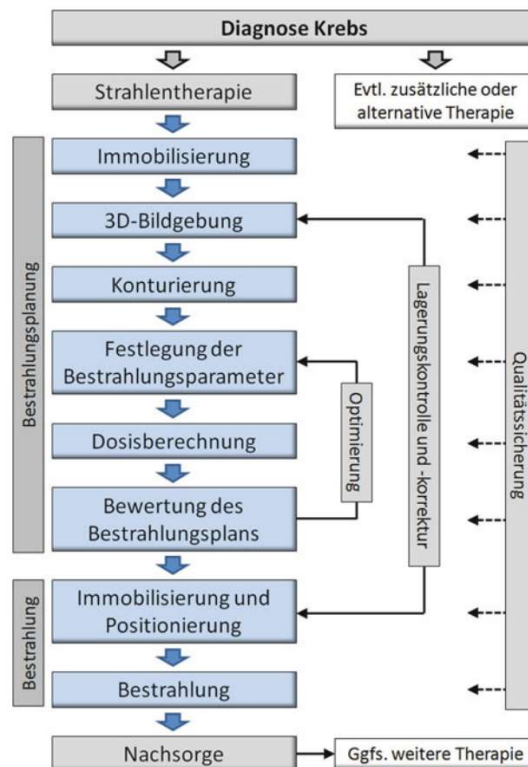


Abb. 3: Prinzipieller Ablauf einer Strahlentherapie (Schlegel et al., 2018, S. 400 ²¹)

2.10.2.2. Bestrahlungsplanung

2.10.2.2.1. konventionelle Radiotherapie (Mehrfelder-Technik)

Bei der konventionellen, zweidimensional geplanten Strahlentherapie werden zwei seitlich opponierende Felder genutzt, um den Primärtumor sowie das zervikale Lymphabflussgebiet zu behandeln. Wichtige, strahlensensible Strukturen wie der Hirnstamm, das Rückenmark und die Augen werden in einer zweiten Phase der Behandlung, während des sogenannten Boosts, abgeschirmt und so geschützt.

Die Bestrahlungsfelder, über welche die Strahlendosis appliziert wird, werden durch verschiedene physikalische (unter anderem Energiespektrum und Strahlenart) und geometrische (zum Beispiel Quelldurchmesser und Strahlbegrenzungssysteme) Parameter definiert.

Konventionelle Bestrahlungstechniken im Kopf-Hals-Bereich sind durch die Überlagerung des Zielvolumens mit Risikostrukturen (u.a. Sehnerven, Temporallappen, Innen- und Mittelohr, Kiefergelenk, ggf. Hirnstamm) in der Regel begrenzt. Außerdem kommt es schnell zu ausgeprägten Reaktionen des Normalgewebes. Vor allem die Schädigung von Speicheldrüsen kann die Lebensqualität des Patienten massiv einschränken. Mit Hilfe der IMRT ist es möglich, eine Dosisescalation an Ziel- und eine Dosisreduktion an Risikostrukturen vorzunehmen, weshalb diese Bestrahlungstechnik bei der Behandlung eines Nasopharynxkarzinom vorrangig angewendet wird.^{23 19 24}

2.10.2.2. intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie zählt zu den 3D-Bestrahlungstechniken.

Die Intensität wird in der Regel mit Hilfe von schmalen Metallblenden (sogenannten Multileaf-Kollimatoren) für jedes Bestrahlungsfeld einzeln eingestellt. So können steilere Dosisgradienten erzeugt und gleichzeitig Risikoorgane besser geschützt werden.^{17 18 24}

Die IMRT kann auch mit individuellen Kompensatoren durchgeführt werden. Dieses Verfahren ist jedoch mit vielen Nachteilen (u.a. hoher Fertigungsaufwand und Therapieunterbrechungen aufgrund von Kompensatorwechsel) verbunden, so dass es in der Praxis wenig Anwendung findet.²³

Ein weiterer Vorteil der intensitätsmodulierten Radiotherapie ist die Möglichkeit der inversen Therapieplanung (im Gegensatz zur herkömmlichen Vorwärtsplanung): bereits im Planungssystem können unter anderem die Zieldosis für den Tumor und die Maximaldosis für kritische benachbarte Organe definiert werden. Anschließend wird anhand dieser Werte die optimale Feldkonfiguration berechnet, so dass die Dosisverteilung deutlich besser an das Zielvolumen angepasst werden kann.¹⁹

2.10.2.2.3. Volumetric modulated Arc Therapy (VMAT)

Diese Bestrahlungstechnik stellt eine Weiterentwicklung der IMRT-Technik dar: Alle Parameter wie zum Beispiel Dosisraten, Feldgröße und Gantry-Geschwindigkeit werden dynamisch unter der laufenden Bestrahlung mit Hilfe der Multileaf-Kollimatoren stetig moduliert, so dass die Dosis noch

optimaler an den zu bestrahlenden Tumor und die umgebenden Risikoorgane angepasst werden kann.¹⁸

2.10.2.3. Fraktionierung

Wird die Gesamtbestrahlungsdosis nicht auf einmal sondern in mehreren, einzelnen Teildosen verabreicht, so spricht man von einer fraktionierten Bestrahlung. Es wird außerdem zwischen Normo-, Hypo- und Hyperfraktionierung unterschieden.

Ein Vorteil der Hyperfraktionierung ist die Schonung des eher spät reagierenden Normalgewebes durch die kleinere Einzeldosis.

Die Nebenwirkungen am Normalgewebe sind meist irreversibel (= chronisch) und damit in der Regel dosislimitierend. Werden ausreichend lange Abstände zwischen den verabreichten Fraktionen eingehalten, so kann sich das Normalgewebe vollständig vom sublethalen Strahlenschaden erholen (= „complete repair“). Bei kürzeren Zeitabständen kommt es zu einer unvollständigen Erholung (= „incomplete repair“). Um dies zu vermeiden wird empfohlen, Fraktionierungsintervalle von mindestens 6 Stunden einzuhalten.^{24 25 26}

2.10.2.4. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Durch den Einsatz ionisierender Strahlen kommt es sowohl an Tumor- als auch an Normalgeweben durch Veränderung der Zellfunktionen zu letalen, subletalen und potentiell letalen Strahlenschäden. Potentiell letale und subletale Zellschäden können im Gegensatz zu letalen Schäden repariert werden. Grundsätzlich gilt, dass die Strahlenempfindlichkeit mit abnehmender Zelldifferenzierung und ansteigender Proliferationsaktivität zunimmt.

Folglich ist zum Beispiel das lymphatische System sehr strahlensensibel.²⁷

Man unterscheidet zwischen Früh- und Spätreaktionen bzw. akuten und chronischen Nebenwirkungen der Radiotherapie.

Alle Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten 90 Tage nach Therapie auftreten, werden als akut bezeichnet. Nebenwirkungen ab dem 91. Tag werden folglich als chronische Nebenwirkung angegeben. Sie können sich entweder direkt aus akuten Nebenwirkungen entwickeln (sogenannte „consequential late effects“) oder gänzlich unabhängig davon erst im Verlauf auftreten.^{26 28}

2.10.2.4.1. Akute Toxizität

An akut reagierenden und schnell proliferierenden Geweben laufen akute Strahlenreaktionen meist als Stammzell- oder Gefäßschaden ab. Durch die gesteigerte Proliferation von überlebenden Stammzellen kann so ein Stammzellverlust nach einigen Tagen wieder ausgeglichen werden, so dass sich akute Strahleneffekte nach Therapieende oft vollständig zurückbilden. Akute Nebenwirkungen der Radiotherapie sind prinzipiell nicht nur auf das jeweilige Bestrahlungsfeld beschränkt. Sie können auch in benachbarten Strukturen oder systemisch auftreten, z.B. in Form einer Strahlenpneumopathie oder Leukopenie. Durch Bestrahlungspausen („split course“), eine Protrahierung der Radiotherapie oder den Einsatz von Kortikoiden und Antiphlogistika kann das Ausmaß akuter Strahlennebenwirkungen verringert werden.²⁷

Zu den häufigsten akuten Strahleneffekten im Kopf-Hals-Bereich zählen ein verminderter Speichelfluss mit konsekutiver Mundtrockenheit und / oder eine Mukositis mit Schleimhautulzerationen, Pilzinfektionen, Schluckstörungen bis hin zur Pharyngitis, Geschmacksstörungen und Hautrötungen.¹⁴

Die Einteilung erfolgt nach Schweregrad und beginnt in der Regel mit Schweregrad I (geringe bzw. leichte NW), gefolgt von Grad II (mäßige NW), Grad III (starke bzw. ausgeprägte NW) und Grad IV (lebensbedrohliche NW). Letale NW werden als Grad V angegeben.²⁹

Wichtige prophylaktische Maßnahmen sind eine gute Mundhygiene und der Verzicht auf Alkohol, Nikotin oder scharfe Speisen. Behandelt werden können akute Nebenwirkungen unter anderem mit Mund-Rachenspülungen und Inhalationen.^{14 17}

2.10.2.4.2. Chronische Toxizitäten

Chronische Nebenwirkungen der Radiotherapie treten verzögert, also Wochen, Monate oder auch Jahre nach Behandlung auf und resultieren aus einer Stammzellschädigung der langsam proliferierenden Gewebe wie z.B. Bindegewebe, Muskulatur oder Knochen. Da Spätfolgen der Strahlentherapie häufig irreversibel und schwierig zu behandeln sind, sollte eine Einzeldosis von 2 Gray am Referenzpunkt bei einer normo-fraktionierten Radiotherapie nicht überschritten werden.²⁷

Eine der häufigsten chronischen Toxizitäten nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich ist die Xerostomie. Ursächlich hierfür ist nicht nur die akute Zerstörung der v.a. serösen Zellen während der Bestrahlung, sondern vor allem die anschließende strahlenbedingte Modulation der

intrazellulären Signaltransduktion. Dadurch wird die sekretorische Leistung der Zellen dauerhaft gestört und die Patienten leiden unter einer chronischen Mundtrockenheit.³⁰

Des Weiteren kann es zu einer Rhinitis oder Pharyngitis sicca kommen. Auch Parodontosen, Karies oder eine latente Hypothyreose zählen zu den chronischen Toxizitäten. Zudem leiden manche Patienten unter einer eingeschränkten Beweglichkeit im Kiefergelenk.¹⁷

In seltenen Fällen kann es nach Bestrahlung eines Nasopharynxkarzinoms zu einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten oder der Entstehung eines Zweittumors (z.B. Glioblastom, Sarkom, Zungenkarzinom) kommen.¹⁴

2.10.2.4.3. Recall-Phänomen

Das sogenannte Recall-Phänomen beschreibt das Wiederauftreten einer bereits abgeklungenen Strahlenreaktion wie z.B. eines Hauterythems oder einer Mukositis, die Monate oder Jahre nach Radiotherapie durch die Gabe eines Chemotherapeutikums oder eines Antikörpers erneut induziert wird. Am ehesten wird dies durch eine Hypersensitivitätsreaktion gegenüber der Triggersubstanz erklärt.

Das Recall-Phänomen ist sehr selten und kann durch verschiedene Substanzen ausgelöst werden, u.a. durch Anthrazykline, Doxorubicin, Etoposid, Gemcitabin, Methotrexat oder Taxane. Setzt man die Triggersubstanz ab, klingt die Hautreaktion ebenfalls innerhalb weniger Tage ab. Eine symptomatische Therapie mit Antihistaminika oder topischen Steroiden ist möglich.^{27 31 32}

2.10.3. Chemotherapie

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die alleinige Chemotherapie der kombinierten Radiochemotherapie sowohl im Hinblick auf das progressionsfreie als auch auf das Gesamtüberleben unterlegen ist.^{33 34 35}

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien werden deshalb ergänzend zur Strahlentherapie (adjuvant oder simultan) vor allem platinbasierte Chemotherapeutika wie Cis- oder Carboplatin eingesetzt.

Um Rezidive zu vermeiden, wird bei EBV-assoziierten Tumoren nach Erreichen einer Vollremission eine Therapie mit β -Interferonen angeschlossen.^{6 17 36}

2.10.3.1. Substanzen

Simultan zur Radiotherapie wird eine platinhaltige Chemotherapie empfohlen. Die Dosis wird anhand der Körperoberfläche berechnet und zeitgleich zur Strahlentherapie appliziert. Ein international übliches Schema sieht die Gabe von Cisplatin 100 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1, 22 und 43 vor.³⁶

2.10.3.2. Toxizitäten

Die hämatotoxischen, nephrotoxischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen der Chemotherapie verhalten sich typisch für die einzelnen Substanzklassen.

Bei Platinderivaten zählen v.a. ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen zu den häufigsten Nebenwirkungen, die durch eine simultane Strahlentherapie meist zusätzlich verstärkt werden. Mit der Hilfe von 5-HT₃-Antagonisten (z.B. Ondansetron) und Glukokortikoiden kann der Übelkeit in der Regel ausreichend entgegengewirkt werden.

Zu weiteren Nebenwirkungen einer platinhaltigen Chemotherapie zählen Polyneuropathien, Hämato-, Nephro- und Ototoxizität.^{14 27 37}

2.10.4. Radiochemotherapie

Da Chemotherapeutika das Ansprechen des Tumors auf die Strahlentherapie verbessern, zieht die kombinierte Radiochemotherapie einen größeren Antitumoreffekt nach sich, als wenn beide Therapiemodalitäten einzeln appliziert werden. Durch die Reduktion von Fernmetastasen sowie einer höheren lokalen Tumorkontrolle wird außerdem das Gesamtüberleben der Patienten verbessert, so dass die simultane Radiochemotherapie die bevorzugte Therapie des (fortgeschrittenen) Nasopharynxkarzinoms ist. Es ist wichtig, den Patienten während der Behandlung engmaschig zu überwachen, da durch die kombinierte Therapie das Risiko für lokale sowie systemische Nebenwirkungen steigt.^{14 18}

Der S3-Leitlinie (Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms)³⁸ entsprechend kann den Patienten, die sich aufgrund eines NPX einer Radiochemotherapie unterziehen, in der Regel entweder eine konventionell fraktionierte oder eine moderat akzelerierte Strahlentherapie in Kombination mit einer simultanen, platinbasierten Chemotherapie angeboten werden.

Bei der konventionell fraktionierten Radiotherapie wird der Patient 5-mal pro Woche mit einer Strahlendosis von 1,8-2 Gray bestrahlt. Die Zieldosis beträgt insgesamt 70-72 Gy, so dass die

Behandlungsdauer 7 Wochen beträgt. Je nach Behandlungsplan und Chemotherapieprotokoll erhält der Patient außerdem an Tag 1, 22 und 43 der Radiotherapie 100mg/m² KOF Cisplatin oder an Tag 1-5 und 29-33 20mg/m² KOF Cisplatin + 600mg/m² KOF 5-FU als 24h CI.

Bei der moderat akzelerierten Strahlentherapie in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie gibt es verschiedene radiotherapeutische Konzepte: Entweder werden die Patienten 6-mal die Woche mit 2 Gy bis zu einer Gesamtstrahlendosis von 70 Gy bestrahlt (Behandlungsdauer: 6 Wochen) oder 5-mal die Woche mit 1,8 Gy bis zu einer Gesamtstrahlendosis von 54 Gy. Im Anschluss erfolgt ein Boost mit jeweils 1,5 Gy an den letzten 12 Tagen der Radiotherapie, so dass kumulativ eine Gesamtstrahlendosis von 72 Gy erreicht wird (Behandlungsdauer: 6 Wochen). Eine weitere Therapievariante ist die Bestrahlung 5-mal pro Woche mit 1,7 Gy bis 54,4 Gy mit integriertem Boost bis zu einer Gesamtstrahlendosis von kumulativ 70,4 Gy (Behandlungsdauer: 6 Wochen und 2 Tage).

Die Chemotherapie beinhaltet entweder die Gabe von 100mg/m² KOF Cisplatin an Tag 1 und 22 der Strahlentherapie oder 40mg/m² KOF Cisplatin 1-mal pro Woche (während der Behandlung). Die Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil ist ebenfalls möglich: in diesem Fall wird dem Patienten an Tag 1-5 und 29-33 20mg/m² KOF Cisplatin und an Tag 1-5 600mg/m² KOF 5-FU (als 24h CI) verabreicht.

Die alleinige Gabe von Carboplatin AUC 1x/Woche während der Strahlentherapie ist möglich aber in der Praxis eher selten.

2.11 Tumornachsorge

Um regionäre Metastasen oder Rezidive frühzeitig zu erkennen, sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen unerlässlich. Diese erfolgen im interdisziplinären Team und beinhalten in der Regel die körperliche Untersuchung inklusive der Inspektion und Palpation, die invasive Diagnostik mittels Endoskopie und Sonographie und die Bildgebung mittels Röntgen und Anfertigung einer CT. Außerdem werden Laboruntersuchungen, u.a. die Bestimmung von Entzündungs- und Tumormarkern sowie des Epstein-Barr-Virus-Titers, ergänzend durchgeführt.

Die Zeitabstände variieren je nach Befund und Behandlungsdauer, so dass innerhalb des ersten Jahres meist relativ kurz Intervalle von drei Monaten bestehen, welche mit zunehmendem Abstand zur Therapie auf drei, sechs und später zwölf Monate ausgeweitet werden. Bei Auftreten von neuen Symptomen oder auch Spätreaktionen sollten die Patienten zeitnah klinisch vorstellig werden.^{17 18}

2.12 Prognose

Die Prognose wird von verschiedenen, individuellen Faktoren wie Alter, Tumorart, TNM-Stadium bei Erstdiagnose und bestehenden Vorerkrankungen beeinflusst.

Betrachtet man alle Patienten (unabhängig vom Tumorstadium bei Erstdiagnose), so liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate aktuell bei ca. 60%.

Patienten, bei denen das Tumorwachstum lokal begrenzt (und auf den Nasopharynx beschränkt) ist, haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80% die beste Prognose. Betroffene, bei denen umliegende Strukturen (wie z.B. Lymphknoten) von Tumorzellen infiltriert wurden, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 73% und bei Patienten, bei denen bereits eine Fernmetastasierung stattgefunden hat, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 48%. ^{17 39 40}

3. Material und Methoden

3.1 Ermittlung des Patientenkollektivs (und Ausschlusskriterien)

Zu Beginn wurden (unabhängig vom TNM-Status) alle Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2017 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie an der Uniklinik Köln aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms simultan radiochemotherapeutisch behandelt wurden.

Anschließend wurden die erhobenen Daten präzisiert und sortiert, so dass insgesamt 51 Datensätze retrospektiv ausgewertet werden konnten. Patienten mit einem operativen Therapieansatz, alleiniger Radio- oder Chemotherapie, mit einem palliativen Konzept oder unvollständigen Datensätzen (z.B. LFU innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn) wurden bei der (Daten-)Analyse nicht berücksichtigt.

3.2 (retrospektive) Datenerhebung und -analyse

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte anhand von Terminbüchern der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Strahlentherapie und Cyberknife Center der Uniklinik Köln, der archivierten Patientenakten sowie mit Hilfe des klinikinternen, digitalen Patienteninformations- und Managementsystems ORBIS.

Zusätzlich zu den Stammdaten der Patienten (wie zum Beispiel Alter und Geschlecht) wurden radiologische, histologische und laborchemische Befunde erhoben sowie patientenspezifische Strahlen- und Chemotherapieprotokolle zusammengetragen. Durch interdisziplinäre Nachsorgetermine, die sowohl in der Klinik für Strahlentherapie als auch in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Uniklinik Köln stattfanden, wurden die Nebenwirkungen der Therapie, die während oder nach der Behandlung auftraten, protokolliert und retrospektiv analysiert. Außerdem wurden sie in verschiedene Schweregrade kategorisiert. Des Weiteren erfolgte eine Bildgebung, anhand derer die lokale Tumorkontrolle überprüft und mögliche Rezidive früh detektiert werden konnten. Wenige Patienten haben bis zum Beobachtungsende am 31.12.2017 Nachsorge- und Kontrolltermine nicht mehr wahrgenommen.

3.3 Statistische Analyse

Die ermittelten Daten wurden zunächst in einer Datenbank zusammengetragen und anschließend mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS von IBM (Version 27) analysiert und ausgewertet.

Deskriptive Statistiken (wie zum Beispiel die demographischen Daten oder die therapieassoziierten Nebenwirkungen) wurden durch eine Häufigkeitsanalyse ermittelt.

Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve untersucht und dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mittels Log-Rank-Test geprüft (gefordert: $p = <0,05$). Die entsprechenden Diagramme wurden entweder mit SPSS oder Word (Version 2205) erstellt. Akute und chronische Nebenwirkungen der Therapie wurden vor der Analyse entsprechend der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for adverse Events (Version 5.0) in verschiedene Schweregrade unterteilt. Um die relevanten Endpunkte (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und lokale Kontrolle) in der Analyse zu berechnen, wurden die entsprechenden Zeiträume von dem Zeitpunkt der histopathologischen Erstdiagnose bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses berechnet.

3.4 Follow Up

Patienten, die aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms in der Uniklinik Köln radiochemotherapeutisch behandelt wurden, wurden auch nach Abschluss der Therapie regelmäßig zu den gesetzlich vorgeschriebenen Nachsorgeuntersuchungen einbestellt. So können Nebenwirkungen der Therapie diagnostiziert und, falls notwendig, behandelt werden. Des Weiteren wird durch diese engmaschige Therapiekontrolle gewährleistet, dass mögliche Rezidive frühzeitig detektiert und behandelt werden können.

Die Nachsorge umfasst regelhaft mindestens 5 Jahre und erfolgt interdisziplinär: In der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie an der Uniklinik Köln findet der erste Nachsorgetermin 6 Wochen nach Beendigung der Radiotherapie statt. In den folgenden 24 Monaten stellen sich die Patienten alle 3 Monate vor; ab dem 3. Jahr erfolgt die Nachsorge nur noch 1x / Jahr (bei Komplikationen oder auf Wunsch des Patienten sind Wiedervorstellungen jederzeit möglich und indiziert). Bei jedem Termin wird sowohl eine Hautinspektion als auch eine Inspektion des Mundes (v.a. der Mundschleimhaut) durchgeführt. Außerdem erfolgt eine gründliche Palpation der zugehörigen Lymphknotenstationen. Ergänzend hierzu erfolgt zudem ein Follow Up durch die Kollegen der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hier werden die Patienten in den ersten beiden Jahren nach Radiochemotherapie in der Regel in einem Abstand von 3 Monaten vorstellig. Ab dem 3. Jahr erfolgt eine Re-Visite des Patienten 2x / Jahr. Die Nachsorgeuntersuchungen beinhalten eine Sonographie des Halses und, je nach Tumorsitz, eine Oto- oder Rhinoskopie. Außerdem werden regelmäßige MRT und/oder CT-Kontrollen durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung / Deskriptive Daten

Das hier untersuchte Patientenkollektiv umfasst insgesamt 51 Patienten, die aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms in der Uniklinik Köln radiochemotherapeutisch behandelt wurden. 33 Patienten (64,71%) waren männlich und 18 (35,29%) weiblich.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Patienten zwischen 10 und 71 Jahre alt und das mediane Erkrankungsalter lag bei 54 Jahren. Es wurden alle TNM-Stadien berücksichtigt und bei 14 Patienten (27,5%) lag eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus vor. Alle Patienten unterzogen sich einer simultanen Radiochemotherapie mit kurativer Therapieindikation.

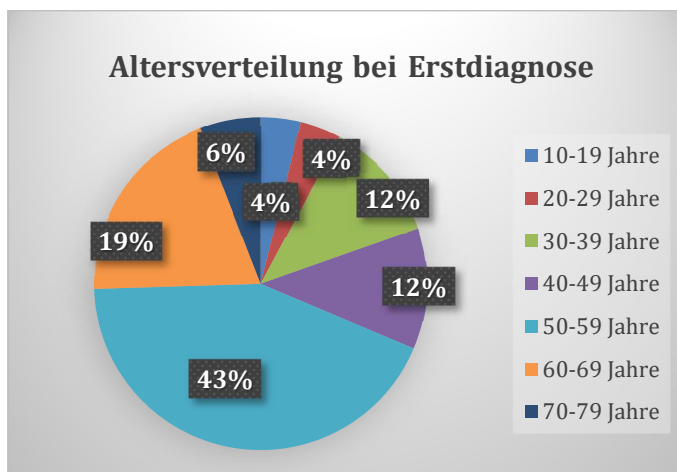


Abb. 4: Altersverteilung bei ED

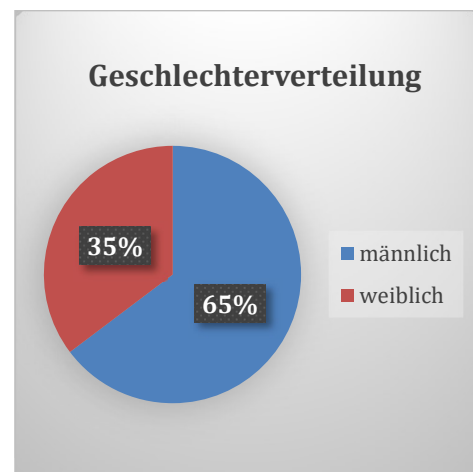


Abb. 5: Geschlechterverteilung bei ED

4.1.2. TNM-Status

Bei dieser Datenerhebung und -auswertung wurden Patienten aller TNM-Stadien berücksichtigt:

4.1.2.1. T-Status

Sieben Patienten waren initial dem Tumorstadium 1 zuzuordnen (Tumorgröße <2cm, 13,7%), bei 24 Patienten lag das Tumorstadium 2 vor (Tumorgröße 2-5cm, 47,1%) und bei 8 Patienten war

der Tumor bei Diagnosestellung bereits größer als 5cm (T3, 15,7%). In 10 Fällen hatte der Tumor bereits umliegende Strukturen infiltriert (T4, 19,6%).

Bei 2 Patienten war die Tumorgöße nicht genau bestimmt.

| Tumorstatus | Patientenanzahl | Prozentualer Anteil |
|--------------------|------------------------|----------------------------|
| Tx | 2 | 3,9% |
| T1 | 7 | 13,7% |
| T2 | 24 | 47,1% |
| T3 | 8 | 15,7% |
| T4 | 10 | 19,6% |

Tab. 1: Einteilung und Häufigkeiten des Tumorstatus bei ED

4.1.2.2. N-Status

In 3 Fällen konnten die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden (Nx, 5,9%). 13 der 51 Patienten hatten bei Diagnosestellung keine regionären Lymphknotenmetastasen (25,5%). Bei 8 Patienten lag initial das Stadium N1 (15,7%), bei 23 Patienten das Stadium N2 (45,1%) und bei 4 Patienten das Stadium N4 (7,8%) vor.

| Lymphknotenstatus | Patientenanzahl | Prozentualer Anteil |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| Nx | 3 | 5,9% |
| N0 | 13 | 25,5% |
| N1 | 8 | 15,7% |
| N2 | 23 | 45,1% |
| N3 | 4 | 7,8% |

Tab. 2: Einteilung und Häufigkeiten der Lymphknotenstadien bei ED

4.1.2.3. M-Status

Nur 3 Patienten (5,9%) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits fernmetastasiert (und wurden aufgrund kurativer Therapieindikation trotzdem in die Untersuchung miteingeschlossen). Bei 5 Patienten (9,8%) wurden keine Angaben zum Metastasierungsstatus gemacht. 43 Patienten (84,3%) waren ohne Fernmetastasen.

| Fernmetastasen | Patientenanzahl | Prozentualer Anteil |
|----------------|-----------------|---------------------|
| Mx | 5 | 9,8% |
| M0 | 43 | 84,3% |
| M1 | 3 | 5,9% |

Tab. 3: Einteilung und Häufigkeiten von Fernmetastasen bei ED

4.1.3. TNM-Status und Tumorstadien

Entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation maligner Tumoren befanden sich nach vollständigem Staging 6 Patienten in Stadium I (11,8%), 7 in Stadium II (13,7%), 20 in Stadium III (39,2%), 8 in Stadium IVa (15,7%) und 3 in Stadium IVb (5,9%). 7 Patienten konnten aufgrund fehlender Information nicht eindeutig zugeordnet werden (13,7%).

| Tumorstadium | T | N | M | Patientenanzahl | prozentualer Anteil |
|-----------------|---------|---------|----|-----------------|---------------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 | 0 | 0% |
| I | T1 | N0 | M0 | 6 | 11,8% |
| II | T1-2 | N0-1 | M0 | 7 | 13,7% |
| III | T1-3 | N0-2 | M0 | 20 | 39,2% |
| IVa | jedes T | N0-3 | M0 | 8 | 15,7% |
| IVb | jedes T | jedes N | M1 | 3 | 5,9% |
| keine Zuordnung | | | | 7 | 13,70% |

Tab. 4: Einteilung und Häufigkeiten der Tumorstadien bei ED

4.1.4. Follow Up

Die zeitliche Nachbeobachtung des hier untersuchten Patientenkollektivs endete entweder aufgrund eines Events wie Progress, Tod oder LFU, oder regelhaft nach 5 Jahren oder aufgrund des Ablaufs des festgelegten Beobachtungszeitraums (31.12.2017).

Das mediane Follow Up betrug 35 Monate.

4.2 Radiochemotherapeutisches Behandlungskonzept

Alle Patienten des hier untersuchten Patientenkollektivs wurden radiochemotherapeutisch behandelt.

28 der insgesamt 51 Patienten (54,9%) wurden mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt, 18 Patienten (35,3%) erhielten die IMRT und 5 Patienten (9,8%) die VMAT. Die Bestrahlung erfolgte in der Regel normofraktioniert (1,8 – 2,0 Gy 1x/Tag, 5x/Woche, 96%), nur bei 2 Patienten wurde eine hyperfraktionierte Bestrahlung (1,0 – 1,4 Gy 2x/Tag, 5x/Woche, 4%) durchgeführt. Unter Verwendung der Mehrfeldertechnik wurde eine mediane Bestrahlungsdosis von 70,2 Gy erreicht. Bei den 3-D-gestützten Bestrahlungstechniken betragen die medianen Bestrahlungsdosen 71,2 Gy (IMRT) und 70 Gy (VMAT).

Insgesamt erhielten 38 Patienten eine simultane Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel 40mg/m² KOF. 10 Patienten erhielten eine Kombination aus Carboplatin, 5 FU und Paclitaxel 40mg/m² KOF und zwei Patienten erhielten nur Cisplatin.

| | Mehrfeldertechnik | IMRT | VMAT |
|------------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|
| Fälle gesamt | 28 | 18 | 5 |
| mediane Gesamtstrahlendosis | 70,2 Gy | 71,2 Gy | 70 Gy |
| Radiochemotherapie mit: | | | |
| Carboplatin und Paclitaxel | 25 | 11 | 2 |
| Carboplatin, 5 FU und Paclitaxel | 2 | 5 | 3 |
| Cisplatin | 0 | 2 | 0 |

Tab. 5: Aspekte des radiochemotherapeutischen Behandlungskonzepts

4.3 Strahlentherapieassoziierte Toxizitäten

Die im vorliegenden Patientenkollektiv aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen der Radiotherapie wurden anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for adverse Events (CTCAE) Version 5.0 in verschiedene Schweregrade unterteilt und ausgewertet.

4.3.1. akute (strahlentherapieassoziierte) Toxizitäten

Die Dys- und Odynophagie (100%), die Mukositis (100%) und die Xerostomie (80,4%) waren die häufigsten akuten Nebenwirkungen, die im gewählten Beobachtungszeitraum bei den radiochemotherapeutisch behandelten NPX-Patienten auftraten.

Alle Patienten des untersuchten Kollektivs entwickelten eine Dysphagie und/oder Odynophagie (100%). Bei 30 Patienten handelte es sich um eine leichte Schluckstörung bzw. Schluckschmerzen (Grad 1 oder 2, 58,8%). Bei 21 Patienten lag eine schwere Schluckstörung (Grad 3 bis 4) bis hin zur Aphasie vor (41,2%). Eine Mukositis trat ebenfalls bei allen Patienten auf (100%). In 36 Fällen handelte es sich um eine leichte, bei 15 Personen um eine schwere Entzündung der Schleimhaut (70,6% vs. 29,4%). 37 Patienten litten außerdem unter einer leichten Mundtrockenheit (72,5%). In 4 Fällen lag eine schwere Xerostomie vor (7,8%). Auch Geschmacksstörungen wurden häufig beschrieben: 20 Patienten bemerkten eine leichte, 5 Patienten eine schwerwiegende Dysgeusie (39,2% vs. 9,8%, insgesamt 49%). Bei 20 Patienten entwickelte sich während der Therapie eine behandlungswürdige Strahlendermatitis (39,2%): in 14 Fällen handelte es sich um eine leichte (Strahlen-)Dermatitis, in 6 Fällen um eine Dermatitis mit Epidermiolysen. Aufgrund der therapieassoziierten Nebenwirkungen (vor allem aufgrund der Mukositis und Dys-/Odyno-/Aphasie) kam es konsekutiv bei einigen Patienten zu Gewichtsverlusten: bei 12 Patienten (23,5%) reduzierte sich das Gewicht um mehr als 5kg. 39 Patienten des beobachteten Patientenkollektivs haben kein Gewicht oder weniger als 5kg verloren. Laborchemisch fiel bei 3 Patienten eine Anämie auf (5,9%). Zwei der insgesamt 51 Patienten entwickelten ein Lymphödem (3,9%).

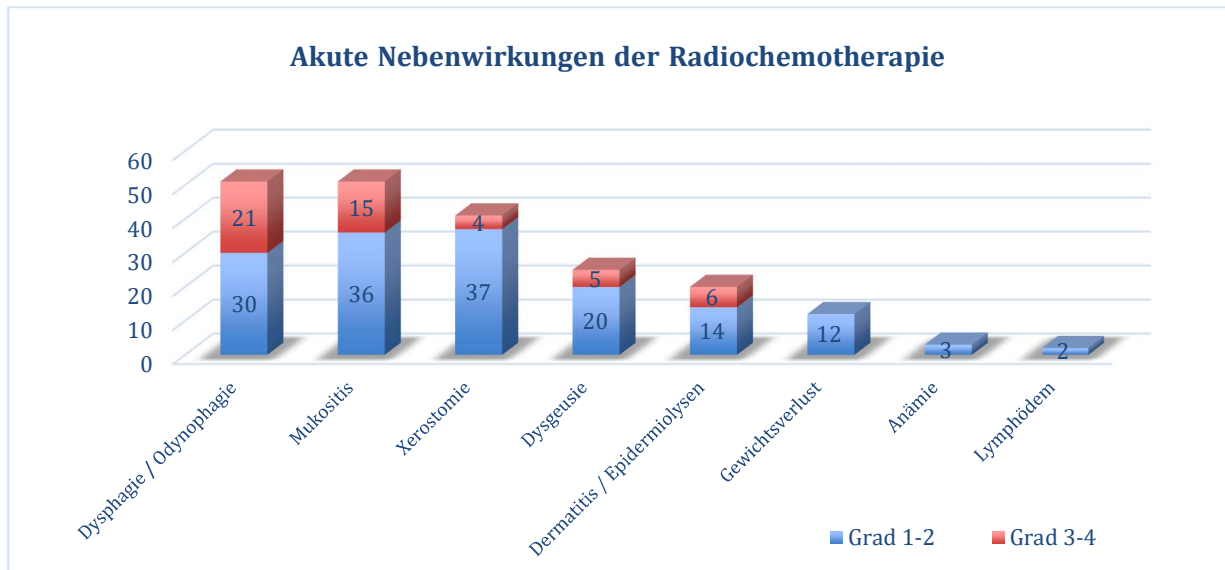


Abb. 6: Akute Nebenwirkungen der Radiochemotherapie in unserer Studie

4.3.2. chronische (strahlentherapieassoziierte) Toxizitäten

Die häufigste chronische Nebenwirkung der Patienten, die sich im beschriebenen Beobachtungszeitraum an der Uniklinik Köln aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms einer Radiochemotherapie unterzogen, war die persistierende Xerostomie (84,3%): 40 Patienten (78,4%) litten unter einer leichten und 3 Patienten (5,9%) unter einer schweren dauerhaften Mundtrockenheit. Insgesamt berichteten 30 der 51 Patienten (58,8%) zusätzlich über einen dauerhaft gestörten Geschmackssinn (29 Patienten (56,9%) beschrieben eine leichte, 1 Patient (1,9%) eine schwere Dysgeusie). Bei 7 Patienten (13,7%) entwickelte sich im Verlauf ein Lymphödem und bei 6 Patienten (11,8%) wurden Zahnschäden (wie zum Beispiel Karies) festgestellt. 2 Patienten berichteten über leichte, rezidivierende Mukositiden (3,9%).

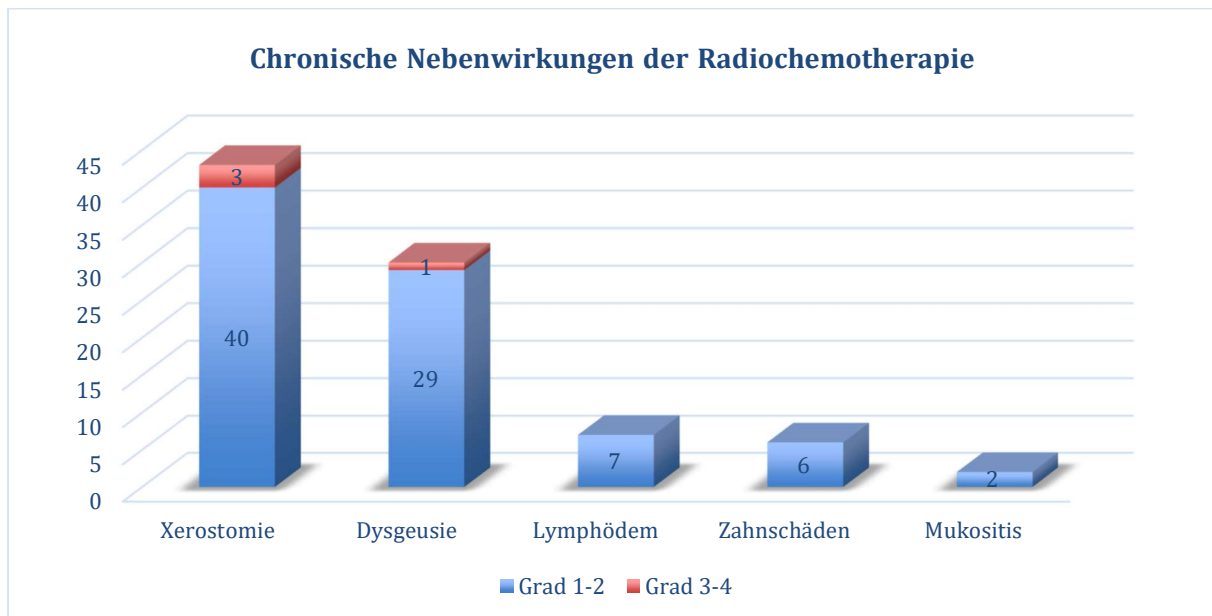


Abb. 7: Chronische Nebenwirkungen der Radiochemotherapie in unserer Studie

4.3.3. Vergleich der Toxizitäten in Bezug auf die Bestrahlungstechnik

Aufgrund der zum Teil sehr kleinen Fallzahlen wurden die 3-D-gestützten Bestrahlungstechniken (IMRT und VMAT) für die Auswertung zusammengefasst und mit der konventionellen Bestrahlungsmethode (Mehrfeldertechnik) verglichen.

4.3.3.1. akute Therapietoxizitäten

Mehr als die Hälfte der Patienten entwickelten eine Dys- und/oder Odynophagie 1. oder 2. Grades, unabhängig von der angewandten Bestrahlungstechnik (Mehrfeldertechnik 57,1%, 3-D-gestützte Therapieverfahren 60,9%). Schwere Schluckstörungen mit oder ohne Schmerzen traten unter Verwendung der Mehrfeldertechnik in 12 Fällen (42,9%) auf, unter Verwendung einer 3-D-gestützte Therapie waren es 9 Fälle (39,1%). 12 Patienten, die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden, entwickelten eine Aphagie (42,9%) und in der Vergleichsgruppe der 3-D-gestützten Bestrahlungstechniken waren es 9 Patienten (39,1%). Des Weiteren wurden unter Verwendung der Mehrfeldertechnik 20 leichte (71,4%) und 8 schwere (28,6%) (Mund-) Schleimhautentzündungen erfasst. Unter Verwendung einer 3-D-gestützten Therapietechnik kam es in 16 Fällen (69,6%) zu einer leichten und in 7 Fällen (30,4%) zu einer schweren Mukositis. 19 Patienten, die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden, litten unter einer leichten (67,9%) und vier Patienten (14,3%) unter einer schweren Mundtrockenheit. 18 Patienten (78,3%), die mit einer 3-D-gestützten Bestrahlungstechnik behandelt wurden, beklagten eine leichte Xerostomie. Eine

leichte Störung des Geschmackssinns trat bei konventioneller Bestrahlung mit der Mehrfeldertechnik bei 12 Patienten (42,9%) auf und zwei Patienten (7,1%) entwickelten eine schwere Dysgeusie. In der Patientengruppe, die mit einem 3-D-gestützten Therapieverfahren bestrahlt wurden, traten bei acht Patienten (34,8%) eine leichte und bei 3 Patienten (13,0%) eine schwere Störung des Geschmackssinns auf. Zu leichten Dermatitisen kam es bei sieben Patienten (25,0%), die mit der Mehrfeldertechnik behandelt wurden. Bei den Patienten, die mit einer 3-D-gestützten Bestrahlungstechnik behandelt wurden, fielen ebenfalls sieben (30,4%) mit leichten Entzündungsreaktionen der Haut auf. Zu schweren Entzündungen mit Epidermiolysen kam es bei zwei (Mehrfeldertechnik, 7,1%) beziehungsweise vier Patienten (3-D-gestützte Bestrahlungstechniken, 17,4%). Insgesamt fielen 12 Patienten mit einem Gewichtsverlust von mehr als 5 kg Körpergewicht auf. Sechs dieser Patienten wurden mit Hilfe der Mehrfeldertechnik behandelt (21,4%), die anderen sechs Patienten (26,1%) erhielten eine 3-D-gestützte Therapie. Zwei der insgesamt 28 Patienten (7,1%), die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden, entwickelten eine Anämie. Bei den 3-D-gestützten Bestrahlungstechniken entwickelte einer der insgesamt 23 Patienten (4,3%) eine labordiagnostische Blutarmut. Unter Verwendung der Mehrfeldertechnik kam es bei einem Patienten (3,6%) zu einem Lymphödem.

| | Mehrfeldertechnik (28) | | 3-D-gestützte Bestrahlungstechniken (23) | |
|--------------------------|-------------------------------|-------------|---|-------------|
| | Patientenanzahl | in % | Patientenanzahl | in % |
| Dys-/ Odynophagie | | | | |
| Grad 1-2 | 16 | 57,1% | 14 | 60,9% |
| Grad 3-4 | 12 | 42,9% | 9 | 39,1% |
| Aphagie | 12 | 42,9% | 9 | 39,1% |
| Mukositis | | | | |
| Grad 1-2 | 20 | 71,4% | 16 | 69,6% |
| Grad 3-4 | 8 | 28,6% | 7 | 30,4% |
| Xerostomie | | | | |
| Grad 1-2 | 19 | 67,9% | 18 | 78,3% |
| Grad 3-4 | 4 | 14,3% | 0 | 0,0% |
| Dysgeusie | | | | |
| Grad 1-2 | 12 | 42,9% | 8 | 34,8% |
| Grad 3-4 | 2 | 7,1% | 3 | 13,0% |

| | | | | |
|------------------------|---|-------|---|-------|
| Dermatitis | | | | |
| Grad 1-2 | 7 | 25,0% | 7 | 30,4% |
| Grad 3-4 | 2 | 7,1% | 4 | 17,4% |
| Gewichtsverlust | | | | |
| > 5kg KG | 6 | 21,4% | 6 | 26,1% |
| Anämie | 2 | 7,1% | 1 | 4,3% |
| Lymphödem | 1 | 3,6% | 0 | 0,0% |

Tab. 6: akute Therapietoxizitäten der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken

4.3.3.2. chronische Therapietoxizitäten

Patienten, die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden, entwickelten zu 89,3% eine dauerhafte, leichte (Grad 1) Mundtrockenheit. Bei den 3-D gestützten Therapieverfahren persistierte bei 15 Patienten (65,2%) eine leichte und bei drei Patienten (13,0%) eine schwere Mundtrockenheit. Dauerhafte Geschmacksstörungen 1. und 2. Grades traten unter Verwendung der Mehrfeldertechnik bei 16 Patienten (57,1%) auf. 13 Patienten (56,5%), die mit einem 3-D-gestützten Therapieverfahren behandelt wurden, litten unter einer leichten und ein Patient (4,3%) unter einer schweren Dysgeusie. Insgesamt vier Patienten (14,3%), die konventionell mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden, und drei Patienten, die mit einem 3-D-gestützten Verfahren behandelt wurden, fielen mit einem chronischen bzw. rezidivierenden Lymphödem auf. Zahnschäden wurden sowohl bei Patienten festgestellt, die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden (7,1%) als auch bei Patienten, bei denen ein 3-D-gestütztes Verfahren zum Einsatz kam (17,4%). Eine chronische Mukositis im Sinne von rezidivierenden Entzündungen trat bei zwei Patienten der Mehrfeldertechnik-Gruppe auf (7,1%).

| | Mehrfeldertechnik (28) | | 3-D-gestützte Verfahren (23) | |
|-------------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|
| | Patientenanzahl | in % | Patientenanzahl | in % |
| Xerostomie | | | | |
| Grad 1-2 | 25 | 89,3% | 15 | 65,2% |
| Grad 3-4 | 0 | 0,0% | 3 | 13,0% |
| Dysgeusie | | | | |
| Grad 1-2 | 16 | 57,1% | 13 | 56,5% |
| Grad 3-4 | 0 | | 1 | 4,3% |

| | | | | |
|-------------|---|-------|---|-------|
| Lymphödem | 4 | 14,3% | 3 | 13,0% |
| Zahnschäden | 2 | 7,1% | 4 | 17,4% |
| Mukositis | 2 | 7,1% | 0 | 0,0% |

Tab. 7: chronische Therapietoxizitäten der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken

4.4 Überlebenszeitanalysen

4.4.1. Progressionsfreies Überleben

Insgesamt wurde bei 23 der 51 Patienten (45,1%) im beschriebenen Beobachtungszeitraum ein Tumorprogress diagnostiziert. Im Mittel vergingen 25,9 Monate (zwischen der initial erfolgreichen Radiochemotherapie und der Diagnose eines Progresses). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 12, 24 und 60 Monaten 80,3%, 70,0% und 54,6% (mittleres progressionsfreie Überleben: 107,9 Monate).

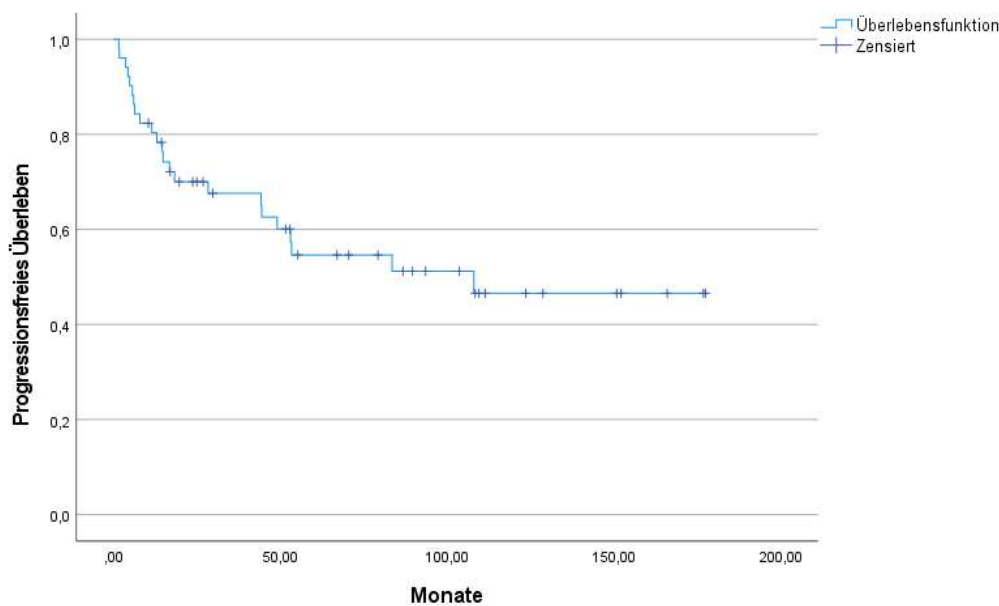


Abb. 8: Progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv

4.4.1.1. PFS in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED

Das progressionsfreie Überleben wurde in Abhängigkeit des Tumorstatus bei Erstdiagnose untersucht und betrug bei T1 nach 12 Monaten 100%. Nach 24 und 60 Monaten lag es bei 83,3% (mittleres Überleben: 131,0 Monate). Für das Stadium T2 betrug das PFS nach 12 und 24

Monaten 71,4% und nach 60 Monaten 47,6% (mittleres Überleben 66,8 Monate). Für das Tumorstadium 3 betrug das PFS nach 12 Monaten 91,1%, nach 24 Monaten lag es bei 82,0% und nach 60 Monaten bei 64,2% (mittleres Überleben 108,7 Monate). Das ermittelte PFS für das Tumorstadium 4 betrug nach 12, 24 und 60 Monaten 60,0%, 46,7% und 32,0% (mittleres Überleben 59,6 Monate).

Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tumorstadien vor (p-Wert: 0,171).

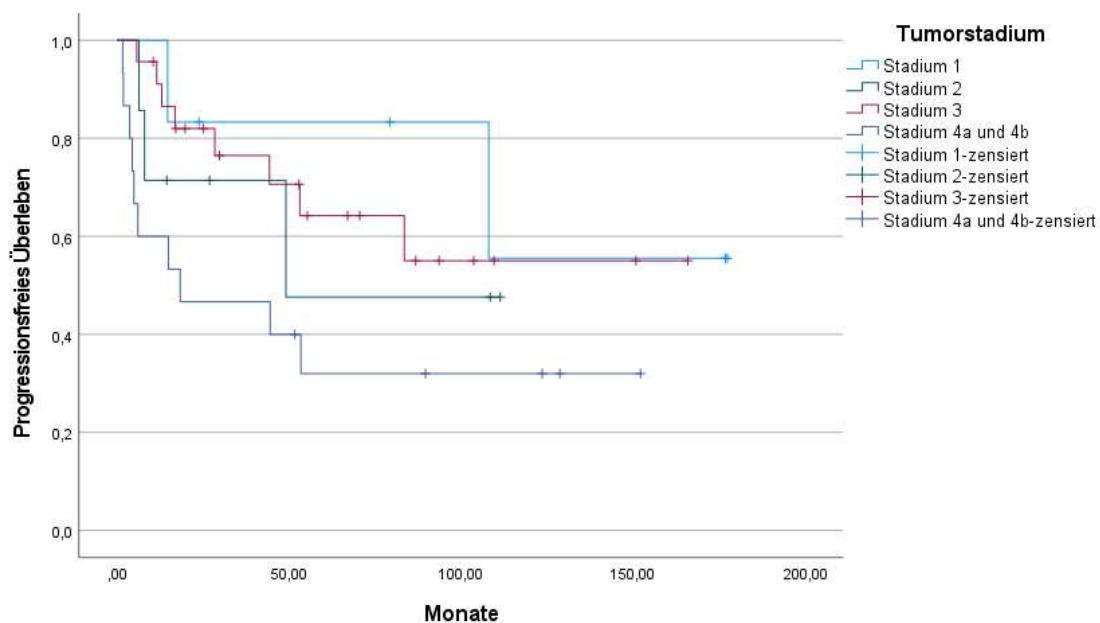


Abb. 9: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorstatus bei ED

4.4.1.2. PFS in Abhängigkeit der Tumorgöße bei ED

Für Patienten, die bei Erstdiagnose aufgrund der Tumorgöße dem Stadium 1 zuzuordnen waren, ergab sich nach 12, 24 und 60 Monaten ein progressionsfreies Überleben von 100%, 85,7% und 85,7% (mittleres Überleben: 134,3 Monate). Das PFS für Patienten mit T2 betrug nach 12 Monaten 83,1% und nach 24 Monaten 78,5%. Nach 60 Monaten lag das PFS bei 62,4% (mittleres Überleben: 107,7 Monate). Bei Patienten mit T3 betrug das PFS nach 12 und 24 Monaten 62,5%, nach 60 Monaten 41,7% (mittleres Überleben 31,7 Monate). Bei Tumorgöße 4 ergab sich ein progressionsfreies Überleben nach 12, 24 und 60 Monaten von 66,7%, 50,0% und 31,3% (mittleres Überleben: 60,8 Monate).

Es lag kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das PFS vor (p-Wert: 0,161).

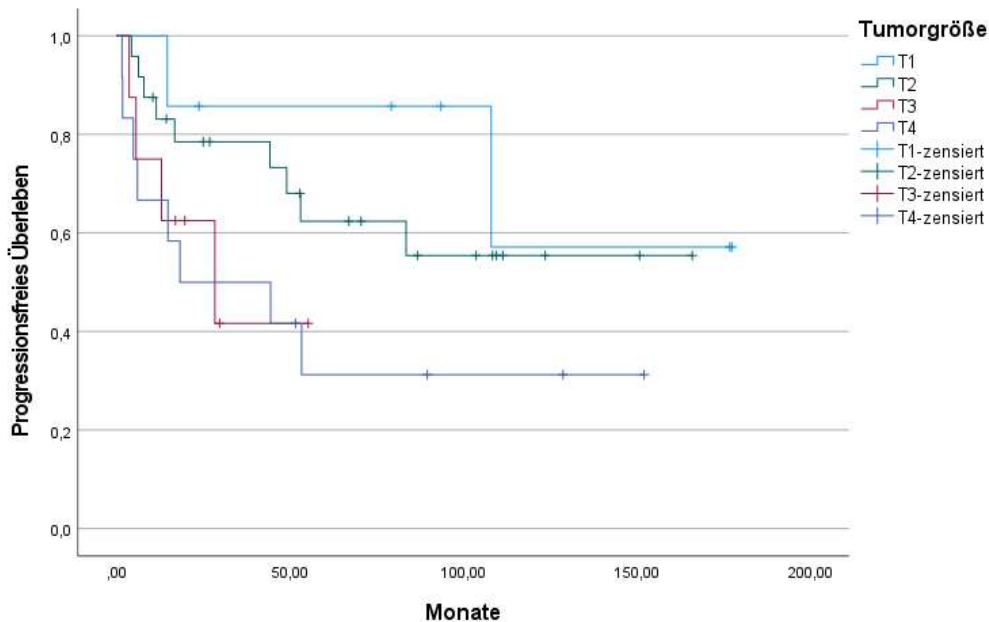


Abb. 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorgöße bei ED

4.4.1.3. PFS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED

Das progressionsfreie Überleben wurde außerdem in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus untersucht. Wenn bei Erstdiagnose keine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden, betrug das progressionsfreie Überleben nach 12, 24 und 60 Monaten 92,3%, 84,6% und 74% (mittleres Überleben: 130,2 Monate). Bei Status *N1* betrug das PFS nach 12, 24 und 60 Monaten 75,0%, 60,0% und 20,0% (mittleres Überleben: 40,4 Monate). Das PFS nach 12, 24 und 60 Monaten betrug bei Patienten mit *N2* 86,7%, 77,6% und 61,4% (mittleres Überleben: 103,9 Monate). Patienten, die im Gesamtkollektiv dem *N3*-Stadium zugeordnet wurden, hatten sowohl nach 12 als auch nach 24 und 60 Monaten ein PFS von 50% (mittleres Überleben: 77,6 Monate). Bei 3 Patienten konnte bei Erstdiagnose keine sichere Aussage über den Lymphknotenstatus getroffen werden. Das progressionsfreie Überleben betrug hier nach 12 Monaten 33,3%, nach 24 und 60 Monaten 0% (mittleres PFS: 8,3 Monate).

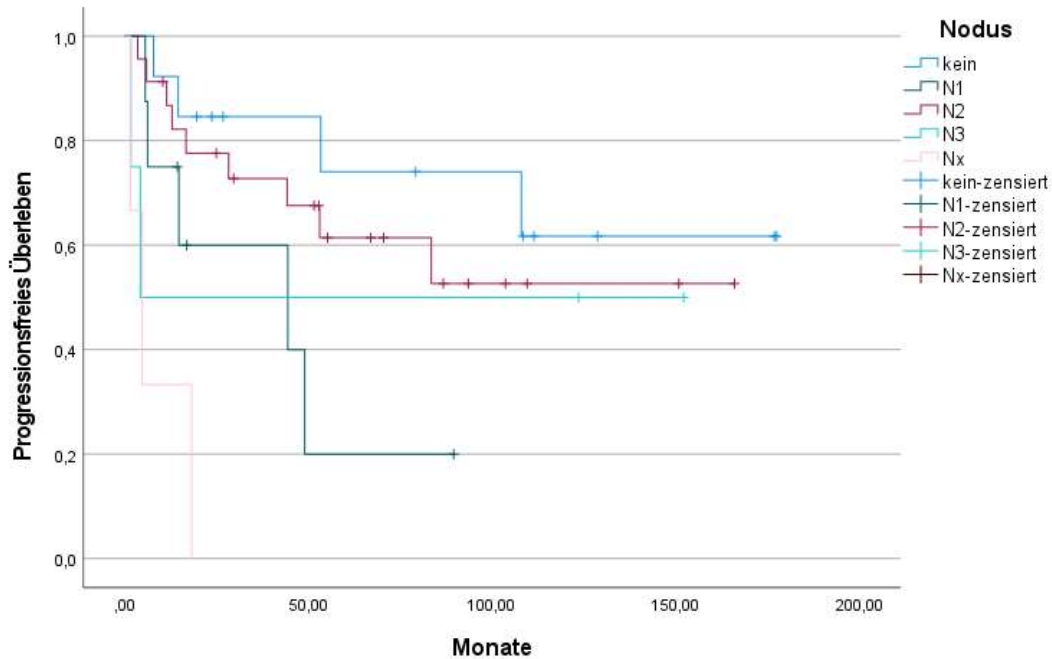


Abb. 11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED

Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben gibt es einige signifikante Unterschiede: bei Patienten, bei denen keine Lymphknotenmetastasen bei ED vorlagen, war das PFS signifikant besser als in der N1- und Nx-Gruppe (p-Werte: 0,027 und 0,000). Des Weiteren zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Pat. mit Lymphknotenstatus N1 und N2 gegenüber der Patientengruppe mit unbestimmtem Lymphknotenstatus (p-Werte: 0,047 und 0,000).

| | Nodus | N0 | | N1 | | N2 | | N3 | | Nx | |
|-----------------|-----------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | | Chi- Quadrat | p- Wert | Chi- Quadrat | p- Wert | Chi- Quadrat | p- Wert | Chi- Quadrat | p- Wert | Chi- Quadrat | p- Wert |
| Log Rank | N0 | | | 4,896 | 0,027 | 0,592 | 0,441 | 0,789 | 0,374 | 12,438 | 0,000 |
| | N1 | 4,896 | 0,027 | | | 2,244 | 0,134 | 0,000 | 0,994 | 3,935 | 0,047 |
| | N2 | 0,592 | 0,441 | 2,335 | 0,126 | | | 0,341 | 0,559 | 12,501 | 0,000 |
| | N3 | 0,789 | 0,374 | 0,032 | 0,859 | 0,341 | 0,559 | | | 0,856 | 0,355 |
| | Nx | 12,438 | 0,000 | 3,935 | 0,047 | 12,501 | 0,000 | 0,856 | 0,355 | | |

Tab. 8: Signifikanztests des PFS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED

4.4.1.4. PFS in Abhängigkeit des Geschlechts

Von den insgesamt 23 Patienten, bei denen ein Tumorprogress festgestellt wurde, waren sechzehn männlich und sieben weiblich.

Die Zeit(spanne) zur Progression betrug bei den Männern im Mittel 96,3 Monate (1,6 bis 177 Monate insgesamt), bei den Frauen durchschnittlich 94,2 Monate (1,7 bis 152 Monate gesamt). Es lag kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied beim PFS vor (p-Wert: 0,579).

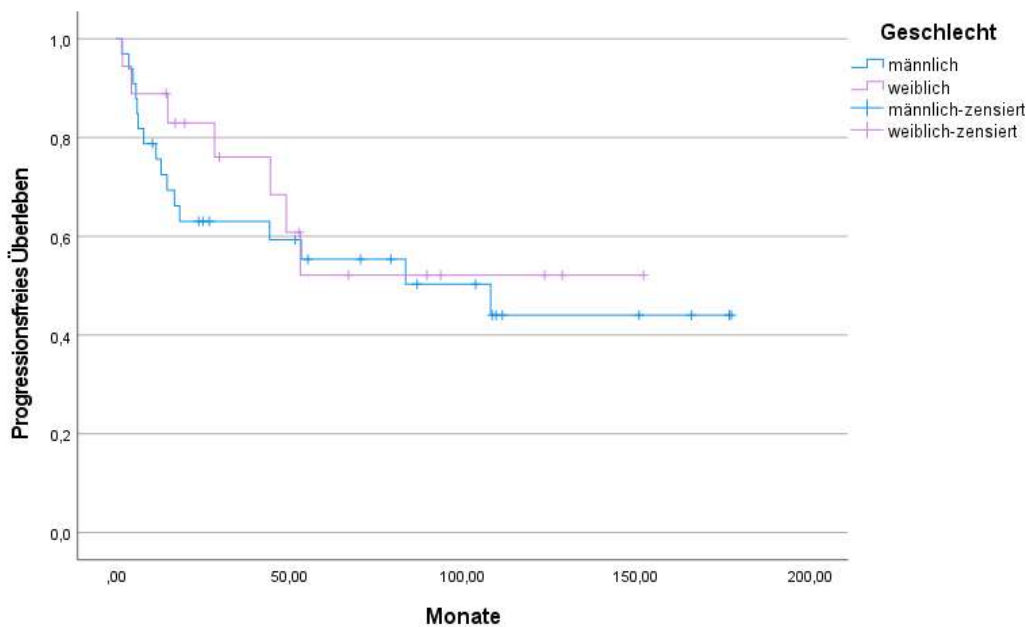


Abb. 12: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts

4.4.1.5. PFS in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis

47 der 51 Patienten des hier untersuchten Gesamtkollektivs erhielten insgesamt eine Strahlendosis über 66 Gray. Das PFS betrug nach 12, 24 und 60 Monaten 80,8%, 69,6% und 52,4% (mittleres Überleben von 95,4 Monate). In nur vier Fällen wurde eine Gesamtstrahlendosis von weniger als 66 Gray appliziert. Hier betrug das progressionsfreie Überleben nach 12, 24 und 60 Monaten jeweils 75% (mittleres Überleben 133,4 Monate). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der applizierten Gesamtstrahlendosis und des progressionsfreien Überlebens (p-Wert: 0,370).

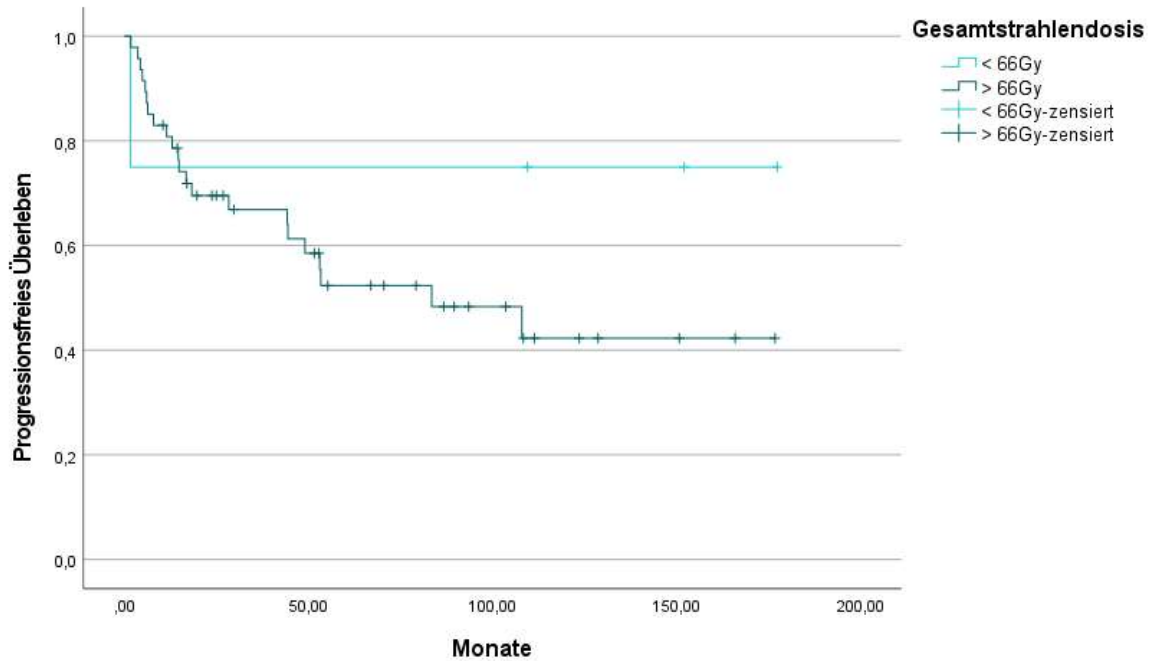


Abb. 13: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis

4.4.1.6. PFS in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Das progressionsfreie Überleben wurde in Bezug auf die angewandten Bestrahlungstechniken untersucht. Die 3-D-gestützten Verfahren (IMRT und VMAT) wurden zusammengefasst und mit der konventionellen Mehrfeldertechnik verglichen.

Das PFS für Patienten, die mit der Mehrfeldertechnik behandelt wurden, betrug nach 12 Monaten 78,6%, nach 24 Monaten 75,0% und nach 60 Monaten waren es 63,9% (mittleres PFS: 112,2 Monate).

Bei Patienten, die mit einer 3-D-gestützten Bestrahlungstechnik behandelt wurden, betrug das PFS nach 12, 24 und 60 Monaten 82,6%, 63,0% und 36,8% (mittleres PFS: 46,4 Monate).

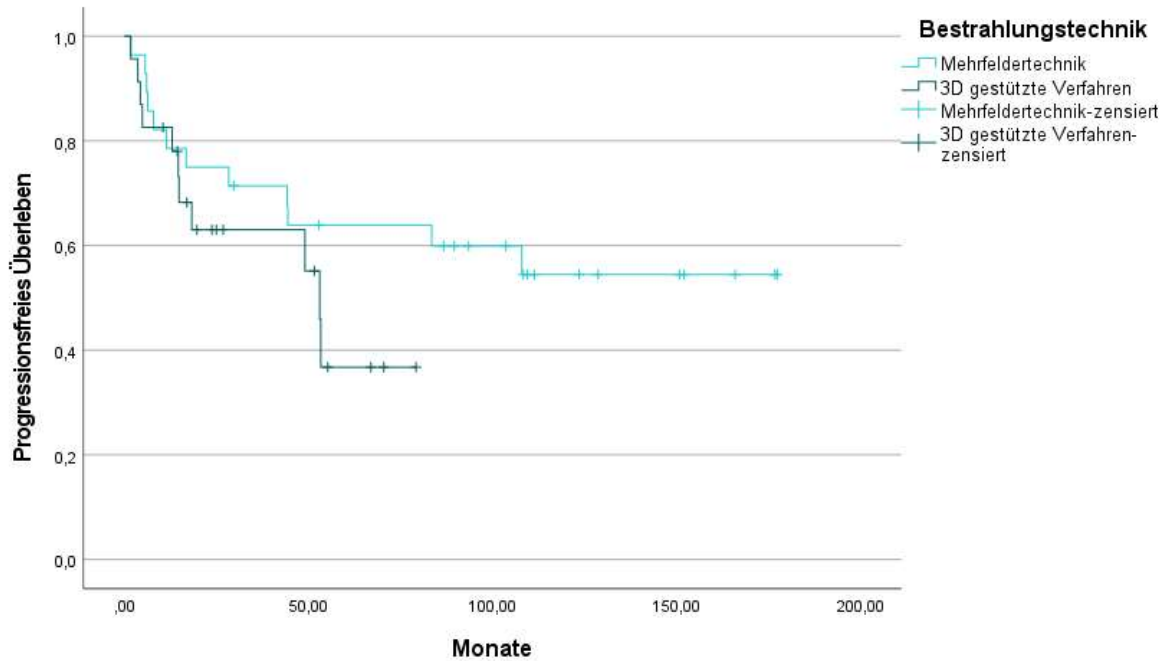


Abb. 14: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Zwischen der konventionellen und den 3-D-gestützten Bestrahlungstechniken liegt im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert: 0,194).

| | Bestrahlungstechnik | Mehrfeldertechnik | | 3D gestützte Verfahren | |
|----------|------------------------|--------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | | <i>Chi-Quadrat</i> | <i>p-Wert</i> | <i>Chi-Quadrat</i> | <i>p-Wert</i> |
| Log Rank | Mehrfeldertechnik | | | 1,688 | 0,194 |
| | 3D gestützte Verfahren | 1,688 | 0,194 | | |

Tab. 9: Signifikanztests des PFS in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

4.4.2. Gesamtüberleben

Insgesamt verstarben 16 der 51 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs während des Beobachtungszeitraums.

Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 65 Monate (zwei bis 177 Monate gesamt).

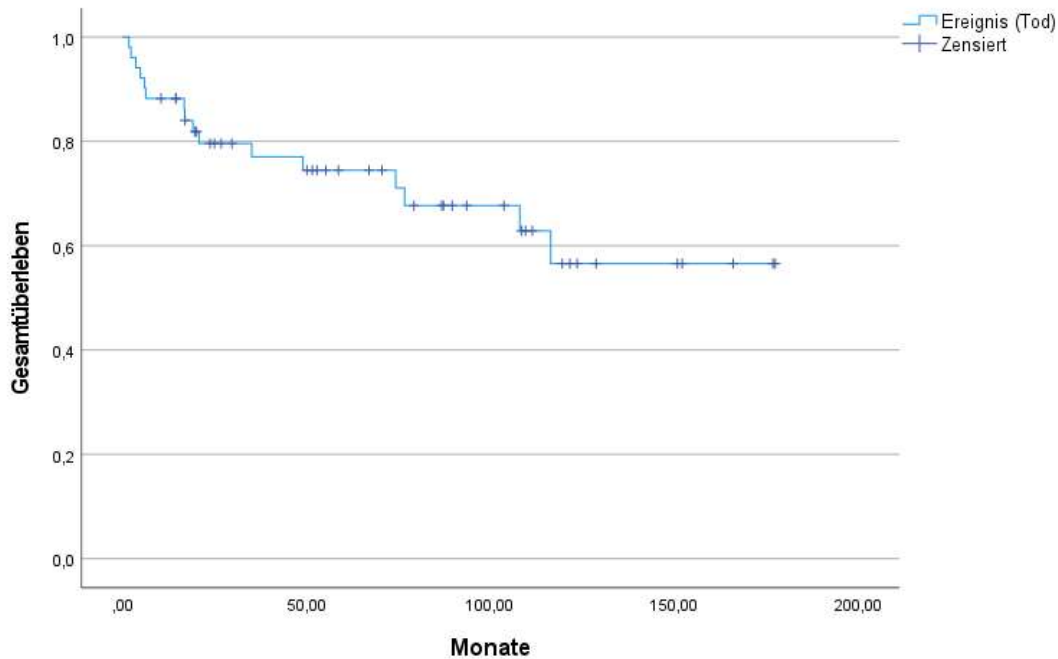


Abb. 15: Gesamtüberleben, Gesamtkollektiv

Nach 12, 24 und 60 Monaten betrug das Gesamtüberleben im ausgewerteten Patientenkollektiv 88,2%, 79,6% und 74,5% (mittleres Überleben: 122 Monate).

4.4.2.1. OS in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED

Das Gesamtüberleben wurde in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei Erstdiagnose untersucht. Bei Patienten, die dem Tumorstadium 1 zuzuordnen waren, betrug das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten 100% (mittleres Überleben 154,3 Monate). Bei Tumorstadium 2 wurde nach 12, 24 und 60 Monaten ein Gesamtüberleben von 85,7%, 68,6% und 45,7% ermittelt (mittleres Überleben: 65,9 Monate). Das Gesamtüberleben bei Tumorstadium 3 betrug nach 12 Monaten 100%, nach 24 und 60 Monaten lag es bei 95,2% (mittleres Überleben: 132,2 Monate). Wenn bei Erstdiagnose ein Tumorstadium 4 vorlag, betrug das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten 66,7%, 53,3% und 46,7% (mittleres Überleben 77,3 Monate).

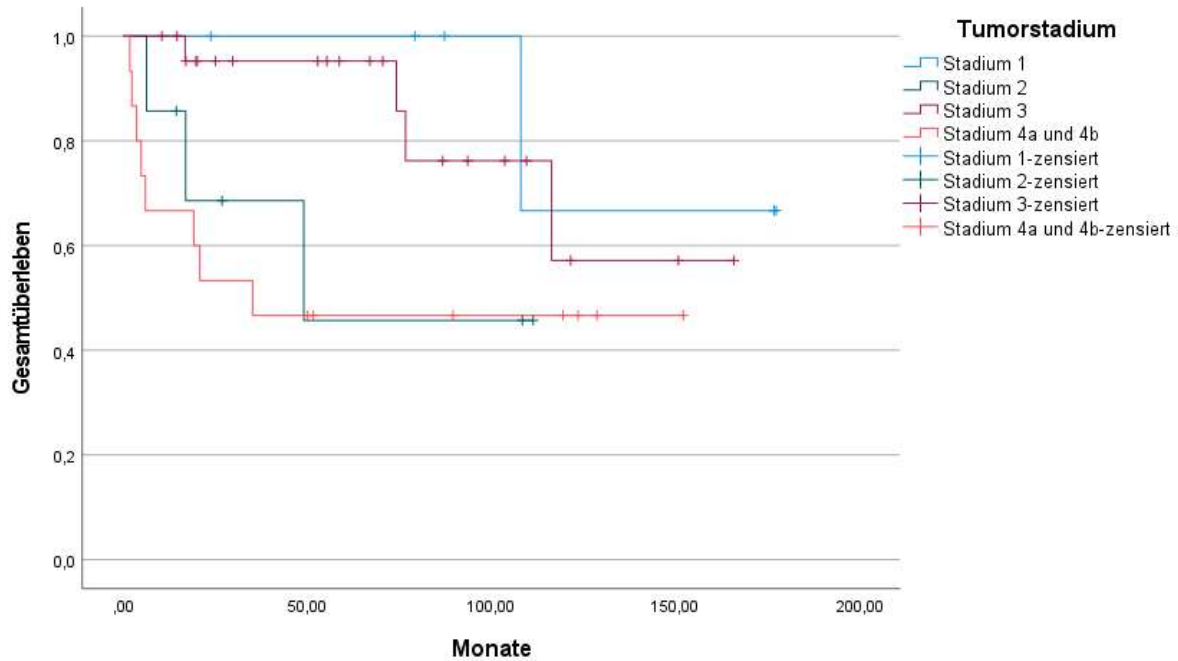


Abb. 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED

Statistisch gibt es zwischen den Tumorstadien drei und vier einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (p-Wert: 0,028).

| | Tumorstadium | Stadium 1 | | Stadium 2 | | Stadium 3 | | Stadium 4a/b | |
|-----------------|---------------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------------|--------|
| | | Chi-Quadrat | p-Wert | Chi-Quadrat | p-Wert | Chi-Quadrat | p-Wert | Chi-Quadrat | p-Wert |
| Log Rank | Stadium 1 | | | 1,563 | 0,211 | 0,357 | 0,55 | 2,325 | 0,127 |
| | Stadium 2 | 1,563 | 0,211 | | | 3,754 | 0,053 | 0,185 | 0,667 |
| | Stadium 3 | 0,3572 | 0,55 | 3,754 | 0,053 | | | 4,841 | 0,028 |
| | Stadium 4a/b | 2,325 | 0,127 | 0,185 | 0,667 | 4,841 | 0,028 | | |

Tab. 10: Signifikanztests des OS in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED

4.4.2.2. OS in Abhängigkeit der Tumorgroße bei ED

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Tumorgroße betrug nach 12, 24 und 60 Monaten bei T1 je 100% (mittleres Überleben: 154,3 Monate), bei T2 95,8%, 81,5% und 76% (mittleres

Überleben: 119,1 Monate), bei *T3* je 87,5% (medianes Überleben: 116,4 Monate) und bei *T4* 66,7%, 58,3% und 50,0% (medianes Überleben: 35,1 Monate).

Zwischen den Gruppen *T1* bis *T4* gibt es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (p-Wert stets > 0,05).

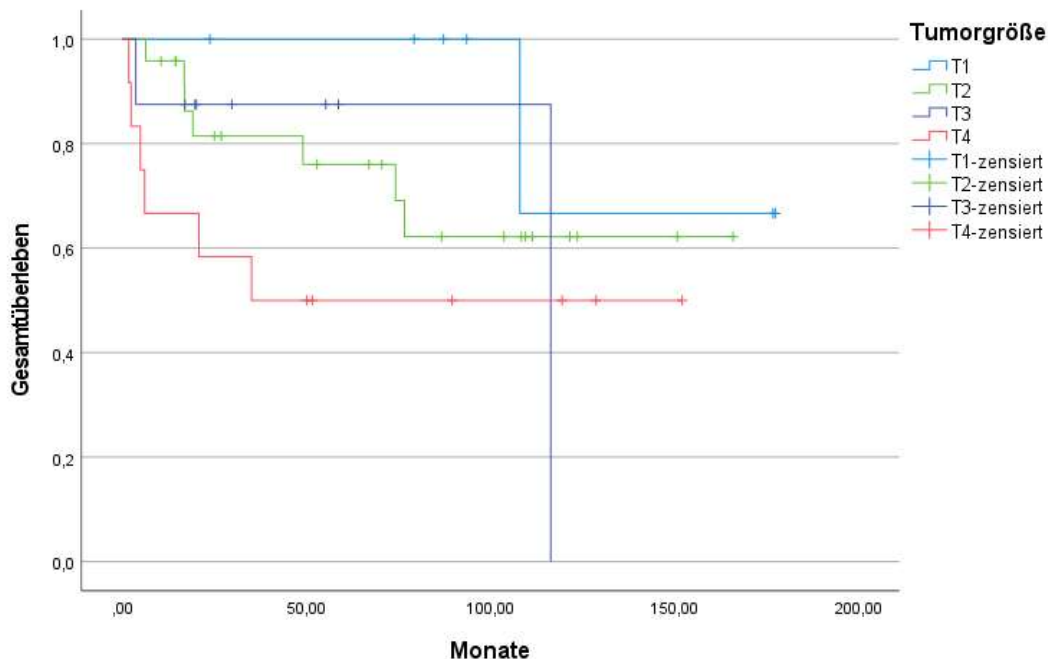


Abb. 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgroße bei ED

4.4.2.3. OS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED

Außerdem wurde der Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Gesamtüberleben geprüft.

Das Overall Survival bei Patienten mit *N0* betrug nach 12 Monaten 100%, nach 24 und 60 Monaten lag es bei je 92,3% (mittleres Überleben: 155,3 Monate). Bei *N1* betrug das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten 87,5%, 65,6% und 43,8% (medianes Überleben: 49,1 Monate). Bei *N2* waren es nach 12 Monaten 91,3%, nach 24 und 60 Monaten je 86,5% (mittleres Überleben: 120,5 Monate). Für Patienten mit Lymphknotenstatus *N3* lag das Gesamtüberleben nach 12 Monaten bei 75,0%, nach 24 und 60 Monaten bei je 50,0% (medianes Überleben: 19,2 Monate). Bei Patienten mit unklarem Lymphknotenstatus (*Nx*) betrug das Gesamtüberleben nach 12 und 24 Monaten 33,3% (medianes Überleben 4,9 Monate).

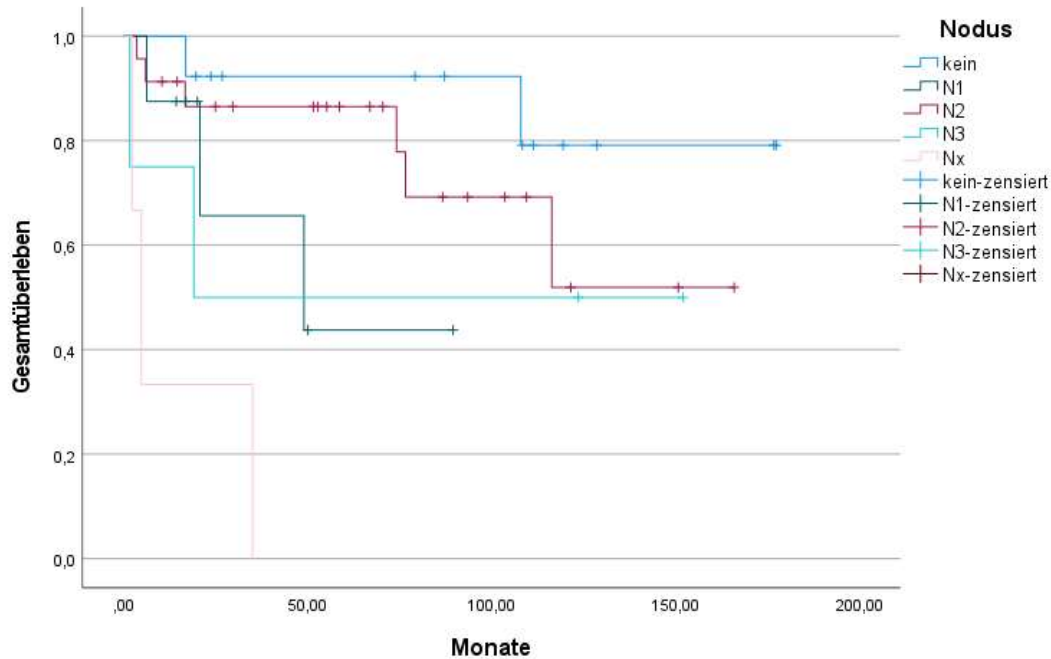


Abb.18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED

Es zeigen sich im Hinblick auf das Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen *N0*, *N1* und *N2*-Gruppe zur *Nx*-Gruppe (*p*-Werte: 0,000, 0,028 und 0,000).

| | Nodus | N0 | | N1 | | N2 | | N3 | | Nx | |
|-----------------|-----------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | | Chi- Quadrat | <i>p</i> - Wert | Chi- Quadrat | <i>p</i> - Wert | Chi- Quadrat | <i>p</i> - Wert | Chi- Quadrat | <i>p</i> - Wert | Chi- Quadrat | <i>p</i> - Wert |
| Log Rank | N0 | | | 3,823 | 0,051 | 1,344 | 0,246 | 2,006 | 0,157 | 14,824 | 0,000 |
| | N1 | 3,823 | 0,051 | | | 1,668 | 0,196 | 0,073 | 0,787 | 4,805 | 0,028 |
| | N2 | 1,344 | 0,246 | 1,668 | 0,196 | | | 0,396 | 0,529 | 16,644 | 0,000 |
| | N3 | 2,006 | 0,157 | 0,073 | 0,787 | 0,396 | 0,529 | | | 1,034 | 0,309 |
| | Nx | 14,824 | 0,000 | 4,805 | 0,028 | 16,644 | 0,000 | 1,034 | 0,309 | | |

Tab. 11: Signifikanztests des OS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED

4.4.2.4. OS in Abhängigkeit des Geschlechts

Insgesamt 16 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums. Zehn Patienten waren männlich und sechs weiblich. Das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten betrug bei den Männern 84,8%, 78,3%, und 74,4% (mittleres Überleben: 125,2 Monate) und bei den Frauen 94,4%, 81,4% und 74,0% (mittleres Überleben: 105,2 Monate).

Somit gibt es keinen signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschied im Hinblick auf das OS (p-Wert: 0,876).

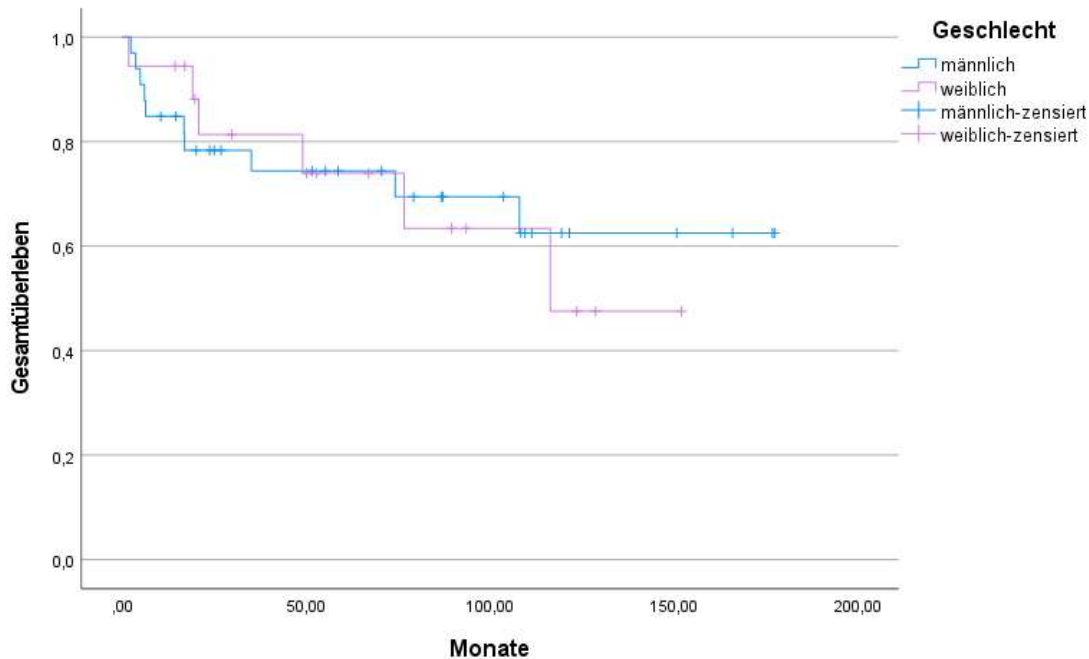


Abb. 19: Gesamtüberleben, geschlechtsabhängig

4.4.2.5. OS in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis

Das Gesamtüberleben wurde im Hinblick auf die applizierte Gesamtstrahlendosis untersucht.

Für Patienten, die insgesamt weniger als 66 Gray verabreicht bekommen hatten, betrug das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten 75% (mittleres Überleben: 133,6 Monate). Das Gesamtüberleben der Patientengruppe, die insgesamt mehr als 66 Gray erhalten hatte, lag nach 12, 24 und 60 Monaten bei 89,4%, 79,9% und 74,2% (mittleres Überleben: 119,2 Monate).

Somit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der applizierten Gesamtstrahlendosis und des Gesamtüberlebens (p-Wert: 0,610).

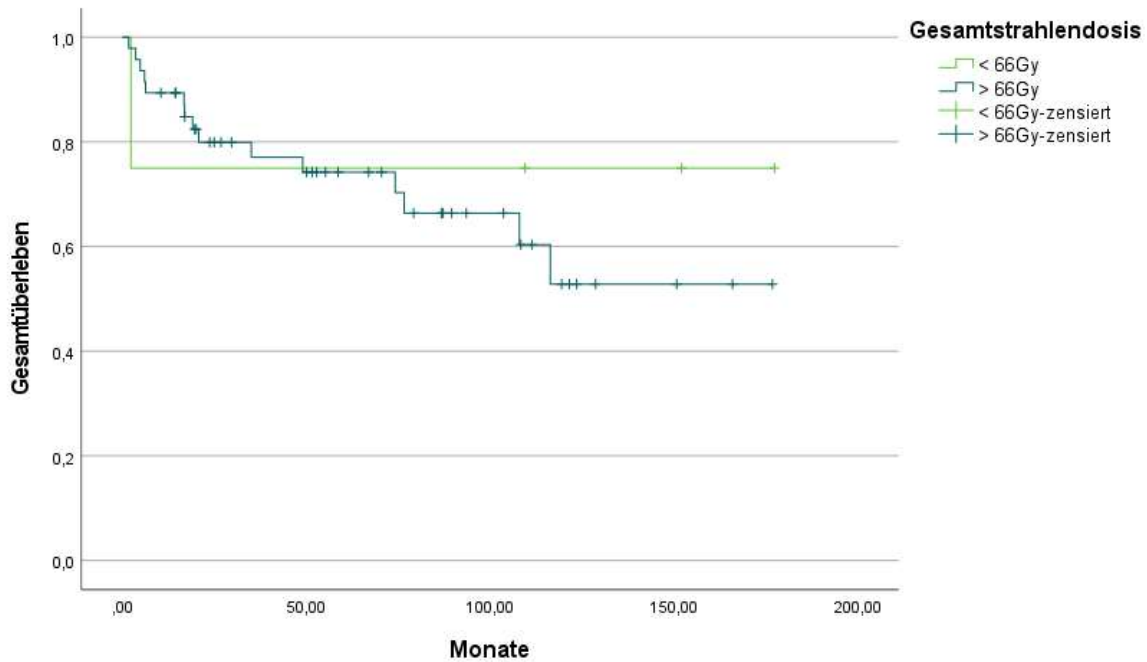


Abb. 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis

4.4.2.6. OS in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Das Gesamtüberleben wurde in Abhängigkeit zu der angewandten Bestrahlungstechnik untersucht. Die 3-D-gestützten Verfahren (IMRT und VMAT) wurden zusammengefasst und mit der konventionellen Bestrahlungstechnik (Mehrfeldertechnik) verglichen.

Das OS für die Patientengruppe, die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden, betrug nach 12 Monaten 89,3%, nach 24 und 60 Monaten jeweils 81,8% (mittleres Überleben: 133,3 Monate). Bei Verwendung einer 3-D-gestützten Radiotherapie lag das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten bei 87,0%, 76,4% und 62,5% (mittleres Überleben: 76,4 Monate). Zwischen den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (p-Wert: 0,189).

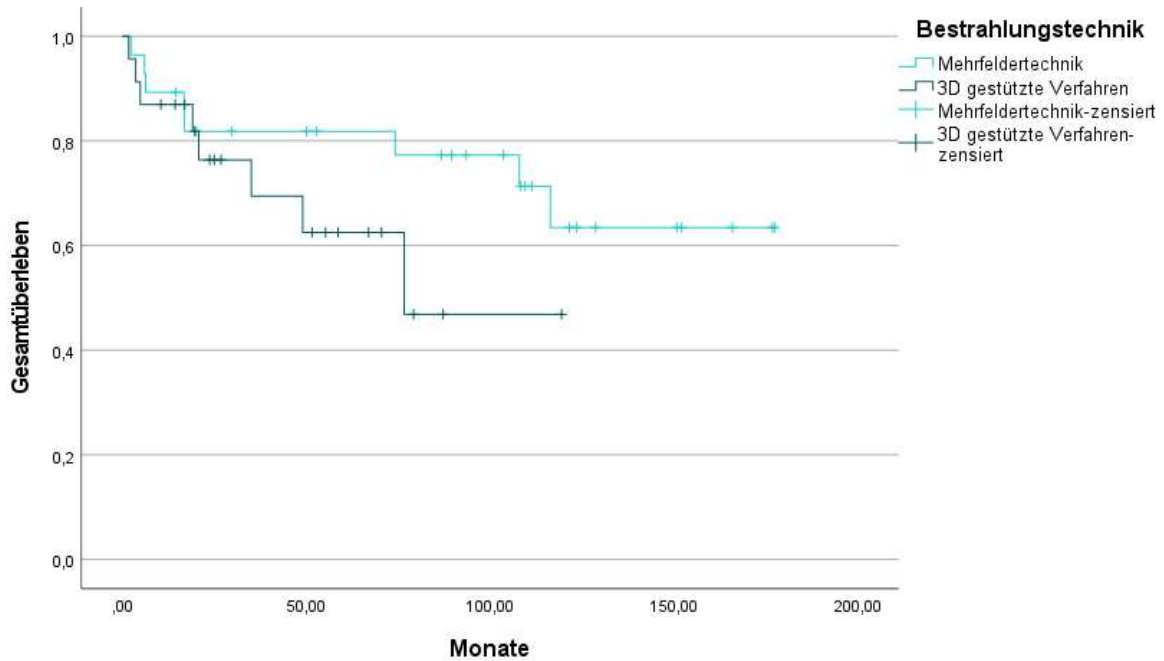


Abb. 21: Gesamtüberleben, in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

4.5 Rezidivanalyse

Bei 8 Patienten (15,7%) wurde im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert und alle Rezidive entstanden im früheren Bestrahlungsfeld (100% lokoregionär). Vier Patienten waren männlich und vier weiblich. Die initial applizierte Strahlendosis lag zwischen 66Gy und 72Gy (Median: 70,2 Gy). Drei dieser acht Patienten wurden initial mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt, fünf erhielten eine IMRT. Die Tumorgöße bei Erstdiagnose entsprach bei vier Patienten einem T2-, bei einem Patienten einem T3- und bei drei Patienten einem T4-Stadium. Als Rezidivtherapie erhielten alle Patienten eine Chemo- und drei Patienten zusätzlich eine Radiotherapie.

Die Zeit zwischen der initial erfolgreichen Radiochemotherapie bis zur Diagnose eines Tumorrezidivs betrug im Median 20,7 Monate. Sieben der acht Patienten verstarben binnen des Beobachtungszeitraums (medianes Überleben: 49 Monate).

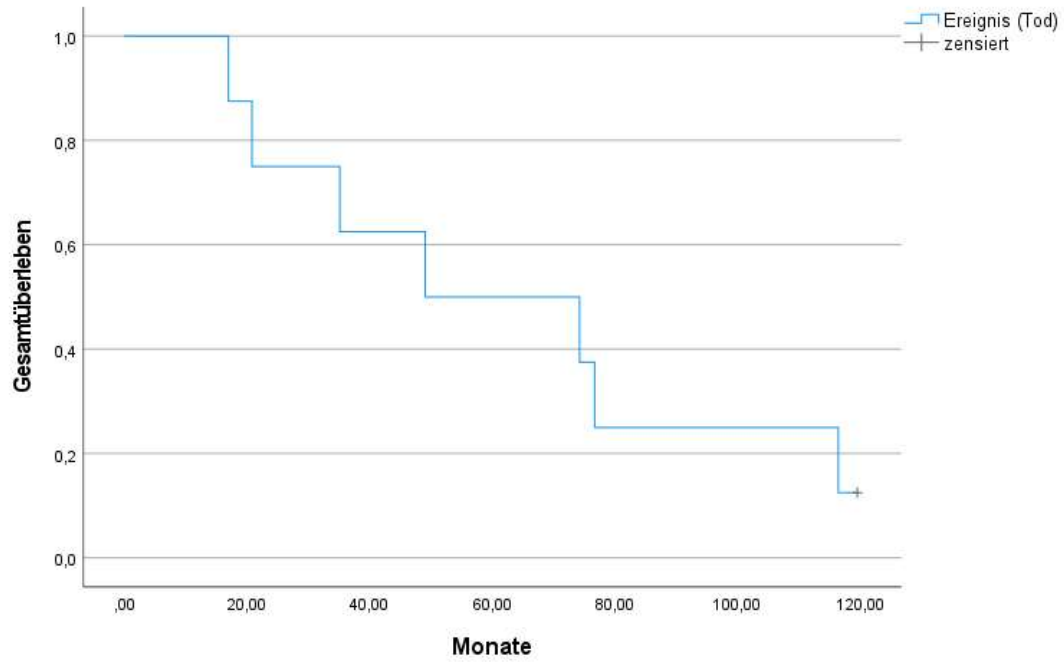


Abb. 22: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Rezidiv

5. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Nutzens der konsequenten Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken in der Radioonkologie am Beispiel des Nasopharynxkarzinoms. Ziel der Analyse war es, die Überlegenheit der modernen radioonkologischen Behandlung in Bezug auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben, sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen zu zeigen.

Im Idealfall hätten folglich z.B. durch signifikante Unterschiede im Nebenwirkungsprofil Handlungs- und/oder Therapieempfehlungen formuliert werden können, um das individuelle Behandlungskonzept für den einzelnen Patienten weiter optimieren zu können. Trotz intensiver Bemühungen ist dies durch diese Analyse jedoch nicht gelungen.

Dennoch stimmen Ergebnisse der Arbeit in einigen Teilen mit den Angaben der Literatur überein: Männer erkrankten ca. zweimal häufiger an einem Nasopharynxkarzinom als Frauen (65% vs. 35%). In einer Studie von D'Espiney Amaro et al. wurde 2008 mit einem größeren Patientenkollektiv exakt dasselbe Verhältnis zwischen den Geschlechtern ermittelt.⁴¹

Auch das ermittelte Durchschnittsalter bei Diagnosestellung war vergleichbar und betrug in dem hier beobachteten Patientenkollektiv 52 Jahre (im Median 54 Jahre) vs. 53 Jahre bei D'Espiney et al..⁴¹

Die meisten Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Köln behandelt wurden, erkrankten in der fünften Lebensdekade (43%). Dies stimmte mit den Ergebnissen von Chong und Ong⁴² überein. Die durch Strutz und Mann⁶ beschriebenen Peakinzidenzen zwischen der zweiten und dritten oder ab der sechsten Lebensdekade konnten durch diese Studie nicht bestätigt werden. Da es sich insbesondere beim frühen Erkrankungsgipfel um die endemische Variante mit einer Häufung im Mittelmeerraum handelt, verwundert es nicht, dass dieser in meinem Kollektiv unterrepräsentiert ist. Bei 35 der insgesamt 51 Patienten (68,6%) wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen festgestellt. Dies entspricht den Angaben in der Literatur von Thönnessen et. al (60 – 85%)¹⁴ sowie von Chong und Ong (bis zu 75%).⁴²

Konsekutiv liegen bei Diagnosestellung oft fortgeschrittene Tumorstadien vor: Die meisten Patienten des hier untersuchten Kollektivs waren dem Tumorstadium III (39,2%) oder IV (21,6%) zuzuordnen. Ähnlich verhält es sich bei vergleichbaren Studien von Lee et al. (Stadium III: 49,9%, Stadium IV: 28,3%) und D'Espiney Amaro et al. (Stadium III: 34%, Stadium IV: 51%).^{43 41}

Aufgrund der anatomischen Lage des Nasopharynx und der Nähe zu verschiedenen, kritischen Organstrukturen sowie den relativ hohen Bestrahlungsdosen kommt es im Verlauf der kurativen Radiochemotherapie bei NPX häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen wie zum Beispiel zu Mukositiden oder Pharyngitiden mit Dys- und/oder Odynophagie, Xerostomie, Hörverlusten, Schmerzen und Trismen.^{14 44 45} Die häufigsten therapieassoziierten Toxizitäten im untersuchten Patientenkollektiv sind die Dys- und Odynophagie (100%), die Mukositis (100%) und die Xerostomie (80,4%). Studien von Lee et al., Miao et al. und Yeh et al. sowie Metaanalysen von Wang et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen.^{44 46 47 45} Eine Leukopenie als hämatotoxische Nebenwirkung fiel bei den in Köln behandelten Patienten nicht auf.

Die vier häufigsten chronischen Nebenwirkungen, unter denen die Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs nach Radiochemotherapie litten, waren die persistierende Xerostomie (84,3%), die persistierende Dysgeusie (58,8%), die Entwicklung eines relevanten Lymphödems (13,7%) sowie neu aufgetretene Zahnschäden (11,8%). Diese Ergebnisse stimmten teilweise mit den Angaben in der Literatur überein.^{14 17 45}

Subkutane Fibrosen, Hörverluste, Hirnnervenparesen, Nekrosen des Temporallappens, (vor allem mandibuläre) Knochennekrosen oder endokrine Funktionsstörungen (wie z.B. Hyperprolaktinämie), die in Studien von Miao et al., Xiao et al. und Siala et al. als chronische Nebenwirkungen einer Radiochemotherapie bei NPX beobachtet wurden, traten in dem hier untersuchten Kollektiv ebenso wenig auf, wie die von Richter und Feyerabend beschriebenen Hypothyreosen oder Kiefergelenksblockaden.^{17 46 48 49} Aufgrund der Schwere dieser Nebenwirkungen ist dieses Ergebnis besonders hervorzuheben.

Ich habe die Inzidenz(en) der häufigsten akuten und chronischen Nebenwirkungen, die während oder nach der Therapie mit den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken in dem untersuchten Patientenkollektiv aufgetreten sind, verglichen und es fällt auf, dass keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen sind. Sowohl die konventionelle Bestrahlungstechnik als auch die 3-D-gestützten Bestrahlungsverfahren generierten prozentual gesehen vergleichbar häufig unerwünschte Nebenwirkungen. Mit Blick auf die insgesamt geringe Rate an schweren Nebenwirkungen muss jedoch auch festgehalten werden, dass diese selbst unter der Verwendung der alten Bestrahlungstechniken selten bzw. gar nicht auftraten und somit von einem sehr guten Ergebnis ausgegangen werden kann.

Kleine Unterschiede gab es bei einzelnen Inzidenzen, wie zum Beispiel bei der Xerostomie als akute NW. Patienten, die mit einem 3-D-gestützten Verfahren bestrahlt wurden, entwickelten

häufiger eine Mundtrockenheit 2. Grades als die Patienten, die konventionell mit der Mehrfeldertechnik behandelt wurden (78,3% vs. 67,9%). Eine schwere Xerostomie (Grad 3-4) trat allerdings nur bei Patienten auf, die mit der Mehrfeldertechnik bestrahlt wurden (14,3% vs. 0,0%).

Zur Entwicklung eines relevanten Lymphödems kam es nur bei Patienten, die mittels Mehrfeldertechnik radiotherapiert wurden (3,6% vs. 0,0%).

Betrachtet man die chronischen Nebenwirkungen fällt auf, dass es nur in der Gruppe der Patienten, die mit Hilfe eines 3-D-gestützten Verfahrens behandelt wurden, zu schweren Xerostomien und schweren, persistierenden Geschmacksstörungen kam. Dies wurde zum Teil ebenfalls von Liang et al. beobachtet⁵⁰ und ist im Hinblick auf die anspruchsvolle Schonung der Gl. Parotis im Rahmen des Planungsvorgangs zu erwarten gewesen. Nur mithilfe der IMRT oder RapidArc-Technik kann in diesem Bereich eine ausreichende Schonung erreicht werden.

Kein Patient des hier untersuchten Kollektivs entwickelte eine strahleninduzierte Nekrose des Temporallappens, die in einer Studie von Liang et al. die häufigste chronische Nebenwirkung der simultanen RCT (mit IMRT) war.⁵⁰ Da die Patientenzahlen in der vorliegenden Auswertung aber häufig sehr klein (N= 3 bzw. 1) sind, ist die tatsächliche Aussagekraft dieser Unterschiede eher kritisch zu bewerten.

Technisch gesehen sind die 3-D-gestützten Bestrahlungsverfahren in der Lage, die Parotiden und andere umliegende Risikoorgane / -strukturen besser zu schonen. Deshalb hätte man sich im Vergleich zur konventionellen Bestrahlungstechnik einen deutlichen Unterschied in den Inzidenzen der sowohl akuten als auch chronischen Nebenwirkungen erwartet. Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten die Überlegenheit der 3-D-gestützten Therapietechniken nicht untermauern, aber Metaanalysen von Zhang et al. und Du et al. zeigten bereits eindrücklich, dass bei Verwendung eines 3-D-gestützten Therapieverfahrens chronische NW wie Xerostomie, Temporallappennekrosen oder Trismen signifikant reduziert werden können.^{51 52}

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv kam es in 23 der insgesamt 51 ausgewerteten Fälle (45,1%) während des beschriebenen Beobachtungszeitraums zu einem Tumorprogress und die Zeit zwischen initial erfolgreicher Radiochemotherapie und Progress betrug im Mittel 25,9 Monate. In Studien von Chan et al. und Lin et al. kam es im Vergleich weniger häufig zu einem Tumorprogress nach initial durchgeführter Radiochemotherapie (28,2% und 26,2%).^{53 54}

Um mögliche Ursachen oder Risikofaktoren für einen Krankheitsprogress identifizieren zu können, wurden insbesondere sechs verschiedene Einflussgrößen näher betrachtet und auf Signifikanz(en) geprüft.

In der vorliegenden Analyse hatten weder das Tumorstadium noch die Tumorgöße bei Erstdiagnose einen signifikanten Einfluss (geforderter p-Wert: < 0,05) auf das progressionsfreie Überleben. In einer Studie von Liang et al. wurde hingegen die Tumorgöße bei ED als signifikanter Einflussfaktor auf das PFS beschrieben und konsekutiv ein großes T mit einem schlechteren PFS assoziiert.⁵⁰

Lagen bei Erstdiagnose eines NPX bereits Lymphknotenmetastasen vor, ging dies mit einem deutlich schlechteren PFS einher.^{50 55 56 57} Unsere Ergebnisse konnten dies zum Teil widerspiegeln: das PFS bei N0 bei ED war signifikant besser als das PFS bei N1 und Nx (p-Werte 0,027 und 0,000). Das PFS der Gruppen mit Lymphknotenstatus N1 und N2 unterschied sich ebenfalls signifikant von dem der Nx-Gruppe (p-Werte: 0,047 und 0,000). Somit zeigte sich ein niedriger Lymphknotenstatus bzw. fehlende Lymphknotenmetastasen bei ED als prognostisch günstiger Faktor für das PFS.

Xiao et al. und Li et al. hatten in ihren Untersuchungen das Geschlecht als starken unabhängigen prognostischen Faktor identifiziert und einen Überlebensvorteil für Frauen aufgezeigt.^{58 59} Dies ließ sich durch unsere Studienergebnisse nicht bestätigen.

Auch die applizierte Gesamtstrahlendosis zeigte keinen deutlichen Effekt im Hinblick auf das PFS.

Zuletzt wurden die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken auf Signifikanz untersucht, denn die 3-D-gestützten Verfahren sind der konventionellen Mehrfeldertechnik nicht nur technisch überlegen. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass unter anderem auch das PFS unter Verwendung der 3-D-gestützten Verfahren deutlich höher und damit besser ist.^{51 52 60 61}

Deshalb erwarteten wir bei Auswertung unserer Studienergebnisse einen progressionsfreien Überlebensvorteil bei diesen Techniken. Die für diese Untersuchung erhobenen Daten konnten dies trotz intensiver Bemühungen jedoch nicht belegen.

Vor allem Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung profitieren im Hinblick auf das Gesamtüberleben deutlich von einer simultan verabreichten Radiochemotherapie.^{36 53 54 62} Sowohl die adjuvante als auch neoadjuvante Chemotherapie oder die alleinige Radiotherapie sind der kombinierten RCT unterlegen, weshalb letztere die Therapie der Wahl bei fortgeschrittenen NPX und Gegenstand dieser Arbeit ist.^{63 64 65 66}

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv verstarben 16 der insgesamt 51 Patienten während des angegebenen Beobachtungszeitraums. Das mittlere Überleben lag bei 122 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug insgesamt 74,5%. Eine Studie von Xiao et al. erzielte exakt dasselbe Ergebnis.⁴⁸

Beide (Studien-) Ergebnisse liegen damit weit über den Angaben in der Literatur. Dort wird, je nach Quelle, das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben bei Erstdiagnose eines Nasopharynxkarzinoms mit 35 – 45% angegeben.¹⁷

Um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, die das Gesamtüberleben der Patienten mit NPX (negativ) beeinflussen, wurden auch hier verschiedene Einflussgrößen analysiert.

Das Tumorstadium bei Erstdiagnose spielte in dieser Studie keine systematische Rolle im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Allein zwischen den Tumorstadien 3 und 4 gab es statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten des niedrigeren Tumorstadiums. Bei Strutz und Mann et al. gab es hingegen je nach Tumorstadium bei ED deutliche Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberleben: In Stadium 1 und 2 wurde das OS mit ca. 60% und in Stadium 3 und 4 mit ca. 25% angegeben.⁶ In dieser Untersuchung lag das 5-Jahres-Überleben in Stadium 1 bei 100%, in Stadium 2 bei 45,7% (Stadium 1 und 2 kumulativ ca. 73%), in Stadium 3 bei 95,2% und bei Stadium 4 bei 46,7% (Stadium 3 und 4 kumulativ ca. 75%). Somit liegen unsere Ergebnisse auch hier teilweise deutlich über den Angaben der Literatur.

Vorangegangene Studien haben bereits gezeigt, dass die Tumorgroße bei ED ein entscheidender prognostischer Faktor im Hinblick auf das OS ist, auch wenn dieser Parameter in der hier vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte.⁵⁰

Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose wird häufig mit einem prognostisch schlechteren OS assoziiert. In der hier vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied des OS zwischen den Gruppen N0, N1 und N2 zur Nx-Gruppe herausgearbeitet werden (p-Werte: 0,000, 0,028 und 0,000). Auch wenn die Patientenanzahl der Gruppe mit unbestimmtem LK-Status bei ED (N=3) sehr niedrig ist und zwischen der N3 und Nx kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden konnte, kann man aufgrund unserer Untersuchung einen niedrigen Lymphknotenstatus bei ED mit einem besseren Gesamtüberleben assoziieren.

Entgegengesetzt zu den Ergebnissen von Xiao et al. und Jeng Tang et al. beeinflusste das Geschlecht das Gesamtüberleben in dieser Untersuchung nicht signifikant.^{58 67} Auch die Gesamtstrahlendosis und die angewandte Bestrahlungstechnik ergaben in dieser

Datenauswertung keinen deutlichen Vor- oder Nachteil für das Gesamtüberleben, auch wenn verschiedene andere Studien und Metaanalysen ein signifikant besseres OS durch Verwendung von 3-D-gestützten Therapieverfahren belegen konnten.^{47 51 52 61}

Für das Wiederauftreten eines loko-regionären Tumors bei Nasopharynxkarzinom werden in der Literatur Rezidivraten zwischen 15 und 58% angegeben.^{68 69 70} In einer Untersuchung von Yang et al.⁷¹ kam es beispielsweise bei 20,6% der Patienten zu einem Tumorrezidiv, in dem hier untersuchten Patientenkollektiv trat bei 15,7% der Patienten ein neuer Tumor im früheren Bestrahlungsfeld auf. Zwischen der initial kurativen Radiochemotherapie bis hin zur Diagnose eines Rezidivs vergingen in der hier zu Grunde liegenden Untersuchung im Median 20,7 Monate. Eine Analyse von Li et al. kam mit 25 Monaten auf vergleichbare Ergebnisse.⁷²

Das T-Stadium bei Erstdiagnose scheint ein signifikanter prognostischer Faktor für ein Tumorrezidiv zu sein. Verschiedene andere Studien weisen darauf hin, dass die Lokalrezidivrate mit dem T-Stadium bzw. dem T-Status bei Erstdiagnose korreliert.^{71 73 74 75 76} Die Analyse unserer Daten konnte dies nur bedingt bestätigen. Alle Patienten, die in der vorliegenden Untersuchung ein Rezidiv entwickelten, waren einem fortgeschrittenen T-Stadium (T2 oder höher) zuzuordnen, aber die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv stieg nicht proportional zum initialen Tumorstadium an. Vier Patienten (50%) waren zum Zeitpunkt der ED dem Stadium T2, einer (12,5%) dem T3- und drei Patienten dem T4-Stadium (37,5%) zuzuordnen. Auch die durchgeführte Signifikanztestung (p-Wert im Chi-Quadrat-Test: 0,538) war negativ.

In Untersuchungen von Yang et al., Perez et al. und Cooper et al. wurden außerdem das Patientenalter und der initiale Lymphknotenstatus als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Tumorrezidivs identifiziert.^{71 73 74} In unserer Studie fielen die Signifikanztestungen im Hinblick auf diese Parameter mit p-Werten von 0,594 für das Patientenalter und 0,718 für den Lymphknotenstatus negativ aus. Des Weiteren hatten die angewandten Bestrahlungstechniken keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Tumorrezidivs (p-Wert: 0,281).

Die Zeit zwischen der initial durchgeführten Radiochemotherapie bis zur Diagnose eines Tumorrezidivs betrug in dem hier untersuchten Patientenkollektiv im Median 20,7 Monate. Chang et al. ermittelten in einer vergleichbaren Studie ein Median von 23 Monaten.⁷⁶

Das Gesamtüberleben für Patienten mit Tumorrezidiv war in unserer Untersuchung erwartbar schlecht. Sieben der acht Patienten (87,5%) verstarben binnen des Beobachtungszeitraums und das mediane Überleben betrug 49 Monate (zwischen 16 und 116 Monaten). Nach 12, 24 und 60

Monaten lag das OS bei den in Köln behandelten Patienten bei 100%, 75% und 50%. In einer Untersuchung von Yang et al. betrug das Gesamtüberleben bei NPX-Rezidiv nach 24 und 60 Monaten 20,3% und 7,1% und das mediane Überleben lag bei nur 8 Monaten.⁷¹ Chang et al. kamen in ihrer Untersuchung nach 12, 36 und 60 Monaten auf ein OS von 54,9%, 22,1% und 12,4%.⁷⁶

Somit erscheinen unsere Studienergebnisse im Hinblick auf das OS günstiger, allerdings ist unsere Patientenzahl mit N = 8 sehr gering (N der Vergleichsstudien: 182 bzw. 186), deshalb ist dieses Ergebnis eher vorsichtig und tendenziell kritisch zu bewerten.

Bei der Auswertung dieser Studie wurden mehrere limitierende Faktoren deutlich. Zum einen liegt dieser Analyse ein insgesamt eher kleines Patientenkollektiv zu Grunde. Somit ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse, vor allem in Hinblick auf die Vergleichbarkeit zu anderen größeren und teils multizentrischen Studien, eingeschränkt.

Des Weiteren wird die Tatsache, dass im Kampf gegen maligne Erkrankungen durchaus Nebenwirkungen in Kauf genommen werden (Kosten-Nutzen-Abwägung), nicht ausreichend beachtet. Um eine adäquate Kosten-Nutzen-Analyse der Bestrahlungstechniken durchzuführen, wäre die Erhebung eines Scores zur Einschätzung der Lebensqualität der Patienten, wie zum Beispiel mit Hilfe des Karnofsky Index oder des ECOGs, eine notwendige Angabe gewesen. Dieser Aspekt konnte in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden, da nur vereinzelt ECOG-Werte zu Beginn der Therapie erhoben wurden. Eine Abfrage zu Beginn und am Ende der Therapie wäre für eine aussagekräftige Kosten-Nutzen-Analyse jedoch unerlässlich und könnte deshalb ein interessanter Ansatz für eine weitere Untersuchung sein.

5.1 Fazit und Schlussfolgerung

Der Therapieerfolg wurde in der hier vorliegenden Untersuchung vor allem an den zwei (End-) Punkten Überleben (PFS und OS) und dem Auftreten sowie der Intensität unerwünschter NW gemessen. Da das Gesamtüberleben durch den Einsatz der 3-D-gestützten Techniken in dieser Analyse nicht signifikant verbessert wurde und auch die Inzidenz der unerwünschten Therapienebenwirkungen statistisch nicht minimiert werden konnten, obwohl eine verbesserte Dosisapplikation und eine Schonung der umliegenden Risikoorgane stattgefunden hat, ist es mit dieser Studie nicht gelungen, die Therapieeffektivität und -überlegenheit der 3-D-gestützten Bestrahlungstechniken aufzuzeigen. Gründe hierfür sind einerseits das vergleichsweise kleine und sehr spezifische Patientenkollektiv mit einem überdurchschnittlichen Patientenoutcome und andererseits die unterschiedlichen Therapiemodalitäten, die zum Einsatz kamen.

Das Ziel der modernen Radioonkologie ist es, die Lebensqualität der Patienten durch möglichst geringe Therapietoxizitäten zu verbessern und sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben durch optimierte Therapiekonzepte zu steigern. Mit Hilfe neuester Technologien können Bestrahlungstechniken und neue Therapiekonzepte weiterentwickelt werden, welche dann in prospektiven Studien ihren Mehrwert unter Beweis stellen müssen.

Es gibt verschiedene neue Therapieansätze, die vor allem im Hinblick auf die Therapie von rezidivierenden oder metastasierten NPX erste erfolgsversprechende Studienergebnisse geliefert haben, wie beispielsweise die Bestrahlung mit Protonen (intensity modulated proton therapy = IMPT), VEGF-gezielte Therapien (*vascular endothelial growth factor-targeted therapies*, z.B. mit Bevacizumab) und Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern (z. B. Pembrolizumab oder Camrelizumab).^{77 78 79 80 81 82 83 84 85 86,87}

Bisher sind diese Therapieansätze noch keine Standardverfahren und Gegenstand intensiver Forschung, aber mit zunehmend besserer Studienlage könnten den Patienten mit Nasopharynxkarzinom schon bald neue Therapiemöglichkeiten angeboten werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Cohnen M, Dammann F, Rohde S. Referenz Radiologie - Kopf/Hals. 1 ed. Stuttgart: Thieme; 2020.
2. Aumüller G, Aust G, Engele J, et al. Duale Reihe Anatomie. 3 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
3. Lenarz T, Boenninghaus H-G. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14 ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 229; 60 ff.
4. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Etagengliederung der Schlundhöhle (Cavitas pharyngis). Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie: Thieme; 2009.
5. Grabenbauer GG, Niedobitek G, Waldfahrer F, Wildfang I, Schmoll H-J. Nasopharynxkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006: 3287-311.
6. Strutz J, Mann WH. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
7. Nasopharyngeal Cancer statistics. 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/nasopharyngeal-cancer-statistics/> (accessed 29.07.2021).
8. Chang ET, Adami H-O. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; **15**(10): 1765-77.
9. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; **372**(1732).

10. Dodd LE, Sengupta S, Chen I-H, et al. Genes Involved in DNA Repair and Nitrosamine Metabolism and Those Located on Chromosome 14q32 Are Dysregulated in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; **15**(11): 2216-25.
11. Li X, Fasano R, Wang E, Yao KT, Marincola FM. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. *Curr Mol Med* 2009; **9**(6): 751-65.
12. Wu L, Li C, Pan L. Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates. *Exp Ther Med* 2018; **15**(4): 3687-92.
13. Li Z, Zong Y-s. Review of the histological classification of nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Nasopharyngeal Carcinoma*; 2014.
14. Thönnessen D, Hof H, Krempien R, et al. Kopf-Hals-Tumoren. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. *Strahlentherapie*. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013: 431 - 515.
15. Wei WI, Kwong DL. Current management strategy of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010; **3**(1): 1-12.
16. Wittekind CH. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage ed. Leipzig: Wiley - VCH; 2020.
17. Richter E, Feyerabend T. *Grundlagen der Strahlentherapie*. 2 ed. Berlin: Springer; 2002.
18. Baumann R, Corradini S, Hörner-Rieber J, Krause M, Krug D. *Strahlen für das Leben*. In: e.V. DGfR, editor. 7 ed: Haase Druck; 2021.
19. Cossmann PH. *Medizinische Strahlentherapie*. In: Kramme R, ed. *Medizintechnik*. 5 ed. Berlin: Springer; 2017: 643-64.
20. Schlegel W, Thieke C, Jäkel O, Fast M, Knopf A-C. *Bestrahlungsverfahren*. In: Schlegel W, Karger C, Jäkel O, eds. *Medizinische Physik*: Springer 2018: 525 - 78.
21. Karger CP. *Der Strahlentherapie-Prozess*. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, eds. *Medizinische Physik*: Springer; 2018: 399 - 404.

22. Echner G. Patientenlagerung und -positionierung. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, eds. Medizinische Physik: Springer; 2018: 515 - 24.
23. Thilman C, Oelfke U, Sterzing F. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. Strahlentherapie. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013: 271 - 86.
24. Giordano F, Wenz FH. Strahlentherapie kompakt. 3 ed. München: Elsevier; 2019.
25. Weber K-J, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. Strahlentherapie. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013: 47 - 85.
26. Karger CP. Klinische Strahlenbiologie. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, eds. Medizinische Physik: Springer; 2018: 451 - 72.
27. Sauer R, Keilholz L. Akute und chronische Toxizität der Strahlentherapie In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006: 635 - 50.
28. Seegenschmiedt MH. Nebenwirkungen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. Strahlentherapie. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013: 287 - 351.
29. Seegenschmiedt MH. Nebenwirkungen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. Strahlentherapie. Berlin Heidelberg: Springer 2013: 287 - 351.
30. Dörr W. Strahlenpathologie. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. Strahlentherapie. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013: 87 - 98.
31. Molls M, Hoffmann W, Bamberg M, et al. Prinzipien der Strahlentherapie. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie: Teil 1: Grundlagen · Richtlinien · Antineoplastische Substanzen · Toxizitäten · Prophylaktische und supportive Therapie · Adressen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1996: 299-356.
32. Krebsgesellschaft D, Krebshilfe D, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. 2020. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportivtherapie.pdf

[tiv Langversion 1.3.pdf](#), DKG Krebsgesellschaft / Deutsche Krebshilfe / AWMF (accessed 27.07.2021).

33. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *Journal of Clinical Oncology* 1988; **6**(9): 1401-10.

34. Ma J, Mai H-Q, Hong M-H, et al. Results of a Prospective Randomized Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radiotherapy With Radiotherapy Alone in Patients With Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001; **19**(5): 1350-7.

35. Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998; **83**(11): 2270-83.

36. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of Clinical Oncology* 1998; **16**: 1310 - 7.

37. Jordan K, Behlendorf T, Schmoll H-J. Nephro-und Neurotoxizität sicher beherrschen. *Im Focus Onkologie* 2007; **6**: 55.

38. Onkologie L. S3-Leitlinie Larynxkarzinom. 2019. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf (accessed 05.10.2021).

39. Society CC. Prognosis and Survival for nasopharyngeal cancer. 2021. <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/nasopharyngeal/prognosis-and-survival/?region=on> (accessed 02.08.2021).

40. Society AC. Survival Rates for Nasopharyngeal Cancer. 2022. <https://www.cancer.org/cancer/nasopharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accessed 19.12.2022 2022).
41. d'Espiney Amaro C, Montalvão P, Henriques P, Magalhães M, Olias J. Nasopharyngeal carcinoma: our experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2008; **266**(6): 833.
42. Chong VFH, Ong CK. Nasopharyngeal carcinoma. *European Journal of Radiology* 2008; **66**(3): 437-47.
43. Lee AWM, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: Overall survival and patterns of failure. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1992; **23**(2): 261-70.
44. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2002; **53**(1): 12-22.
45. Wang C, Wang F, Min X, et al. Toxicities of chemoradiotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an updated meta-analysis. *Journal of International Medical Research* 2019; **47**(7): 2832-47.
46. Miao J, Wang L, Zhu M, et al. Reprint of Long-term survival and late toxicities of elderly nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients treated by high-total- and fractionated-dose simultaneous modulated accelerated radiotherapy with or without chemotherapy. *Oral Oncology*: Pergamon; 2019. p. 126-33.
47. Yeh S-A, Hwang T-Z, Wang C-C, et al. Outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Journal of Radiation Research* 2021; **62**(3): 438-47.
48. Xiao W-W, Huang S-M, Han F, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy. *Cancer* 2011; **117**(9): 1874-83.

49. Siala W, Mnejja W, Elloumi F, et al. Late Toxicities after Conventional Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Risk Factors. *Journal of Radiotherapy*; 2014.
50. Liang S-B, Wang Y, Hu X-F, et al. Survival and Toxicities of IMRT Based on the RTOG Protocols in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma from the Endemic Regions of China. *J Cancer* 2017; **8**(18): 3718-24.
51. Zhang M-X, Li J, Shen G-P, et al. Intensity-modulated radiotherapy prolongs the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional two-dimensional radiotherapy: A 10-year experience with a large cohort and long follow-up. *European Journal of Cancer* 2015; **51**(17): 2587-95.
52. Du T, Xiao J, Qui Z, Wu K. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; **14**.
53. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, et al. Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Progression-Free Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002; **20**(8): 2038-44.
54. Lin J-C, Jan J-S, Hsu C-Y, Liang W-M, Jiang R-S, Wang W-Y. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival. *Journal of Clinical Oncology* 2003; **21**(4): 631-7.
55. Yeung DCM, Yeung Z, Wong EWY, Vlantis AC, Chan JYK. Neck lymph node status on survival of regionally recurrent or persistent nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep* 2020; **10**(1): 5622-.
56. Chua DTT, Sham JST, Wei WI, Ho W-K, Au GKH. The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2001; **92**(11): 2845-55.

57. Jiang C, Gao H, Zhang L, et al. Distribution pattern and prognosis of metastatic lymph nodes in cervical posterior to level V in nasopharyngeal carcinoma patients. *BMC Cancer* 2020; **20**(1): 667.
58. Xiao G, Cao Y, Qiu X, Wang W, Wang Y. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2013; **13**(1): 226.
59. Li W-Z, Lv S-H, Liu G-Y, Liang H, Xia W-X, Xiang Y-Q. Age-dependent changes of gender disparities in nasopharyngeal carcinoma survival. *Biol Sex Differ* 2021; **12**(1): 18-.
60. Ma Z, Umezawa R, Yamamoto T, et al. IMRT improves local control in patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional radiotherapy: propensity score-matched analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2021; **51**(9): 1444-51.
61. Lee AWM, Ng WT, Chan LLK, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer – Success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiotherapy and Oncology* 2014; **110**(3): 377-84.
62. Lin S, Tham IW, Pan J, Han L, Chen Q, Lu JJ. Combined high-dose radiation therapy and systemic chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; **35**(5): 474-9.
63. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **71**(5): 1356-64.
64. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology*; 2015. p. 645 - 55.
65. Spratt DE, Lee N. Current and emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. *OncoTargets and Therapy* 2012; (5): 297-308.

66. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The Additional Value of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis of the Published Literature. *Journal of Clinical Oncology* 2004; **22**(22): 4604-12.
67. Jeng Tang SG, Lin FJ, Chen MS, Liaw CC, Leung WM, Hong JH. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: A multivariate analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1990; **19**(5): 1143-9.
68. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. failure at the primary site. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1985; **11**(8): 1455-9.
69. Schabinger PR, Reddy S, Hendrickson FR, Phillips RL, Saxena V. Carcinoma of the nasopharynx: Survival and patterns of recurrence. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1985; **11**(12): 2081-4.
70. Lee AWM, Law SCK, Foo W, et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: Survival after local recurrence. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1993; **26**(5): 773-82.
71. Yang T-S, Ng K-T, Wang H-M, Wang C-H, Liaw C-C, Lai G-M. Prognostic Factors of Locoregionally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma—A Retrospective Review of 182 Cases. *American Journal of Clinical Oncology* 1996; **19**(4): 337-43.
72. Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F, Chen CY, Xiao WW. [Clinical features of 337 patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma]. *Chin J Cancer* 2010; **29**(1): 82-6.
73. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1992; **23**(2): 271-80.
74. Cooper JS, Del Rowe J, Newall J. Regional stage IV carcinoma of the nasopharynx treated by aggressive radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1983; **9**(11): 1737-45.

75. Liu M-T, Hsieh C-Y, Chang T-H, Lin J-P, Huang C-C, Wang A-Y. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2003; **33**(10): 501-8.
76. Chang JT-C, See L-C, Liao C-T, et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2000; **54**(2): 135-42.
77. Liu Z, Chen Y, Su Y, Hu X, Peng X. Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Achievements and Considerations Among Treatment Options. *Front Oncol* 2021; **11**: 635737.
78. Chou Y-C, Fan K-H, Lin C-Y, et al. Intensity Modulated Proton Beam Therapy versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(14): 3555.
79. Li X, Kitpanit S, Lee A, et al. Toxicity Profiles and Survival Outcomes Among Patients With Nonmetastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy vs Intensity-Modulated Radiation Therapy. *JAMA Netw Open* 2021; **4**(6): e2113205-e.
80. Wakisaka N, Wen Q-H, Yoshizaki T, et al. Association of vascular endothelial growth factor expression with angiogenesis and lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *The Laryngoscope* 1999; **109**(5): 810-4.
81. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**(2): 172-80.
82. Hsu C, Lee S-H, Ejadi S, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; **35**(36): 4050-6.
83. Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *The Lancet Oncology* 2018; **19**(10): 1338-50.

84. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; **22**(8): 1162-74.
85. Caponigro F, Longo F, Ionna F, Perri F. Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review. *Anti-Cancer Drugs* 2010; **21**(5): 471-7.
86. Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Caponigro F, et al. Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: current perspectives. *OncoTargets and therapy* 2019; **12**: 1583-91.
87. Sun X-S, Li X-Y, Chen Q-Y, Tang L-Q, Mai H-Q. Future of Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Br J Radiol* 2019; **92**(1102): 20190209-.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Etagen des Pharynx | 10 |
| Abbildung 2: Komponenten eines Linac-Bestrahlungssystems | 18 |
| Abbildung 3: Prinzipieller Ablauf einer Strahlentherapie | 19 |
| Abbildung 4: Altersverteilung bei ED | 29 |
| Abbildung 5: Geschlechterverteilung bei ED | 29 |
| Abbildung 6: Akute Nebenwirkungen der Radiochemotherapie in unserer Studie | 34 |
| Abbildung 7: Chronische Nebenwirkungen der Radiochemotherapie in unserer Studie | 35 |
| Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv | 38 |
| Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorstatus bei ED | 39 |
| Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der TumorgroÙe bei ED | 40 |
| Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED | 41 |
| Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts | 42 |
| Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis | 43 |
| Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik | 44 |
| Abbildung 15: Gesamtüberleben, Gesamtkollektiv | 45 |
| Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED | 46 |
| Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der TumorgroÙe bei ED | 47 |
| Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED | 48 |
| Abbildung 19: Gesamtüberleben, geschlechtsabhängig | 49 |
| Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Gesamtstrahlendosis | 50 |
| Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik | 51 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Rezidiv | 52 |
|---|----|

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Einteilung und Häufigkeiten des Tumorstatus bei ED | 30 |
| Tabelle 2: Einteilung und Häufigkeiten des Lymphknotenstatus bei ED | 30 |
| Tabelle 3: Einteilung und Häufigkeiten von Fernmetastasen bei ED | 31 |
| Tabelle 4: Einteilung und Häufigkeiten der Tumorstadien bei ED | 31 |
| Tabelle 5: Aspekte des radiochemotherapeutischen Behandlungskonzepts | 32 |
| Tabelle 6: akute Therapietoxizitäten der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken | 37 |
| Tabelle 7: chronische Therapietoxizitäten der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken | 38 |
| Tabelle 8: Signifikanztests des PFS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED | 41 |
| Tabelle 9: Signifikanztests des PFS in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik | 44 |
| Tabelle 10: Signifikanztests des OS in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei ED | 46 |
| Tabelle 11: Signifikanztests des OS in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei ED | 48 |