

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. MED. OLIVER KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DAS NASOPHARYNXKARZINOM-
MONOZENTRISCHE RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG IM HINBLICK AUF
TUMORCHARAKTERISTIKA, THERAPIE UND PROGNOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefanie Clarissa Elisabeth Anwander

2012

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. MED. OLIVER KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DAS NASOPHARYNXKARZINOM-
MONOZENTRISCHE RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG IM HINBLICK AUF
TUMORCHARAKTERISTIKA, THERAPIE UND PROGNOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefanie Clarissa Elisabeth Anwander

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Kölbl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Kühnel
Tag der mündlichen Prüfung:	06.02.2013

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis.....	12
Abkürzungsverzeichnis	13
1. Einleitung	14
1.1 Der Nasopharynx.....	14
1.1.1 Aufbau des Pharynx	14
1.1.2 Ausdehnung des Nasopharynx	15
1.1.3 Anatomische Besonderheiten des Nasopharynx	16
1.1.4 Gefäßversorgung und Lymphdrainage.....	16
1.1.5 Innervation	17
1.2 Kopf-Hals-Tumore	17
1.3 Das Nasopharynxkarzinom	18
1.3.1 Definition	18
1.3.2 Epidemiologie und Inzidenz.....	18
1.3.3 Prädisponierende Faktoren	19
1.3.4 Histologie	20
1.3.5 Symptomatik	20
1.3.6 Metastasierung	21
1.3.7 Diagnostische Maßnahmen	21
1.3.8 Stadieneinteilung	22
1.3.9 Therapie des Nasopharynxkarzinoms	24
1.3.9.1 Operative Therapie	24
1.3.9.2 Radiotherapie	25
1.3.9.3 Radiochemotherapie.....	25
1.3.9.4 Chemotherapie	26
1.3.10 Rezidivtherapie.....	26
1.3.11 Tumornachsorge.....	26
1.3.12 Prognose	27
1.4 Radioonkologische Konzepte.....	27

1.4.1 Bestrahlungsplanung	27
1.4.1.1 Konventionell geplante Radiotherapie	27
1.4.1.2 Konformale dreidimensional geplante Radiotherapie	27
1.4.1.3 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)	28
1.4.2 Fraktionierung	30
1.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie	31
1.5.1 Akuttoxizitäten	31
1.5.2 Chronische Toxizität	32
1.5.3 Spättoxizitäten	32
1.6 Chemotherapie	32
1.6.1 Substanzen.....	32
1.6.2 Toxizität der Chemotherapie	33
1.7 Radiochemotherapie als multimodales Behandlungskonzept	33
1.7.1 Kombinationsmöglichkeiten von Radio- und Chemotherapie	33
1.7.2 Strahlenbiologische Effekte einer simultanen Radiochemotherapie.....	33
2. Patienten, Material und Methode	35
2.1 Ermittlung des Patientenkollektivs.....	35
2.2 Auswertung der Daten.....	36
2.3 Statistik.....	36
2.4 Erfassung der Überlebensdaten	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Patientencharakteristik	38
3.1.1 Patientenkollektiv und Geschlechtsverteilung	38
3.1.2 Altersverteilung	38
3.1.3 Erstsymptomatik.....	39
3.1.4 Risikofaktoren	40
3.1.5 Tumorhistologie und Grading	41
3.1.6 TNM-Status.....	41
3.1.6.1 Primärtumor	41
3.1.6.2 Regionale Lymphknoten	42
3.1.6.3 Kombination von T- und N-Status	42

3.1.6.4 Fernmetastasen	43
3.1.7 Tumorstadien.....	43
3.1.8 Follow Up.....	43
3.2 Therapie.....	44
3.2.1 Therapieansatz.....	44
3.2.2 Operative Therapie	44
3.2.3 Strahlentherapie.....	44
3.2.3.1 Bestrahlungsplanung	44
3.2.3.2 Planungszielvolumen erster Ordnung (PTV 1)	45
3.2.3.3 Planungszielvolumen zweiter Ordnung (PTV 2)	45
3.2.3.4 Planungszielvolumen dritter Ordnung (PTV 3)	46
3.2.3.5 Dosiskonzepte	46
3.2.3.5.1 Fraktionierung und Einzeldosis.....	46
3.2.3.5.2 Applizierte Dosis auf das Planungszielvolumen erster Ordnung.....	47
3.2.3.5.3 Applizierte Dosis auf das Planungszielvolumen zweiter Ordnung.....	47
3.2.3.5.4 Applizierte Dosis auf das Planungszielvolumen dritter Ordnung.....	48
3.2.3.6 Therapieunterbrechungen.....	48
3.2.4 Chemotherapie	50
3.2.4.1 Chemotherapie im Kollektiv	50
3.2.4.2 Eingesetzte Therapieschemata	50
3.2.4.3 Applizierte Chemotherapie	51
3.2.5 Therapeutische Toxizität	53
3.2.5.1 Akute Toxizität.....	53
3.2.5.2 Chronische Toxizität	54
3.2.6 Tumorcharakteristika.....	56
3.3 Überlebensstatus.....	56
3.3.1 Remissionsstatus	56
3.3.2 Gesamtüberleben	57
3.3.3 Progressionsfreiheit.....	61
3.4 Rezidivtumor.....	64

3.4.1 Patienten mit Rezidiv	64
3.4.2 Rezidivtherapie.....	65
4. Diskussion	67
4.1 Patientencharakteristik	67
4.1.1 Patientenkollektiv	67
4.1.2 Erstsymptomatik.....	67
4.2 Tumorklassifikation und histologische Einteilung (WHO).....	68
4.2.1 Tumorklassifikation	68
4.2.2 Histologische Einteilung (WHO)	68
4.2.3 Untersuchung einzelner Tumorcharakteristika	69
4.3 EBV-Assoziation.....	70
4.3.1 Patientenkollektiv	70
4.3.2 Überleben	71
4.3.3 Immuntherapie	71
4.4 Therapie.....	71
4.4.1 Radiotherapie	71
4.4.2 Radiochemotherapie.....	73
4.4.2.1 Simultane Chemotherapie	75
4.4.2.2 Adjuvante Chemotherapie	79
4.4.2.3 Neoadjuvante Chemotherapie	79
4.5 Überleben	80
4.5.1 Gesamtüberleben	80
4.5.2 Progressionsfreiheit	80
5. Zusammenfassung.....	82
6. Literaturverzeichnis.....	83
7. Danksagung.....	94
8. Lebenslauf	95

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Aufbau des Pharynx (Sagittalschnitt).....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 2: Lage des Pharynx und Nachbarstrukturen (Mediansagittalschnitt).....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 3: A. carotis externa</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 4: Planungs-CT, axiale Schichtung.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 5: Prozentualer Anteil der männlichen und weiblichen Patienten.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 6: Patientenalter in Jahren zum Diagnosezeitpunkt.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 7: Erstsymptome</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 8: Risikofaktoren in der Anamnese.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 9: Planungstechniken im jeweiligen Zeitraum</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 10: Bestrahlungen pro Tag unter Angabe der jeweiligen Einzeldosis.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 11: Akuttoxizitäten.....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 12: Chronische Toxizität,</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 13: Gesamtüberleben.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 14: Gesamtüberleben geschlechtsabhängig</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 15: Gesamtüberleben abhängig vom Patientenalter.....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstatus</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 17: Progressionsfreiheit</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 18: Progressionsfreiheit in Abhängigkeit einer RChT sim.....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 19: Progressionsfreiheit in Abhängigkeit der Strahlendosis.....</i>	<i>63</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: T-Klassifikation</i>	23
<i>Tabelle 2: N-Klassifikation</i>	23
<i>Tabelle 3: M-Klassifikation</i>	23
<i>Tabelle 4: UICC-Schema</i>	24
<i>Tabelle 5: T-Status</i>	42
<i>Tabelle 6: Lymphknotenstatus, klinisches (c) vs. operatives (p) Staging</i>	42
<i>Tabelle 7: Kombinationen von T- und N-Status</i>	42
<i>Tabelle 8: Übersichtstabelle über applizierte Radiotherapie</i>	49
<i>Tabelle 9: Kreuztabelle zur Akuttoxizität bei hyperfraktionierter RT</i>	53
<i>Tabelle 10: Kreuztabelle zur chronischen Toxizität bei hyperfraktionierter RT</i>	55
<i>Tabelle 11: Tumorklassifizierung von Primär- und Rezidivtumoren</i>	65

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCRT	concomitant chemoradiotherapy/ simultane Radiochemotherapie
ChT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EW	Einwohner
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HWS	Halswirbelsäule
ICRU	International Commission On Radiation Units & Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
LAG	Lymphabflussgebiet
LK	Lymphknoten (regional)
MRT	Magnetresonanztomogramm/ Kernspintomogramm
MTX	Methotrexat
NPC	Nasopharynxkarzinom
PE-Ca	Plattenepithelkarzinom
PEG	Perkutan endoskopisch kontrollierte Gastrostomie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PT	Primärtumor
PTV	Primärtumorvolumen
PTV	Planning Target Volume
RChT (sim)	(simultane) Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Der Nasopharynx

1.1.1 Aufbau des Pharynx

Der Pharynx des Menschen ist ein Muskelschlauch und stellt die gemeinsame Verbindungsstrecke von Luft- und Speisewegen dar. Topographisch reicht er von der Schädelbasis kranial bis in Höhe des sechsten Halswirbelkörpers kaudal und schließt Mund- und Nasenhöhle nach dorsal ab. Er besteht aus drei untereinander liegenden, jeweils nach ventral offenen Etagen: Diese werden, von kranial nach kaudal betrachtet, als Naso- bzw. Epipharynx, als Oro- bzw. Mesopharynx und als Laryngo- bzw. Hypopharynx bezeichnet. Während Oro- und Hypopharynx von nicht verhornendem Plattenepithel ausgekleidet sind, ist der Nasopharynx von respiratorischem Flimmerepithel bedeckt, das zahlreiche Becherzellen und seromuköse Drüsen enthält.^{2,4,25}

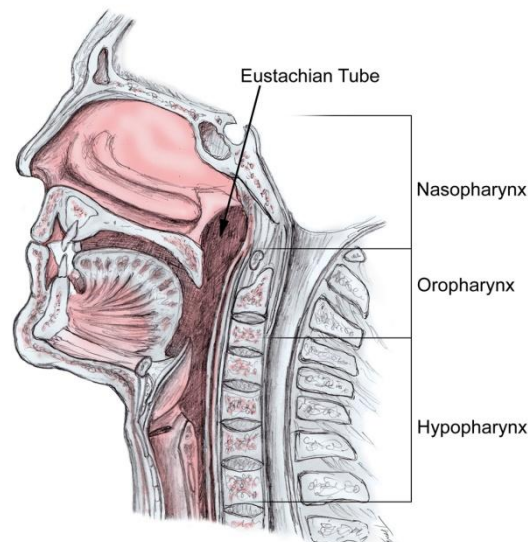


Abbildung 1: Aufbau des Pharynx (Sagittalschnitt)

Quelle: www.proprofs.com

1.1.2 Ausdehnung des Nasopharynx

Kaudal beginnt der Nasopharynx in Höhe des Übergangs vom harten zum weichen Gaumen. Nach kranial erstreckt er sich bis zum Rachendach an der Schädelbasis, gegen die er sich verengt. Kranio-lateral befinden sich die Recessus pharyngei, die man auch als Rosenmüller'sche Grube bezeichnet. Die Ausdehnung des Nasopharynx beträgt ca. 2-3 cm von posterior nach anterior, ca. 4 cm von kranial nach kaudal und ca. 4 cm in transversaler Richtung.^{3,4}

Begrenzt wird er von folgenden Nachbarstrukturen:

Kranial durch die Schädelbasis mit der Pars basilaris ossis occipitalis und der Unterfläche des Os sphenoidale, die kaudale Begrenzung entspricht der nasalen Fläche des Palatum molle mit Velum palatinum. Nach ventral besitzt der Nasopharynx keine vollständige Wandung, sondern geht in die Nasenhaupthöhle über und wird nach medio-ventral durch das Septum nasi und nach kaudo-ventral durch das Palatum molle und die Uvularückfläche begrenzt. In der radiologischen Bildgebung kann die Fissura pterygomaxillaris als Vordergrenze des Nasopharynx betrachtet werden.³ Dessen dorsale Begrenzung stellen der Corpus des ersten bzw. zweiten Halswirbels, die tiefe Halsmuskulatur, bestehend aus den Mm. longi colli und longi capitis, sowie die prävertebrale Faszie dar. Nach lateral wird der Nasopharynx zu beiden Seiten durch die Mm. tensor und levator veli palatini und den Torus tubarius begrenzt, hinter dem das Ostium der Tuba auditiva mit den dorso-kranial gelegenen Tubenwülsten liegt.^{1,6,25}

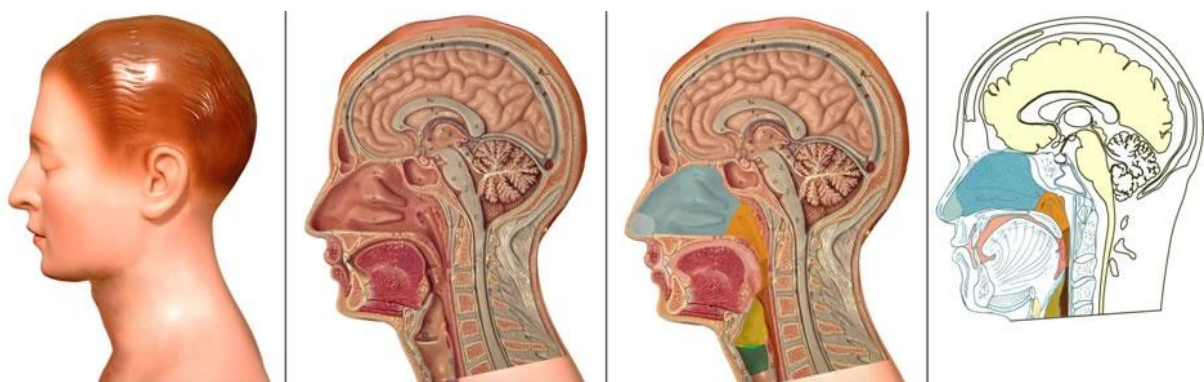


Abbildung 2: Lage des Pharynx und Nachbarstrukturen (Mediansagittalschnitt)

Legende: blau=Nasenhöhle, rosa=Mundhöhle, orange=Nasopharynx, rot=Oropharynx, braun=Laryngopharynx, ocker/gelb/grün=Larynxlumen u. Beginn Trachea

Quelle: <http://www.uniduesseldorf.de/MedFak/mai/teaching/content/makro/index.php?praep>

1.1.3 Anatomische Besonderheiten des Nasopharynx

Wichtiger Bestandteil des Nasopharynx ist die Tonsilla pharyngea am Rachendach. Sie stellt als immunologisches Organ einen Teil des lymphatischen Rachenrings dar. Während der Pubertät rudimentiert sie weitestgehend.

In den Seitenwänden des Nasopharynx findet man je ein pharyngeales Ostium der Tubae auditivae, die auch als Eustach'sche Röhren bezeichnet werden. Sie verbinden den Nasopharynx mit dem Mittelohr und gewährleisten somit die Belüftung des Mittelohrs.^{2,4,25}

1.1.4 Gefäßversorgung und Lymphdrainage

Der Nasopharynx wird arteriell über Äste der A. carotis externa versorgt.

Der venöse Abfluss erfolgt über begleitende Venen und wird letztendlich durch die V. jugularis interna gewährleistet.

Jugulo- und dorso-zervikale Abflusswege, sowie unpaare retropharyngeale Lymphknoten sorgen für die Lymphdrainage des Nasopharynx. Diese erfolgt zunächst über den parapharyngealen Raum zum Rouvier'schen Lymphknoten nahe der Schädelbasis und zu anderen tief an der Halswirbelsäule gelegenen Knoten. Der weitere Abfluss verläuft zu tief gelegenen oberen zervikalen Lymphknoten.^{2,4,5}

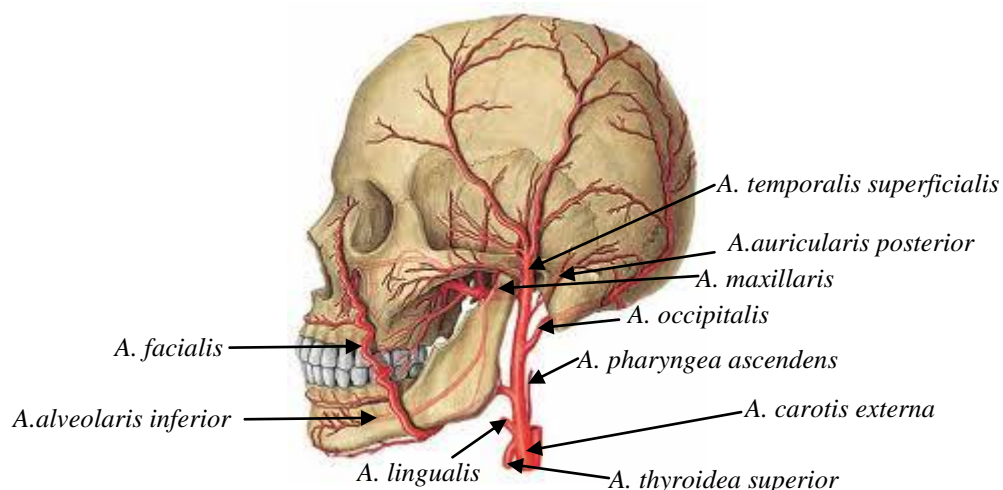


Abbildung 3: A. carotis externa

Quelle: Putz/Pabst: Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen, 21. Aufl. Urban & Fischer, 2000

1.1.5 Innervation

Die Hirnnerven V (N. trigeminus), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) und deren Äste sorgen für die nervale Versorgung des Nasopharynx. Dabei bilden die Hirnnerven IX und X zusammen mit dem Truncus sympathicus den Plexus pharyngeus.

Dessen Rr. pharyngei versorgen dabei den kranialen Pharynxabschnitt sensibel und motorisch.

Im kaudalen Bereich wird der Pharynx primär durch den Nervus vagus (N. X) sensibel und motorisch innerviert.

Der N. trigeminus (N. V) gewährleistet über den N. maxillaris die sensible Innervation des weichen Gaumens.^{2,4}

1.2 Kopf-Hals-Tumore

Kopf-Hals-Tumore sind maligne Tumore des oberen Aerodigestivtrakts. Dieser schließt Lippen und Mundhöhle, Pharynx (Naso-, Oro- und Hypopharynx), Larynx, Kopfspeicheldrüsen, Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, sowie Gehörgang und Mittelohr mit ein. Kopf-Hals-Tumore unterscheiden sich in ihrer Ätiologie: Die meisten Kopf-Hals-Tumore sind Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome, vor allem der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlen, sind wesentlich seltener. Zudem kommen weitere seltene histologische Subtypen vor.¹³³

Das Risiko, an einem malignen Tumor des oberen Aerodigestivtrakts zu erkranken, steigt besonders mit chronischem Tabak- und Alkoholkonsum. Aber auch andere Risikofaktoren spielen eine wichtige Rolle: Lebensalter, genetische Disposition, Fehl- und Mangelernährung, berufliche Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen wie zum Beispiel Hartholzstaub, Infektionen mit Epstein-Barr-Virus (EBV) oder Humanem Papilloma-Virus (HPV), aber auch schlechte Mundhygiene.^{1,134}

Eine generelle Zunahme der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren ist statistisch belegt, auch die Mortalität nimmt zu. Dies ist zum Teil auf steigenden Nikotin- und Alkoholkonsum zurückzuführen.⁷

Je nach therapeutischer Intention werden verschiedene Modalitäten eingesetzt:

Zur kurativen Therapie stehen operative Eingriffe, Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie zur Verfügung.

Je nach Indikation werden diese Methoden auch kombiniert. Dabei ist in der Regel eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich.

In der palliativen Therapie stehen vor allem die Funktionsaufrechterhaltung oder -wiederherstellung, die Symptombeseitigung und Schmerzlinderung sowie die Lebenszeitverlängerung im Vordergrund. Dies wird erreicht durch alleinige lokale, systemische oder kombinierte Therapie.^{1,7}

1.3 Das Nasopharynxkarzinom

1.3.1 Definition

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) gehört zur Gruppe der Kopf-Hals-Tumore epithelialen Ursprungs und ist mit 90 % der häufigste maligne Tumor des Nasopharynx. Zumeist handelt es sich dabei um ein lymphoepitheliales oder ein Plattenepithelkarzinom.⁷ Das undifferenzierte lymphoepitheliale Karzinom, der sogenannte Schmincke-Tumor, stellt mit ca. 70 % die Mehrzahl aller malignen Veränderungen des Nasopharynx dar.⁶

Das NPC wächst sehr schnell unter Infiltration von Nachbarstrukturen. Im Krankheitsverlauf kommt es zu aggressivem Metastasierungsverhalten, vor allem in die regionalen Lymphknoten. Über die Perineuralscheideninfiltration kann es auch zu neurogenem Metastasenwachstum entlang von Hirnnerven kommen.^{5,12,14,15,27,56,57,58,79}

1.3.2 Epidemiologie und Inzidenz

Das NPC kommt in Zentraleuropa und Nordamerika mit einer Inzidenz von 0,5-1/100000 EW/Jahr wesentlich seltener vor als z.B. in Afrika, Südchina und Südostasien, wo es mit einer Inzidenz von 25-55/100000 EW/Jahr endemisch ist und den häufigsten malignen Tumor im Kopf-Hals-Bereich darstellt.^{5,14,61,82}

Männer erkranken ca. dreimal häufiger als Frauen. Im Allgemeinen lässt sich eine Zweigipflichkeit der Inzidenz feststellen: Der erste Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30., der zweite nach dem 60. Lebensjahr.^{6,15,16,22,79}

1.3.3 Prädisponierende Faktoren

Ätiologisch sind bestimmte genetische, virale, Umwelt- und Ernährungsfaktoren von Bedeutung:

Besonders das onkogene Epstein-Barr-Virus (EBV) steht in enger Verbindung zum NPC.^{76,83,84} Speziell beim lymphoepithelialen Typus kann EBV-DNA in Tumorzellen nachgewiesen werden.^{8,11,25} Möglich ist, dass, nach wiederholter EBV-Infektion des Oro- und Nasopharynx während der Kindheit, das Virus reaktiviert wird. Es kommt zur Transformation der Wirtszellen. Zellen des Plattenepithels werden zu dysplastischem Wachstum angeregt.⁶

Eine Assoziation zu humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) findet man vor allem in bestimmten ethnischen Gruppen, wie zum Beispiel bei Chinesen:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von HLA-Genen und dem Risiko, ein NPC zu entwickeln, denn HLA können die Exprimierung von EBV-Proteinen modulieren.^{5,6,11}

Bei mehr als 80-90 % der betroffenen Patienten lassen sich stark erhöhte Antikörpertiter des Epstein-Barr-Virus feststellen.^{14,23}

Klinisch relevant ist der EBV-Nachweis besonders bei der Tumornachsorge: Das EBV-IgA kann als Tumormarker bei Diagnose und Verlaufs-Monitoring genutzt werden.^{6,9,23,25,75}

Auch Umweltkarzinogene können die Entstehung eines NPC begünstigen. Damit in Zusammenhang stehen Polymorphismen im Nitrosaminstoffwechsel, Mechanismen der DNA-Reparatur und Gene der Immunantwort.¹⁰ Nitrosamine in gesalzenem Fisch in Asien oder in Rauch an offenem Feuer können zum Verlust von Tumor-Suppressor-Genen führen, was eine Veränderung des Genoms während der Zellteilung und somit eine maligne Transformation zur Folge hat.^{5,11}

Nikotin- und Alkoholkonsum stellen relevante Risikofaktoren dar, v.a. in Gebieten, in denen das NPC sehr selten vorkommt.^{61,120}

Die berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen, wie zum Beispiel Formaldehyd, spielt ebenfalls eine Rolle.

1.3.4 Histologie

Das NPC wird laut WHO je nach Differenzierungsgrad in drei morphologische Typen eingeteilt:

- WHO-Typ I: verhornendes Plattenepithelkarzinom
- WHO-Typ II: nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (Typ Regaud)
- WHO-Typ III: undifferenziertes Karzinom (Typ Schmincke)

In Niedrig-Risikopopulationen beträgt der Anteil des verhornenden Plattenepithelkarzinoms bis zu 50 %, wohingegen er mit 5 % in endemischen Gebieten eine Minderheit darstellt.

In Deutschland liegt in ca. 20 % der Fälle Typ I vor, Typ II findet man bei ca. 30-40 % und Typ III wird bei ca. 40-50 % der Patienten diagnostiziert.

Typ II und Typ III werden als lymphoepitheliale Tumoren bezeichnet, da sie nicht maligne lymphozytäre Infiltrate, meist T-Zellen, enthalten. Sie stehen fast immer in Zusammenhang mit einer EBV-Infektion.^{78,79}

Der undifferenzierte Schmincke-Tumor (Typ III) setzt sich aus zwei Anteilen zusammen: Einem undifferenzierten Plattenepithelkarzinom und einem großen Anteil an Lymphoblasten und T-Lymphozyten. Dementsprechend variiert das histologische Erscheinungsbild dieses morphologischen Typs stark.^{5,6}

1.3.5 Symptomatik

Oft entsteht das NPC im Bereich der Rosenmüller'schen Gruben an den lateralen Wänden oder im Bereich des Nasopharynxdachs. Klinisch fehlen in den meisten Fällen Frühsymptome. Bei über 60 % der Patienten findet man, uni- oder bilateral, vergrößerte zervikale Lymphknoten, die schmerzhaft sein und somit einen infektiösen Prozess vortäuschen können. Oft wird das NPC erst diagnostiziert, wenn bereits regionale Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen.¹⁴

Folgende Spätsymptome sind charakteristisch für das NPC:

Nasale Obstruktion mit Epistaxis, Foetor und rezidivierenden Nasennebenhöhleninfektionen, Mukotympanon bei Infiltration und Verlegung der Tuba auditiva mit Hypakusis, Otagie oder Druckgefühl im Ohr und Tubenventilationsstörungen in Verbindung mit rezidivierender Otitis media.

Bei 15-25 % der Patienten sind Hirnnervenausfälle bereits bei Diagnosestellung festzustellen. Neben chronischen Kopfschmerzen weist dies auf eine bereits stattgefundene Infiltration der Schädelbasis durch den Tumor hin. Je nach Invasion durch das NPC sind die Nn. V (temporaler, okzipitaler, dentaler oder hochparietaler Kopfschmerz) und VI (Abduzensparese mit ophthalmologischen Ausfallerscheinungen) häufiger betroffen als die Nn. III, IV und XII (Diplopie). Eine Beeinträchtigung der kaudal gelegenen Hirnnerven weist auf eine parapharyngeale Ausbreitung des Tumors oder auf eine Lymphknoten-Metastasierung am Foramen jugulare hin.^{5,8,24,25}

1.3.6 Metastasierung

Beim NPC ist die Beteiligung der regionalen Lymphknoten wegen der ausgedehnten Lymphdrainage des Nasopharynx sehr hoch (bis zu 90 %, vor allem bei WHO-Typ II und III).^{1,5}

Betroffen sind die retropharyngealen, paravertebralen Rouvier-Lymphknoten im Bereich der Rachenhinterwand bei HWK 1 und, in absteigender Häufigkeit, die jugulo-digastrischen, posterio-zervikalen, retroaurikulären, nuchalen und supraklavikulären Lymphknoten.

Unabhängig von der Größe des Primärtumors beträgt die Größe der Metastasen in 25-45 % mehr als 6 cm. Bei 60-85 % der Patienten werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits befallene Lymphknoten festgestellt, in 40-50 % der Fälle liegen zervikale Metastasen bilateral vor.

In 30 % der Fälle liegen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen vor. Dieser Anteil ist bei Kindern bzw. bei bereits befallenen regionalen Lymphknoten größer.

Fernmetastasen des NPC findet man vor allem in Knochen, Lunge oder Leber, sowie in extraregionären Lymphknoten. Insgesamt treten Fernmetastasen beim NPC häufiger auf als bei anderen Kopf-Hals-Tumoren.^{5,12,14,27}

1.3.7 Diagnostische Maßnahmen

Bei Verdacht auf ein NPC wird generell eine HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung mit Endoskopie des Nasopharynx, in der Regel transnasal, empfohlen. Diese kann auch in Verbindung mit einer Biopsie und anschließender histologischer Untersuchung durchgeführt werden.⁷⁷ Dabei ist zu berücksichtigen, dass der histologische Befund einer Probenbiopsie aus dem Nasopharynx trotz vorhandener Malignität negativ sein kann, da sich das NPC frühzeitig

submukös ohne ausgedehnte Epithelläsion ausbreiten kann. Somit ist auch bei makroskopisch unauffälligem Schleimhautbefund eine mikroskopische Tumordinvasion möglich. Zusätzlich werden die Halslymphknoten palpirt und im B-Scan-Modus sonographiert.^{12,14}

Entscheidend für das interdisziplinäre Staging ist die Bildgebung, die vor einer ausgedehnten Tumorbiopsie durchgeführt werden sollte, um Artefakte durch dadurch provozierte Gewebereinblutungen zu vermeiden. Generell zählt auch der Einsatz von Computer- und Magnetresonanztomographie zum Standardverfahren im Staging-Prozess. Diese Methoden ersetzen konventionelle Röntgenaufnahmen bei der Festlegung der Tumorausdehnung und sind essentiell für die Metastasendiagnostik:

Zum Ausschluss pulmonaler Metastasen werden Röntgen- und computertomographische Aufnahmen des Thorax durchgeführt, die Sonographie des Abdomens zeigt vorhandene Lebermetastasen oder eine bereits stattgefundenen abdominellen Tumorabsiedelung und CT und Skelettszintigraphie liefern zuverlässige Informationen über eine ossäre Beteiligung des Tumors. Zusätzlich ist die Durchführung einer Positronenemissionstomographie (PET-CT von Hals, Thorax und Abdomen) möglich.

Grundsätzlich erfolgt bei der Erstuntersuchung des Patienten eine Blutentnahme, um eine umfassende Labordiagnostik einschließlich EBV-Serum-Profil durchführen zu können.^{5,6,7,25}

1.3.8 Stadieneinteilung

Nasopharynxkarzinome werden wie Kopf-Hals-Tumore nach dem TNM-System klassifiziert. Kriterien dafür sind die Größe des Primärtumors (T), die Beurteilung des Status der regionalen Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Das TNM-System für das NPC (AJCC/UICC 2002, 6. Ausgabe) weicht von dem anderer Kopf-Hals-Tumore ab.^{1,5,14,59,60}

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein PT
Tis	Carcinoma in situ
T1	PT auf Nasopharynx begrenzt
T2	PT infiltriert Nasenhöhle und/ oder Oropharynx
T2a	ohne parapharyngeale Ausbreitung
T2b	mit parapharyngealer Ausbreitung
T3	PT infiltriert knöcherne Strukturen und/ oder Nasennebenhöhlen
T4	PT breitet sich intrakraniell aus und/ oder infiltriert Hirnnerven, die Fossa infratemporalis, den Hypopharynx oder die Orbita

Tabelle 1: T-Klassifikation

Nx	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine LK-Metastasen
N1	LK-Metastasen unilateral, max. 6 cm groß, oberhalb der Supraklavikulargrube
N2	Lymphknotenmetastasen bilateral, max. 6 cm groß, oberhalb der Supraklavikulargrube
N3a	Lymphknotenmetastasen größer als 6 cm
N3b	Lymphknotenmetastasen in der Supraklavikularregion

Tabelle 2: N-Klassifikation

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3: M-Klassifikation

Je nach Kombination des T-, N- und M-Status erfolgt die Einteilung des NPC nach folgendem UICC-Schema.

Tumorstadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	2b	N0, N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVa	T4	N0, N1, N2	M0
IVb	Jedes T	N3	M0
IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: UICC-Schema

1.3.9 Therapie des Nasopharynxkarzinoms

Eine möglichst frühzeitige Diagnostik des NPC ist entscheidend für den Therapieerfolg. Die Therapieergebnisse variieren je nach histologischem Subtyp und Tumorstadium.

Prinzipiell stehen folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: die operative Entfernung im Sinne einer R0-Resektion des Tumors, die alleinige Strahlentherapie, die alleinige Chemotherapie oder die Radiochemotherapie, sowie Kombinationen der genannten Verfahren.^{5,12,16,17,18,25,43}

1.3.9.1 Operative Therapie

Das NPC ist von zahlreichen Strukturen der Schädelbasis umgeben. Man findet kranial den Canalis caroticus und die paraselläre Region, dorsal die Halswirbelsäule und parapharyngeal die großen Gefäße und Hirnnerven. Aufgrund dieser Faktoren und der häufigen submukösen Tumorausbreitung ist eine kurative chirurgische Therapie in der Regel nicht möglich.

Operative Eingriffe am Primärtumor erfolgen selten. Eine Neck Dissection oder isolierte Lymphknoten-Exzision sollte bei großen regionalen Lymphknotenmetastasen lediglich in Ausnahmefällen und frühestens sechs Wochen nach Ende der Radiochemotherapie durchgeführt werden, wenn die konservative Therapie keinen Erfolg bringt.¹⁸

Wegen des technisch hohen Anspruchs und der meist unzureichenden Resektionsergebnisse ist die primäre Radiotherapie bzw. simultane Radiochemotherapie die Standardtherapie bei der Behandlung des NPC, zumal das NPC stark radio- und chemosensibel ist.^{13,16,17,27}

Unter Bestrahlung zeigen vor allem lymphoepitheliale Tumore einen schnellen Tumorregress.^{5,12,14,25}

1.3.9.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie erfolgt nach modernen Gesichtspunkten nach Simulation und CT-gestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanung. Generell ist eine thermoplastische Maske nötig, um den Kopf in exakt reproduzierbarer Lage zu positionieren und zu fixieren.

Je nach T-Klassifikation sollte der Tumor mit einer Gesamtdosis von bis zu 66,0 Gy bei T1- und T2-Status und 70,0-72,0 Gy bei T3- und T4-Status bestrahlt werden. Bis zum Erreichen der Gesamtdosis erfolgt die Bestrahlung in der Regel normofraktioniert.

Der Lymphknotenstatus entscheidet über die notwendige Dosis auf das Lymphabflussgebiet:

Morphologisch nicht betroffene Lymphknoten werden mit 50,0-54,0 Gy bestrahlt.

Morphologisch betroffene Lymphabflussgebiete werden mit 66,0-72,0 Gy bestrahlt.

Nach zervikaler Lymphadenektomie ("Neck Dissection") mit lokaler R0-Resektion werden bei Lymphknotenstatus pN+ 60,0 Gy appliziert.

Eine alleinige Radiotherapie ist bei Patienten mit T-Status 1 oder 2 und blanden regionalen Lymphknoten (N0) ausreichend, da kein Überlebensvorteil durch Radiochemotherapie nachgewiesen ist, diese jedoch die therapeutische Toxizität erhöht. Bestrahlt werden der Primärtumor und das beidseitige Lymphabflussgebiet zervikal und supraklavikulär.^{12,14}

1.3.9.3 Radiochemotherapie

Die Radiochemotherapie des NPC ist Therapie der Wahl bei lokal (T3-T4) oder regionär (N1-N3) fortgeschrittenem Tumor.^{13,105,106}

Durch höhere lokale Tumorkontrolle und Reduktion von Fernmetastasen nach Therapie wird das Überleben der Patienten im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie deutlich verbessert.^{27,28,29,30,70,72}

Seit der Intergroup-0099-Studie von 1998 (Al Sarraf) gilt die simultane Radiochemotherapie als Goldstandard bei der Therapie des NPC. In dieser randomisierten Studie wurden Patienten mit NPC im Stadium III und IV simultan radiochemotherapiert und anschließend die Ergebnisse mit alleiniger Radiotherapie verglichen.^{12,13,17,20,80}

1.3.9.4 Chemotherapie

Die alleinige oder neoadjuvante Chemotherapie des NPC ist hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und Überlebensrate der simultanen Radiochemotherapie unterlegen.^{17,31,32}

Während der Chemotherapie können gastrointestinale oder pulmonale Nebenwirkungen sowie Nephro-, Hämato- und Ototoxizitäten auftreten.^{12,14,15,16,19}

1.3.10 Rezidivtherapie

Ein Lokalrezidiv kann in Ausnahmefällen exzidiert werden, in der Regel gibt man aber einer Radiatio oder Radiochemotherapie den Vorzug.

Bevorzugtes Chemotherapier regime simultan zur Bestrahlung ist Cisplatin in wöchentlicher Applikation. Durch die wöchentliche Applikation können oft höhere kumulative Dosen der Chemotherapie verabreicht werden.

Handelt es sich um ein lokoregionäres Rezidiv, wird oft eine Neck Dissection durchgeführt.

Bei Patienten mit Rezidivkarzinomen müssen Fernmetastasen diagnostisch ausgeschlossen werden. Bei vorhandenen Fernmetastasen sollte die Rezidivtherapie eine Chemotherapie beinhalten.^{6,14,21}

1.3.11 Tumornachsorge

Unabhängig von der durchgeführten Therapie ist eine regelmäßige Tumornachsorge zur Früherkennung eines Rezidivs essentiell.³³ Empfohlen werden endoskopische und bildgebende Kontrollen. Als Tumormarker steht der EBV-IgA-Titer zur Verfügung: In der Regel fällt der Serumtiter bei Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen, innerhalb von

12-20 Monaten posttherapeutisch ab. Ein erneuter Titeranstieg kann Erstsymptom eines Rezidivs sein.^{6,12,14}

1.3.12 Prognose

Durch Radiochemotherapie können lokale Tumorkontrollraten von bis zu 100 % nach zwei Jahren beobachtet werden. Bei T1- und T2-Status werden rezidivfreie Überlebenszeiten von bis zu 90 % nach fünf Jahren angegeben. Bezogen auf alle Tumorstadien (ausgenommen M+) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40-50 %.^{6,14,18,25}

1.4 Radioonkologische Konzepte

1.4.1 Bestrahlungsplanung

1.4.1.1 Konventionell geplante Radiotherapie

Bei der konventionellen Bestrahlungsplanung erfolgt die Dosisberechnung mit Hilfe von Tabellenplänen und die Festlegung der Bestrahlungsfelder am Therapiesimulator.

Die konventionell geplante Strahlentherapie kann nicht optimal an die Anatomie des Patienten bzw. an das Tumolvolumen angepasst werden. Gegebenenfalls müssen auch ausgeprägte Normalgewebsreaktionen in Kauf genommen werden.^{12,67}

1.4.1.2 Konformale dreidimensional geplante Radiotherapie

Bei der konformalen Radiotherapie erfolgt die Planung mithilfe einer Planungs-CT. Anhand der daraus gewonnenen anatomischen Information ist eine exakte Berechnung der Dosisverteilung für das Tumolvolumen und die umgebenden Strukturen möglich.

Für alle in den einzelnen CT-Schichten konturierten Strukturen können sogenannte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt werden. Diese geben an, wie hoch der Volumenanteil eines konturierten Organs ist, der mit einer bestimmten Dosis belastet wird. Dazu wird die Dosis auf den Referenzpunkt bezogen. Das Dosisminimum im Planungszielvolumen (PTV=Planning Target Volume) sollte 95 % nicht unterschreiten, das Maximum sollte nicht mehr als 107 % betragen.⁶²

Das zu bestrahlende Volumen umfasst im Allgemeinen den in der Planung-CT sichtbaren Tumor (Gross Tumor Volume, GTV), sowie angrenzende Areale, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen mikroskopischen Tumorbefall haben (CTV=Clinical Target Volume).

Um Unsicherheiten bei der täglichen Lagerung zu kompensieren, wird ein Sicherheitssaum (Safety Margin) um das CTV für die Bestrahlungsplanung berücksichtigt. Die Dosis wird dann auf das Planungszielvolumen ($PTV=CTV+Sicherheitssaum$) appliziert.

Das Isozentrum wird auf den Patienten übertragen, um den erstellten Bestrahlungsplan exakt umsetzen zu können. Die Übertragung erfolgt entweder durch Röntgendurchleuchtung am Therapiesimulator (mit gleicher geometrischer Konfiguration wie das Bestrahlungsgerät) oder mit Hilfe der virtuellen Simulation, bei der der Abstand des Isozentrums zu einem vorher in der Planungs-CT markierten Referenzpunkt berechnet und bei der Lagerung des Patienten am Strahlengerät berücksichtigt wird.

Die Feldbegrenzung (Kollimierung) am Strahlengerät erfolgt entweder mit Hilfe von individuell gegossenen Blöcken aus Schwermetall oder durch Multileaf-Kollimatoren, die im Kopf des Bestrahlungsgeräts integriert sind.

Eine exakte täglich reproduzierbare Lagerung an den Bestrahlungsgeräten wird durch Markierungen auf der Haut des Patienten erzielt. Diese werden mit den fest im Bestrahlungsraum installierten Lagerungslasern in Übereinstimmung gebracht. Der Patient wird bestrahlt, sobald die räumliche Lage des Zielpunkts (des auf den Patienten übertragenen Bestrahlungsplans) mit dem Isozentrum des Bestrahlungsgeräts ("Drehpunkt" des Linearbeschleunigers) übereinstimmt.

Die konformale Technik zeigt gegenüber der konventionellen Technik den Vorteil, dass Risikoorgane besser geschont werden können und damit eine weitere Dosisescalation möglich wird.⁶⁷

1.4.1.3 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die 1997 zum ersten Mal eingesetzte Technik der IMRT stellt eine Weiterentwicklung der Konformationsbestrahlung dar.

Wenn die applizierbare Dosis durch benachbarte Risikostrukturen limitiert erscheint, ist der Einsatz der IMRT von Vorteil, da häufig ein steilerer Dosisgradient erreicht werden kann.

Jeder IMRT geht eine computeroptimierte inverse Strahlentherapie-Planung voraus. Dazu müssen 3D-Schnittbilduntersuchungen durchgeführt werden, um das Zielvolumen exakt zu definieren. In der Regel ist dafür eine CT-Aufnahme ausreichend, die Anfertigung einer MRT kann sinnvoll sein.⁴⁵

Dosisvorgaben werden dem Planungssystem vorgegeben, das daraus einen konformalen Plan erstellt.

Das Bestrahlungsfeld wird in viele kleine Einzelfelder zerlegt, die unabhängig voneinander mit unterschiedlicher Dosis bestrahlt werden können. Die Strahlen werden gefiltert und die Einstrahlrichtung wird mehrfach verändert, so dass der Strahlengang immer durch den Tumor, aber jedesmal durch ein anderes Risikoorgan verläuft.

Hochdosisbereiche außerhalb des Zielvolumens können reduziert werden, ohne Dosisseinbußen innerhalb des Zielvolumens in Kauf nehmen zu müssen.

Bei der IMRT hat man außerdem die Möglichkeit, einen simultan integrierten Boost einzusetzen. Dadurch können verschiedene Zielvolumenbereiche mit unterschiedlich hohen Einzeldosen bestrahlt werden. Die Bestrahlung des makroskopischen Tumorzvolumens erfolgt mit erhöhter Einzeldosis, was eine neue Form der Dosisescalation ermöglicht.⁶⁸

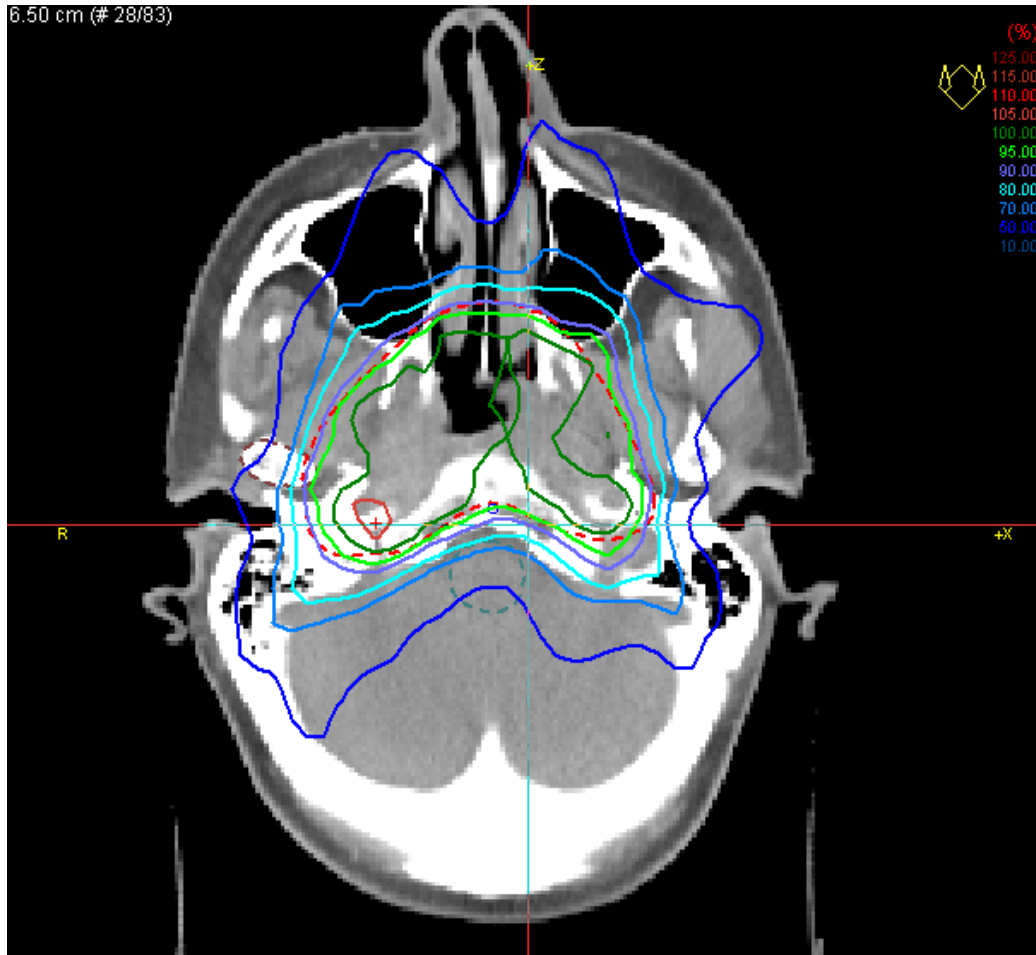
Klinische Anwendung findet die IMRT zum Beispiel bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Mund, Rachen, Nasennebenhöhlen, Hals), sowie bei Malignomen der Schädelbasis.^{46,53,67,69}

Von Vorteil ist die Anwendung der IMRT bei hoher Gesamtdosis und kritischen benachbarten Risikoorganen.

Da durch die IMRT eine Dosissteigerung im Tumorzvolumen bei gleichzeitiger Schonung der Risikostrukturen möglich ist, eignet sich diese Technik sehr gut für die Bestrahlung von Rezidivtumoren.

Auch wenn durch die IMRT eine drastische Reduzierung der Hochdosisbereiche im Normalgewebe außerhalb des Zielvolumens erfolgt, könnte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Sekundärmalignomen bestehen, da durch die größere Anzahl an Monitoreinheiten und Einstrahlrichtungen größere Körperareale mit einer niedrigen Dosis bestrahlt werden. Außerdem wird durch Anwendung der IMRT die Bestrahlungszeit erhöht.⁵⁵

Die IMRT erfordert große personelle Expertise, einen um ca. 50 % erhöhten Zeitaufwand und zusätzliche apparative Ausstattung gegenüber modernen konventionellen Bestrahlungstechniken.^{12,38,47,48,49,50,51,52,54}



*Abbildung 4: Planungs-CT, axiale Schichtung
Quelle: UKR Regensburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie*

1.4.2 Fraktionierung

Bei der Radiotherapie unterscheidet man die normofraktionierte, die hyperfraktionierte, die hypofraktionierte, die akzelerierte und die hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung.

Normofraktionierung bedeutet, dass die Patienten fünfmal wöchentlich mit einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy pro Tag bestrahlt werden. Die Bestrahlung des NPC erfolgt in der Regel normofraktionierte.

Wird eine größere Anzahl kleinerer Fraktionen (unter 1,8 Gy) eingesetzt, spricht man von hyperfraktionierter Technik.³⁵ Die Patienten werden zum Beispiel zweimal täglich mit

halbierter Einzeldosis bestrahlt. Gesamtdosis und Gesamtbehandlungszeit bleiben unverändert.

Reine Hyperfraktionierung bringt allerdings keinen Benefit, weil bei reduzierter Einzeldosis pro Fraktion die Gesamtdosis erhöht werden muss. Ziel der hyperfraktionierten Bestrahlung ist die Reduzierung von Spättoxizitäten bei gleicher oder verbesserter Tumorkontrolle und gleicher oder verringerter Akuttoxizität.^{64,65}

Bei der akzelerierten Bestrahlung werden zwei oder mehr Fraktionen pro Tag verabreicht, so dass die Gesamtbehandlungszeit bei gleicher Gesamtdosis deutlich verkürzt wird. Ziel ist die Vermeidung der Repopulierung von Tumorzellen in rasch proliferierenden Tumoren.^{66,123}

Bei der hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlungsmethode wird die Einzeldosis reduziert, wodurch im Vergleich zur rein akzelerierten Technik weniger Spättoxizität auftritt.

Wird mehr als eine Fraktion pro Tag appliziert, sollte, laut aktueller Forschung, ein Zeitabstand von mindestens sechs Stunden zwischen den Einzelfraktionen eingehalten werden.⁶⁴

Unter dem Begriff "Concomitant Boost" versteht man eine Sonderform der hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlungstechnik, bei der die Aufsättigung der Bestrahlungsdosis auf die Haupttumormasse nicht im Anschluss an die großvolumige Bestrahlung appliziert, sondern parallel als zweite tägliche Fraktion abgegeben wird.^{36,37,107}

Durch Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit wird die lokale Kontrolle besser, durch nicht geplante Therapieunterbrechungen kann es zur Verschlechterung der Prognose kommen.^{6,12,34,40,41,42,45}

1.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

1.5.1 Akuttoxizitäten

Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie treten während oder innerhalb von 90 Tagen nach der Bestrahlung auf und sind im Allgemeinen reversibel.

Chronifizieren sich Akuttoxizitäten, spricht man vom sog. "Consequential Late Effect".

Bei Kopf-Hals-Tumoren ist vor allem die Schleimhaut im bestrahlten Bereich betroffen. Dazu gehört die Mukositis in unterschiedlichen Schweregraden, desweiteren sind Dermatitis, Fatigue, Dysgeusie und Blutbildveränderungen zu nennen. Durch die Schädigung der Speicheldrüsen in der bestrahlten Region kommt es zu akuter Xerostomie.³⁹

1.5.2 Chronische Toxizität

Man spricht von chronischer Toxizität, wenn Nebenwirkungen über 90 Tage nach Therapieende fortbestehen oder auftreten.

Die Xerostomie als häufiger chronischer Strahlenschaden ist im Kopf-Hals-Bereich ab einer Gesamtdosis von 26,0 Gy auf die Speicheldrüsen kaum zu vermeiden. Außerdem treten häufig Dysphagie und Hyperpigmentierung, weniger oft Hypakusis auf.^{26,50} Auch stochastische Strahlenschäden wie zum Beispiel die Induktion von Zungenkarzinomen, Sarkomen oder Glioblastomen, können auftreten.^{6,12}

1.5.3 Spättoxizitäten

Spätnebenwirkungen treten erst Monate oder Jahre nach Behandlungsende auf, wobei der Anteil schwerer Fälle unter 5 % liegt. Sie sind unter Umständen nicht reversibel und manchmal sogar progredient. Dazu gehören nach Bestrahlung im Halsbereich u.a. Fibrosen, chronische Ulzerationen, Teleangiektasien, Osteoradionekrosen, Myelitiden oder Stenosen.¹²

1.6 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist neben der chirurgischen Therapie und der Radiotherapie eine standardisierte onkologische Therapie.

Sie stellt eine Therapieform mit systemischer Wirksamkeit dar.^{5,6}

1.6.1 Substanzen

Antineoplastische Substanzen mit nennenswerten Remissionsraten bei malignen Tumoren sind Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil (5-FU), Taxane, Doxorubicin, Methotrexat (MTX) und Bleomycin.

Man unterscheidet dabei bifunktionelle Alkylanzien, wie z.B. Mitomycin C, Platinkomplexe, wie beispielsweise Cisplatin und Carboplatin, sowie Antimetabolite, wie 5-FU und MTX, und Mitosehemmstoffe wie die Taxane. Auch Antibiotika, wie z.B. Bleomycin, können antineoplastisch wirken.

Die meisten dieser modernen Chemotherapeutika greifen dabei in eine der vier Zellzyklusphasen ein.

Für die Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Karzinomen hat sich eine Kombination von platinhaltigen Substanzen mit 5-FU bewährt und etabliert.

Auch eine Dreierkombination mit Taxanen hat sich insbesondere als Induktionschemotherapieschema bewährt.

Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper, ist eine weitere Substanz, die unter anderem bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches in Kombination mit einer Radiotherapie eingesetzt wird.^{6,12}

1.6.2 Toxizität der Chemotherapie

Chemotherapeutika schädigen nicht nur Tumorzellen, sondern auch gesunde Körperzellen. Während der Therapie kommt es zur Depression der Knochenmarkfunktion, Übelkeit und Erbrechen, Alopezie und Immunsuppression.

Die eingesetzten Substanzen können nephro-, hepato-, kardio- und pulmotoxisch sein, sowie gastrointestinale und neurologische Schäden verursachen. Vor allem unter der Anwendung von Cisplatin sind Innenohrschädigungen mit konsekutiver Hypakusis möglich.^{5,44}

1.7 Radiochemotherapie als multimodales Behandlungskonzept

1.7.1 Kombinationsmöglichkeiten von Radio- und Chemotherapie

Man unterscheidet die simultane, die sequentielle und die alternierende Radiochemotherapie. Bei der sequentiellen Radiochemotherapie werden der Radiotherapie zwei bis drei Zyklen Chemotherapie vorangestellt, bei der alternierenden Radiochemotherapie werden Radiatio und Chemotherapie in kurz aufeinanderfolgenden Zyklen eingesetzt.

1.7.2 Strahlenbiologische Effekte einer simultanen Radiochemotherapie

Durch die Addition von Radio- und Chemotherapie vergrößert sich die zytotoxische Wirkung. Als sogenannte "Radiosensitizer" verbessern Chemotherapeutika das Ansprechen der Tumorzellen auf die Radiotherapie. Der Antitumoreffekt, den sie nach sich ziehen, ist dabei größer als die Summe beider einzelner Modalitäten. Die intrazelluläre Strahlenwirkung kann

durch Chemotherapie, zum Beispiel in hypoxischen Zellen, verstärkt werden. Radioresistente Zellen werden durch die Chemotherapie abgetötet und umgekehrt.

Toxische Dosen einer Modalität können vermindert werden, da sich die Nebenwirkungen auf unterschiedliche Organsysteme verteilen.¹²

Im Vergleich zur sequentiellen Radiochemotherapie wirkt die simultan durchgeführte Radiochemotherapie intensiver, da dadurch die Behandlungszeit verkürzt wird.

Dies wirkt der Tumorproliferation durch Repopulierung der Tumorzellen während einer mehrwöchigen Radio- bzw. Radiochemotherapie entgegen.^{7,68}

2. Patienten, Material und Methode

Erfasst wurden alle Patienten, die zwischen 01.04.1993 und 31.03.2010 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms behandelt wurden.

Retrospektiv wurden von 31 Patienten Strahlen- und Chemotherapieprotokolle, nuklearmedizinische, radiologische und histologische Befunde, sowie Laborergebnisse und Aufzeichnungen aus Patientengesprächen ausgewertet.

Zum Zeitpunkt der histologischen Tumorerstdiagnose waren alle Patienten zwischen 19 und 81 Jahren alt.

Das Durchschnittsalter zu Therapiebeginn lag bei 52 Jahren.

Von 31 Patienten waren 24 männlich und 7 weiblich.

Die Untersuchung erfolgte ohne Einschränkung unter Einbezug aller Tumorstadien und schließt sowohl Patienten mit Radio- als auch Radiochemotherapie des NPC ein.

2.1 Ermittlung des Patientenkollektivs

Entsprechend der Abrechnungs-Diagnoseschlüssel C11.0, C11.1, C11.2, C11.3 und C11.8 (NPC) und C11.9 und C14.0 (unspezifische Kopf-Hals-Tumore) konnten Patienten identifiziert werden.

Seit Oktober 2005 existieren Neueinstellungslisten der drei Linearbeschleuniger in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie. Diese liefern Angaben zum jeweils bestrahlten Tumor und konnten somit das Ergebnis der Recherche mittels Diagnoseschlüssel spezifizieren.

Das Programm OnkoDat (System zur Chemotherapieplanung für hämatologisch-onkologisches Qualitätsmanagement), das seit September 2004 existiert, diente der spezifischen Chemotherapie-Recherche bei Patienten, die das Regime "Al Sarraf" oder "Oxaliplatin weekly" erhielten. Beide Regimes werden speziell beim Nasopharynxkarzinom eingesetzt.

Eine konkrete Überprüfung des Patientenkollektivs erfolgte mit Hilfe des Programms SAP durch Einsicht in die digitale Befunddokumentation.

2.2 Auswertung der Daten

Nach vollständiger Ermittlung des Patientenkollektivs wurden alle verfügbaren Daten der 31 Patienten zusammengetragen:

Informationen zu Radio- und Chemotherapie, histologische, radiologische und nuklearmedizinische, mikrobiologische und sonographische Befunde, sowie Angaben bezüglich therapeutischer Toxizitäten und Ergebnisse von Nachsorgeuntersuchungen wurden den verfügbaren Dokumenten entnommen. Dabei handelte es sich um Akten, teilweise schon auf Mikrofilmen gesichert, Bestrahlungspläne und digitale Daten aus dem Programm SAP. Zum Teil mussten Unterlagen anderer Kliniken angefordert werden, um die Datenlage zu vervollständigen.

Die Einteilung der Toxizitäten erfolgte nach CTC Version 2.0.

2.3 Statistik

Alle Daten wurden zunächst mit Hilfe einer Excel-Tabelle (Excel 2007) gesammelt und deskriptiv einander gegenübergestellt.

Es wurden Mittel- und Medianwerte bestimmt. Im Folgenden werden größtenteils nur Medianwerte angegeben. Varianzen, Standardabweichungen und Interquartilenabstände wurden berechnet.

Initial wurden zur Abschätzung von Zusammenhängen zwischen zwei Parametern Kreuzproduktverhältnisse gebildet.

Die statistische Auswertung und Erstellung von Graphen und Diagrammen erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel 2007 und SPSS Version 18.0.

Die Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven zur Überlebens-Analyse wurde mit dem Programm SPSS Version 18.0 durchgeführt.

Die Signifikanzprüfungen erfolgten mittels t-Testung und mittels Anwendung regressionsbasierter Analysen. Hierbei kamen sowohl die lineare Regression als auch die binär logistische Regression zum Einsatz. Zudem wurden in Einzelfällen der Chi²-Test und der Exakte Test nach Fisher verwendet. Zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zusammenhangs wurde $p < 0,05$ gefordert.

Mittels Log-Rank-Test wurde untersucht, ob sich Parameter finden, die das Gesamtüberleben oder die Progressionsfreiheit beeinflussen.

Untersucht wurden patientenbezogene Merkmale, Tumorstadien, Therapieparameter und Überlebensdaten.

2.4 Erfassung der Überlebensdaten

Drei der 31 Patienten verstarben noch vor Ende des Auswertungszeitraums.

Elf der verbliebenen 28 Patienten wurden vor April 2009 zum letzten Mal lebend gesehen.

Zur Untersuchung des Überlebensstatus dieser Patienten wurden die Hausärzte telefonisch kontaktiert, um somit möglichst aktuelle Informationen über deren Verbleib zu erhalten.

Das mediane Follow Up beträgt ab Diagnosezeitpunkt 54 Monate.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

3.1.1 Patientenkollektiv und Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv mit NPC, das in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg zwischen September 1993 und Januar 2010 behandelt wurde, besteht aus 31 Patienten.

24 der 31 untersuchten Patienten sind männlich (77 %) und 7 Patienten sind weiblich (23 %).

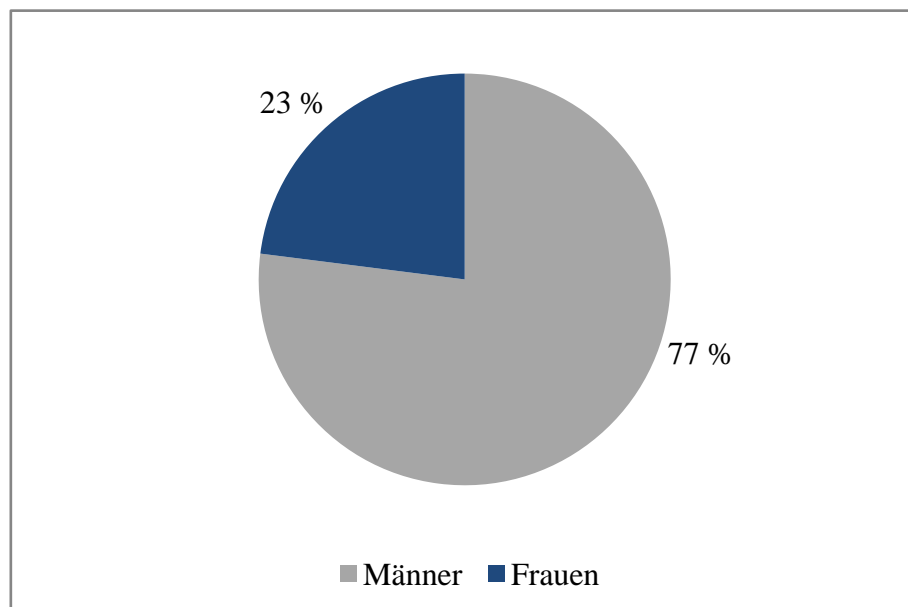


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der männlichen und weiblichen Patienten

3.1.2 Altersverteilung

Der Medianwert des Patientenalters zum Diagnosezeitpunkt des NPC liegt bei 51 Jahren.

Bei den weiblichen Patienten wurde das NPC median mit 53 Jahren diagnostiziert, bei den männlichen mit 49 Jahren.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 19 und 81 Jahren alt.

Auf beide Geschlechter bezogen lässt sich ein Altersgipfel zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr feststellen. In dieser Altersspanne wurde bei 39 % der Patienten das NPC diagnostiziert.

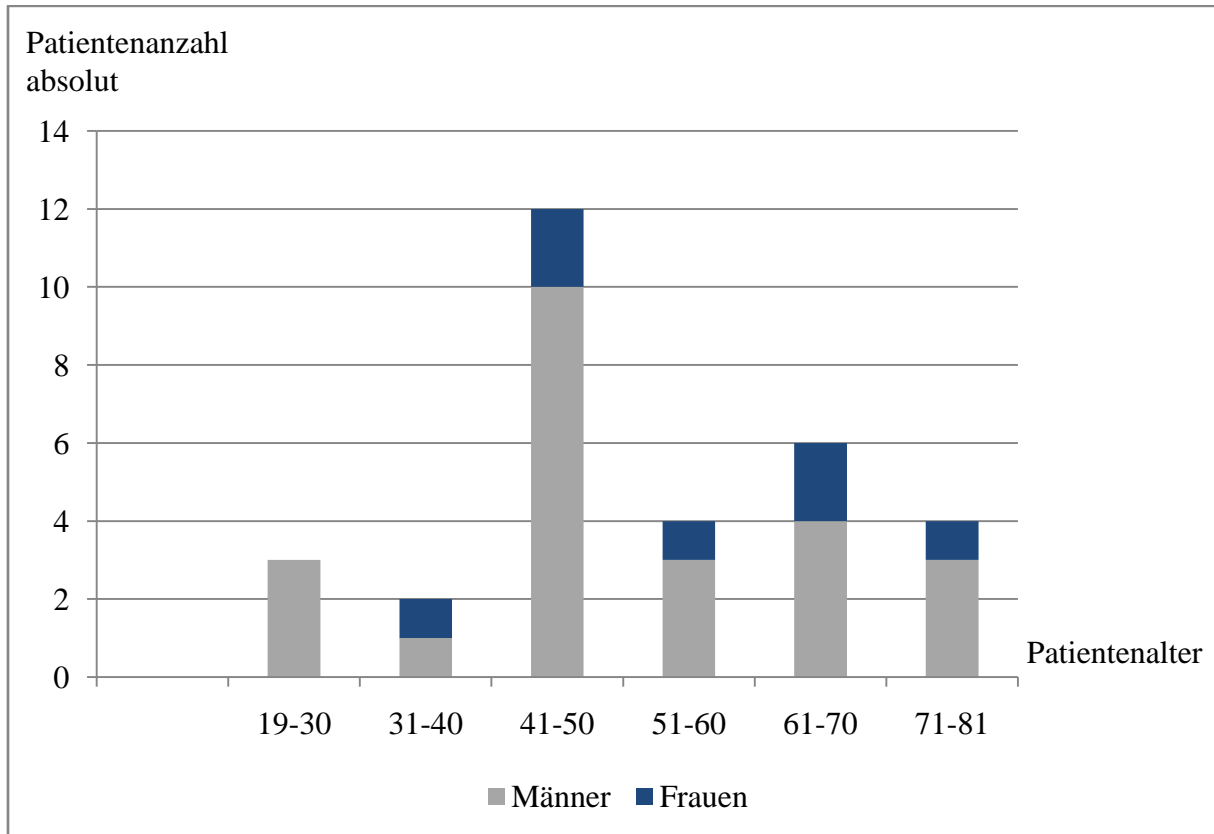


Abbildung 6: Patientenalter in Jahren zum Diagnosezeitpunkt

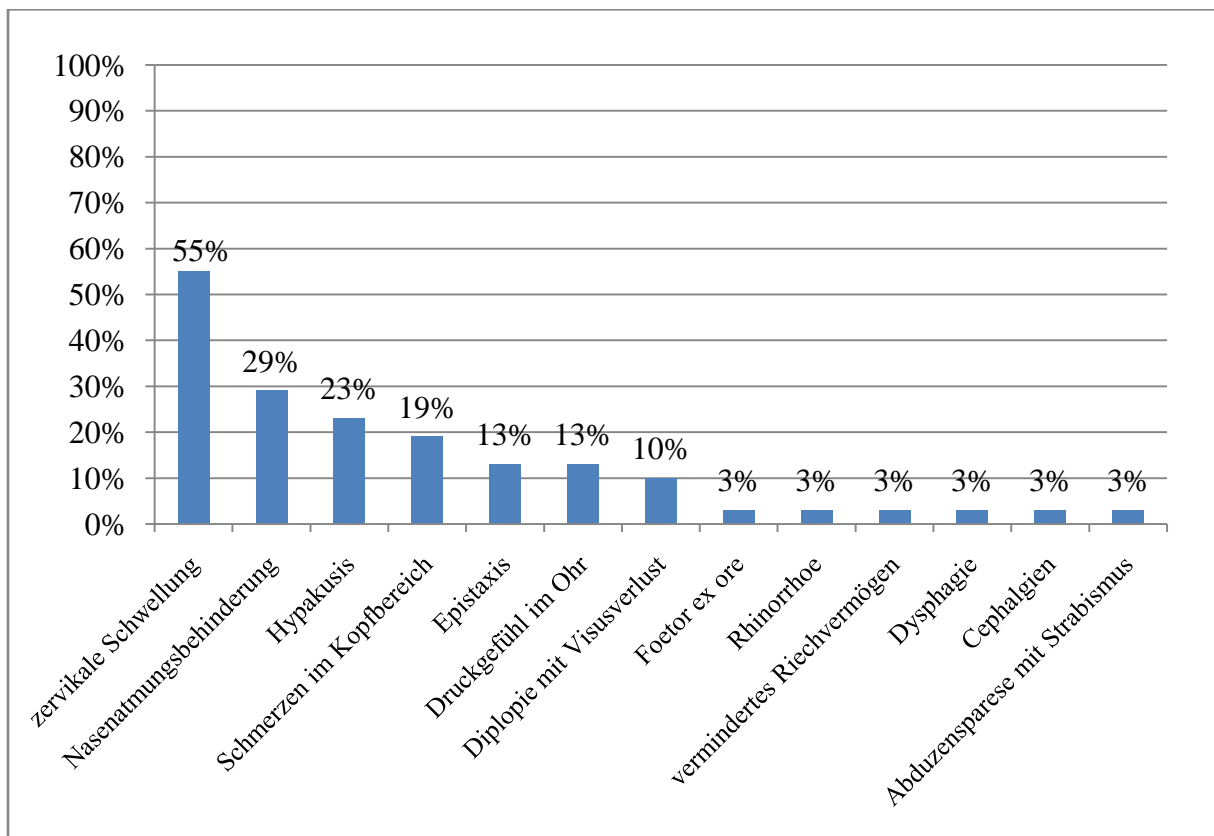
3.1.3 Erstsymptomatik

Laut Anamnesegespräch erfolgte die Diagnosestellung des Tumors bei nahezu der Hälfte der Patienten ein bis drei Monate nach Auftreten der ersten Symptome; ca. jeder sechste Patient war mehr als sechs Monate symptomatisch, bevor das NPC diagnostiziert wurde.

Viele Patienten zeigten mehrere Symptome zugleich. Ein Patient zeigte keinerlei Symptomatik, das NPC wurde als Zufallsbefund diagnostiziert.

Am häufigsten lag eine Schwellung der zervikalen Lymphknoten als erstes Anzeichen vor; diese war in der Regel schmerzfrei. Lediglich 12% der Patienten mit Lymphknoten-Schwellung klagten über zervikale Druckdolenz.

Alle weiteren aufgetretenen Erstsymptome sind Abbildung 7 zu entnehmen.



*Abbildung 7: Erstsymptome
(Mehrfachnennungen möglich)*

3.1.4 Risikofaktoren

61 % des Kollektivs verneinten sowohl Nikotin- als auch Alkoholkonsum.

23 % der Patienten bestätigten den Konsum von Nikotin, 13 % den Konsum von sowohl Nikotin als auch Alkohol und 3 % erwähnten in der Anamnese alleinigen regelmäßigen Alkoholkonsum.

Der EBV-Nachweis im Patientenserum war bei 87 % positiv. Bei zwei Patienten konnten keine Virusantikörper im Blut nachgewiesen werden. Von zwei Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.

Berufliche Noxenexposition spielt im untersuchten Kollektiv keine Rolle.

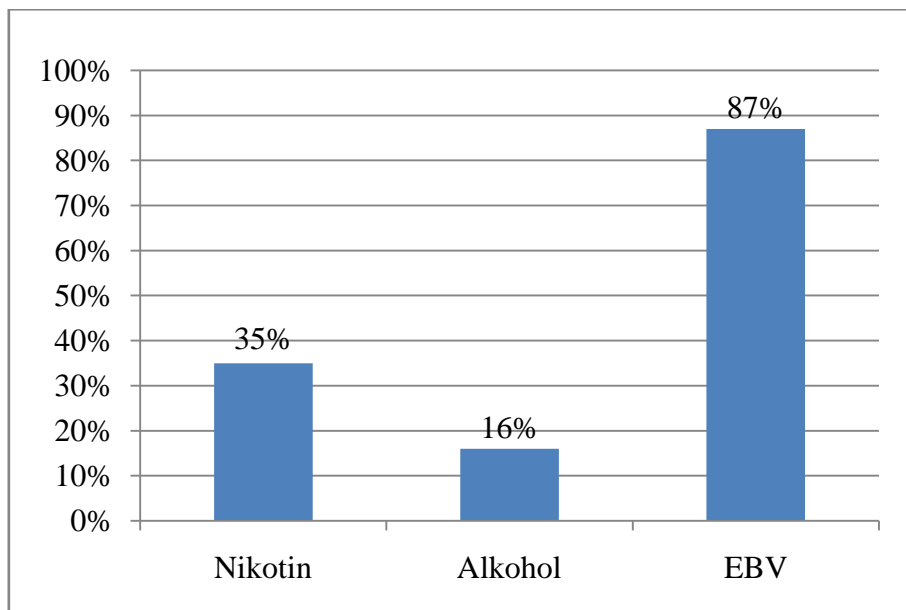


Abbildung 8: Risikofaktoren in der Anamnese

3.1.5 Tumorhistologie und Grading

Mit 68 % waren die meisten der untersuchten Patienten an einem NPC des lymphoepithelialen Typus (WHO-Typ III) erkrankt, gefolgt von 29 % mit Plattenepithelkarzinom des Nasopharynx.

Bei einem Patienten (3 %) lag ein NPC vom seltenen undifferenziert-großzelligen Typ vor.

81 % der Patienten hatten ein NPC der Differenzierung G3, G2 fand sich bei 16 % und G4 war bei einem Patienten nachzuweisen. G1-differenzierte Tumore kamen nicht vor.

3.1.6 TNM-Status

3.1.6.1 Primärtumor

In der T-Klassifikation liegt bei zehn Patienten Status T2b vor, T4 findet man bei sieben und T3 bei sechs Patienten. Die Gesamtverteilung ist Tabelle 5 zu entnehmen.

T-Status	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
T1	5	16%
T2a	3	10%
T2b	10	32%
T3	6	19%
T4	7	23%

Tabelle 5: T-Status

3.1.6.2 Regionale Lymphknoten

Mit 48 % und 45 % fand man vor allem Status N1 und N2, Status N0 wurde bei sechs Prozent der Patienten festgestellt. Keiner der untersuchten Patienten zeigte einen regionalen Lymphknotenbefall klassifiziert nach N3.

	N0	N1	N2
cN	2 (6 %)	12 (39 %)	12 (39 %)
pN	0 (0 %)	3 (10 %)	2 (6 %)

Tabelle 6: Lymphknotenstatus, klinisches (c) vs. operatives (p) Staging

3.1.6.3 Kombination von T- und N-Status

Folgend sind die Kombinationen von T- und N-Status zusammengefasst.

T \ N	N			Σ
	0	1	2	
1	0 (0 %)	3 (10 %)	2 (6 %)	5 (16 %)
2a	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	3 (10 %)
2b	0 (0 %)	6 (19 %)	4 (13 %)	10 (32 %)
3	0 (0 %)	3 (10 %)	3 (10 %)	6 (19 %)
4	1 (3 %)	2 (6 %)	4 (13 %)	7 (23 %)
Σ	2 (6 %)	15 (48 %)	14 (45 %)	31 (100 %)

Tabelle 7: Kombinationen von T- und N-Status

3.1.6.4 Fernmetastasen

Zwei Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen. 29 Patienten waren nicht fernmetastasiert.

Bei beiden betroffenen Patienten lag ein T4-Status mit ossären Metastasen im Bereich der Kalotte und an der Wirbelsäule vor, zudem waren sie nodal metastasiert.

Andere Organe waren zum Diagnosezeitpunkt nicht von Fernmetastasen betroffen.

3.1.7 Tumorstadien

Im untersuchten Patientenkollektiv fand man 13 Patienten mit Tumorstadium III und zehn Patienten mit Stadium IIb. Stadium IVa wiesen fünf Patienten auf, Stadium IVc lag bei zwei Patienten vor und Stadium IIa war im Kollektiv einmal zu finden.

Die Tumorstadien 0, I und IVb waren im Kollektiv nicht vorhanden.

3.1.8 Follow Up

Das Follow Up lag median bei 4,5 Jahren mit einer Spanne zwischen vier Monaten und 16 Jahren.

3.2 Therapie

3.2.1 Therapieansatz

90 % der untersuchten Patienten wurden in kurativer Intention therapiert.

3.2.2 Operative Therapie

19 Patienten erhielten keinen operativen Eingriff, der über eine Probeexzision hinausging. Von den zwölf operierten Patienten wurde bei neun Patienten ausschließlich eine zervikale Lymphadenektomie ("Neck-Dissection") durchgeführt.

Bei sechs Patienten erfolgte diese vor und bei drei Patienten nach Strahlentherapie im Rahmen einer "Salvage-Neck-Dissection" (Rettungschirurgie). Lymphknotenmetastasen, die nach primärer Radiatio des Primärtumors und der zervikalen Lymphabflusswege persistieren, werden dabei operativ entfernt.

Ein Patient wurde ausschließlich lokal operiert, bei zwei Patienten wurde sowohl ein lokaler Eingriff am Primärtumor als auch eine zervikale Lymphadenektomie vor Radiatio durchgeführt.

3.2.3 Strahlentherapie

3.2.3.1 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung erfolgte bei 16 % der Patienten konventionell, diese wurden zwischen 1993 und 2000 bestrahlt.

In 32 % der Fälle wurde konformal dreidimensional geplant (2000 bis 2006).

Ab 2004 wurden 16 Patienten (52 % des Gesamtkollektivs) intensitätsmoduliert geplant.

Die lokale Dosisaufsättigung erfolgte bei 90 % des Gesamtkollektivs sequentiell im Anschluss an die primäre Bestrahlung, bei drei Patienten (10 %) wurde der Boost simultan integriert.

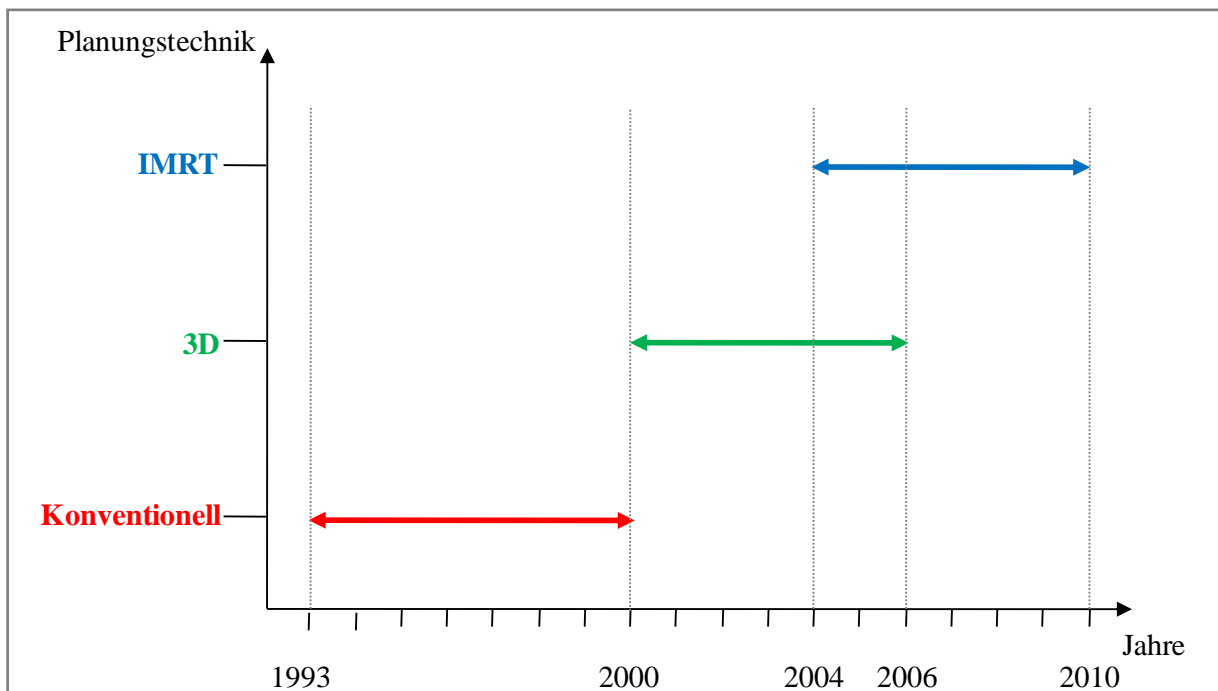


Abbildung 9: Planungstechniken im jeweiligen Zeitraum

3.2.3.2 Planungszielvolumen erster Ordnung (PTV 1)

Bei allen 31 Patienten wurde primär der Nasopharynx bestrahlt.

Je nach Ausdehnung des Primärtumors wurden Oropharynx, Hypopharynx, Schädelbasis und Halswirbelsäule in das bestrahlte Zielvolumen miteinbezogen.

Bei allen Patienten wurde außerdem das zervikale Lymphabflussgebiet beidseits radiotherapiert.

27 Patienten erhielten zusätzlich primär eine Bestrahlung des beidseitigen supraklavikulären Lymphabflussgebiets.

Mit Ausnahme eines Patienten mit Hypopharynxinfiltration des Primärtumors wurde die Radiatio unter Schonung der Larynxstrukturen appliziert.

3.2.3.3 Planungszielvolumen zweiter Ordnung (PTV 2)

Bei sieben Patienten wurde eine "Shrinking field-Technik" angewendet. Die Aufsättigung erfolgte dabei in zwei Schritten unter Reduktion des Zielvolumens.

3.2.3.4 Planungszielvolumen dritter Ordnung (PTV 3)

Alle 31 Patienten wurden kleinvolumig aufgesättigt.

Dabei wurde die "Boost-Bestrahlung" bei 28 Patienten sequentiell im Anschluss an die primäre Bestrahlung appliziert, bei drei Patienten erfolgte die Auf sättigung simultan integriert.

Bei allen Patienten umfasste das PTV 3 den Bereich des Primärtumors im Nasopharynx.

Das zervikale Lymphabflussgebiet wurde zusätzlich bei 19 Patienten aufgesättigt, davon bei zwölf Patienten bilateral, bei sieben unilateral.

Bei einem Patienten erfolgte die Auf sättigung zudem auf das supraklavikuläre Lymphabflussgebiet unilateral.

3.2.3.5 Dosiskonzepte

3.2.3.5.1 Fraktionierung und Einzeldosis

21 Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy normofraktioniert einmal täglich bestrahlt.

Acht Patienten des Kollektivs wurden hyperfraktioniert akzeleriert zweimal täglich bestrahlt. Fünf Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy therapiert, drei Patienten erhielten eine Einzeldosis von 1,6 Gy.

Je ein Patient wurde normofraktioniert mit 2,0 Gy und mit 1,75 Gy behandelt.

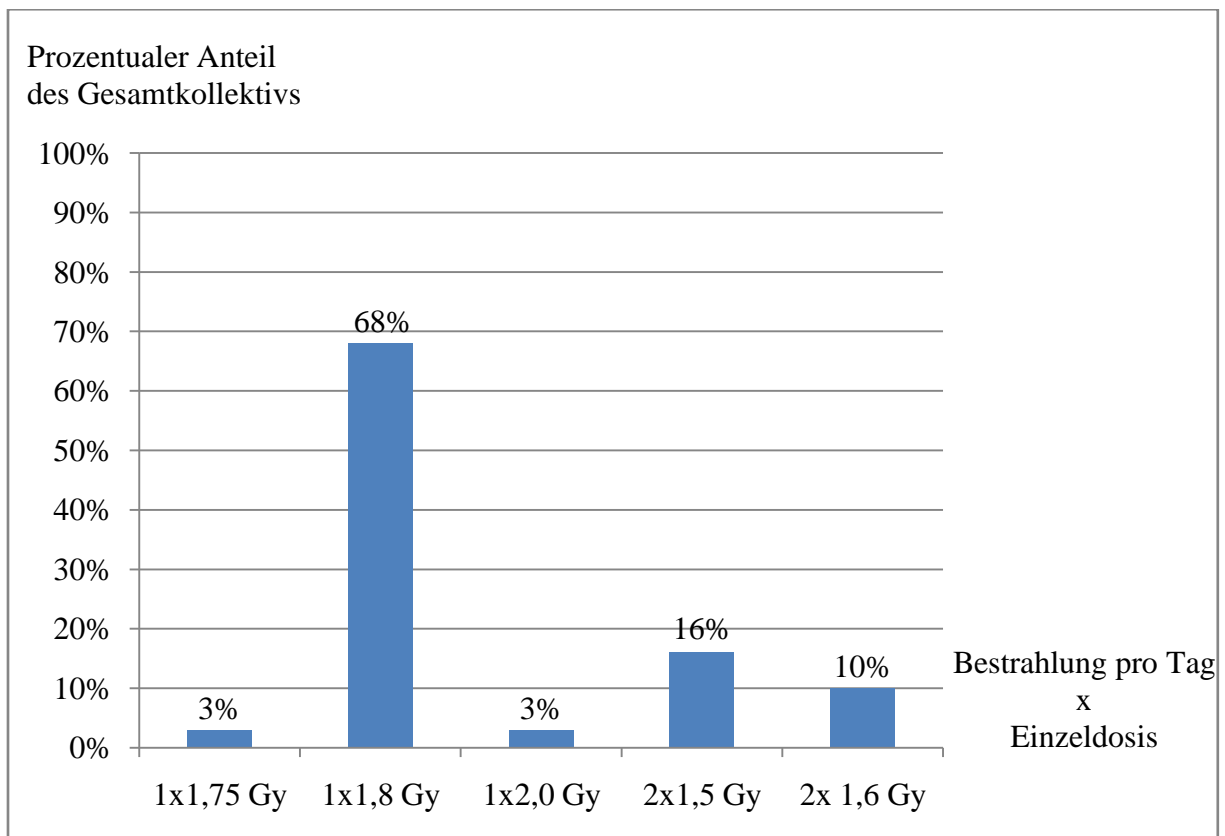


Abbildung 10: Bestrahlungen pro Tag unter Angabe der jeweiligen Einzeldosis

3.2.3.5.2 Applizierte Dosis auf das Planungszielvolumen erster Ordnung

Primär erhielten die Patienten auf das Planungszielvolumen erster Ordnung median 55,0 Gy. Auf den Tumor, das makroskopisch befallene und nicht befallene Lymphabflussgebiet wurden zwischen 36,0 Gy und 60,0 Gy appliziert.

26 % der Patienten wurden mit 60,0 Gy auf das nicht befallene Lymphabflussgebiet bestrahlt.

3.2.3.5.3 Applizierte Dosis auf das Planungszielvolumen zweiter Ordnung

Je nach betroffenem Lymphabflussgebiet erfolgte die erste Aufsättigung bis 61,0 Gy im Median.

Bis median 60,0 Gy wurden sechs Patienten aufgesättigt, davon vier lokal und zervikal beidseits, einer lokal unter Einbezug des Oropharynx und einer ausschließlich lokal.

Ein Patient erhielt die erste Aufsättigung bis 66,0 Gy auf den Nasopharynx, das zervikale LAG beidseits und das supraklavikuläre LAG unilateral.

3.2.3.5.4 Applizierte Dosis auf das Planungszielvolumen dritter Ordnung

Der Maximalwert der applizierten Gesamtdosis beträgt 72,0 Gy, der Minimalwert liegt bei 48,6 Gy. Der Medianwert beträgt 70,0 Gy.

Bei einem initial metastasierten Patienten wurden aufgrund eines palliativen Therapiekonzepts nur 48,6 Gy als Gesamtdosis verabreicht.

Insgesamt erhielten 55 % der untersuchten Patienten eine Gesamtdosis von 72,0 Gy oder 70,2 Gy auf Primärtumor und betroffenes Lymphabflussgebiet.

Bei 80 % der Patienten lag die Gesamtdosis bei mindestens 70,0 Gy.

Bei 90 % der Patienten wurde eine Gesamtdosis von mindestens 66,0 Gy appliziert.

Nur drei Patienten erhielten weniger als 66,0 Gy.

Zwei Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von weniger als 60,0 Gy bestrahlt:

48,6 Gy wurden bei einem Patienten mit palliativem Therapieansatz appliziert.

59,4 Gy erhielt ein Patient, dessen primäre NPC-Therapie 1997 außer Haus erfolgte; in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg wurde zwölf Jahre später der Rezidivtumor behandelt.

3.2.3.6 Therapieunterbrechungen

In der vorliegenden Untersuchung wurden Therapieunterbrechungen als ungewollte Unterbrechungen an einem normalen Arbeitstag definiert.

Wochenenden und Feiertage wurden dabei nicht als Therapieunterbrechung gewertet.

Bei vier Patienten des untersuchten Kollektivs war eine Unterbrechung der Bestrahlung wegen zu starker Akuttoxizität nötig. Aufgrund von Leukopenie musste bei einem der betroffenen Patienten die Therapie für neun Behandlungstage unterbrochen werden, eitrige Parotitis erzwang bei einem weiteren Patienten ein Aussetzen der Bestrahlung für zehn Tage. Reduzierter Allgemeinzustand mit febrilen Temperaturen machte bei zwei Patienten eine Therapiepause von jeweils fünf Tagen notwendig.

Patienten-Nr.	Gesamtdosis auf PTV 3 (PTV 2) in Gray	Gesamtdosis auf PTV 1 in Gray	RT-Planung	Akute Toxizität > CTC II	Chronische Toxizität > CTC II	Therapieunterbrechung	verstorben
1	72,0	60,0	IMRT	ja	ja	nein	nein
2	72,0	60,0	IMRT	ja	nein	nein	nein
3	71,6	55,6	IMRT	ja	ja	nein	nein
4	70,2	60,0	IMRT	ja	ja	nein	nein
5	70,2	52,2	IMRT	nein	nein	nein	nein
6	70,2 (60,0)	50,4	IMRT	ja	ja	nein	nein
7	70,0	60,0	3D	ja	ja	nein	nein
8	72,0	56,0	IMRT	nein	ja	nein	ja
9	48,6	39,6	3D	ja	nein	ja	ja
10	71,8	55,8	IMRT	ja	nein	nein	ja
11	70,8 (61,8)	51,0	3D	nein	ja	nein	nein
12	66,3	55,5	3D	nein	ja	nein	nein
13	72,0 (66,6)	54,0	IMRT	ja	ja	nein	nein
14	70,2 (60,0)	54,0	IMRT	ja	nein	nein	nein
15	70,0	59,1	3D	ja	ja	ja	nein
16	68,54	58,8	3D	ja	ja	nein	nein
17	70,2	51,2	konv.	ja	ja	ja	nein
18	70,8 (61,0)	51,2	konv.	ja	ja	nein	ja
19	70,2	60,0	3D	ja	ja	nein	nein
20	72,0	50,4	IMRT	ja	nein	nein	nein
21	72,0	55,8	IMRT	ja	nein	nein	nein
22	70,2	60,0	3D	nein	ja	nein	nein
23	70,2 (60,0)	50,4	3D	ja	ja	nein	nein
24	70,2 (60,2)	40,0	konv.	nein	ja	nein	nein
25	70,2	55,8	3D	ja	ja	ja	ja
26	72,0	60,0	IMRT	ja	ja	nein	nein
27	66,0	60,0	konv.	ja	ja	nein	nein
28	72,0	55,8	IMRT	ja	nein	nein	nein
29	59,4	36,0	konv.	ja	ja	nein	nein
30	63,0	54,0	IMRT	nein	ja	nein	nein
31	70,0	56,0	IMRT	ja	ja	nein	nein

Tabelle 8: Übersichtstabelle über applizierte Radiotherapie

3.2.4 Chemotherapie

3.2.4.1 Chemotherapie im Kollektiv

Bei 27 Patienten wurde zusätzlich zur Strahlentherapie eine Chemotherapie durchgeführt, bei einem dieser Patienten waren die Daten zur Chemotherapie allerdings nicht vollständig auswertbar.

Vier Patienten erhielten keine Chemotherapie:

Bei einer Patientin lag eine koronare Herzkrankheit als kardiale Vorerkrankung vor.

Ein Patient lehnte aufgrund subjektiv schlechter Erfahrungen mit einer zuvor verabreichten Chemotherapie die Radiochemotherapie des NPC ab.

Bei zwei Patienten, therapiert 1993 und 1998, ist der Grund des Verzichts auf eine simultane Chemotherapie nicht bekannt.

96 % der Patienten, die sowohl strahlen- als auch chemotherapeutisch behandelt wurden, erhielten die Chemotherapie simultan zur Bestrahlung.

Ein Patient mit palliativem Therapieansatz aufgrund von Fernmetastasen wurde vor der Bestrahlung chemotherapiert.

Bei der Chemotherapie des NPC kommen häufig Platinderivate zum Einsatz.

26 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Platinderivaten.

Davon wurden 25 Patienten mit Cisplatin behandelt, ein Patient erhielt initial Oxaliplatin.

3.2.4.2 Eingesetzte Therapieschemata

Folgende Therapieschemata kamen zum Einsatz:

Das "Al-Sarraf-Regime" der Intergroup 0099-Studie sieht drei Zyklen Cisplatin in einer Dosierung von 100 mg/m² Körperoberfläche simultan zur Strahlentherapie in Woche 1, 4 und 7 vor.

Nach Al-Sarraf wird an die zur Strahlentherapie simultan durchgeführte Chemotherapie eine Konsolidierungskemotherapie angeschlossen, die drei Zyklen Cisplatin (80 mg/m² KOF an Tag 1) in Kombination mit 5-FU (1000 mg/m² KOF an Tag 1-4) vorsieht.

Bei einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU werden zwei Zyklen mit jeweils Cisplatin 20mg/m² KOF und 5-FU 1000mg/m² KOF über jeweils fünf Tage simultan zur Bestrahlung in Woche 1 und 5 verabreicht.

Wöchentliche Cisplatingaben sehen sechs Zyklen Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/m² KOF vor.

3.2.4.3 Applizierte Chemotherapie

Bei zehn der 27 chemotherapierten Patienten wurde Cisplatin nach dem "Al-Sarraf-Regime" verabreicht.

Sechs Patienten erhielten einen der drei geplanten Zyklen, davon alle volldosiert.

Zwei Patienten erhielten jeweils zwei Zyklen volldosiert.

Zwei Patienten erhielten alle drei Zyklen, davon ein Patient volldosiert und ein Patient mit Dosisreduzierung im ersten Zyklus.

Ein Substanzwechsel war bei vier Patienten nötig. Jeweils zwei Patienten wurden auf Carboplatin bzw. Oxaliplatin umgestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion erforderte bei drei Patienten eine Therapieumstellung bzw. einen Therapieabbruch, akuter Hörsturz bei zwei Patienten und Panzytopenie bei einem Patienten.

Der Mittelwert der kumulativen Cisplatinosis lag bei den zehn Patienten mit geplanter Therapie nach Al-Sarraf bei 155 mg/m² KOF. Die Konsolidierungstherapie nach Bestrahlung blieb dabei unberücksichtigt.

Eine Konsolidierungstherapie wurde in 50 % der Fälle durchgeführt. Drei der fünf Patienten erhielten die volle Dosis, ein Patient bekam im dritten Zyklus nur noch 50 % der vorgesehenen Dosis und bei einem Patienten war wegen mangelnder Compliance nur ein Zyklus der Konsolidierung möglich.

Zehn Patienten wurden mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU behandelt.

Neun Patienten erhielten beide Zyklen, davon drei dosisreduziert.

Bei einem Patienten konnte wegen starker Mukositis nur ein Zyklus verabreicht werden, dieser wurde volldosiert appliziert.

Die mittlere kumulative Dosis für Cisplatin betrug dabei 205 mg/m² KOF, für 5-FU 8100 mg/m² KOF.

Drei Patienten erhielten wöchentliche Cisplatingaben mit 40 mg/m² KOF.

Einer der drei Patienten bekam sechs Zyklen volldosiert, bei zwei Patienten musste die simultane Chemotherapie auf fünf Zyklen begrenzt werden.

Außerdem erfolgte bei beiden Patienten eine Dosisreduktion wegen eingeschränkter Nierenfunktion.

Die mittlere kumulative Cisplatindosis betrug 190 mg/m² KOF.

Vier Patienten erhielten anderweitige Regime:

Wegen eingeschränkter Nierenfunktion bekam ein Patient initial eine Oxaliplatin-Monotherapie simultan zur Strahlentherapie. Verabreicht wurden fünf Zyklen in einer Dosierung von jeweils 70mg/m² KOF.

Ein Patient erhielt Mitomycin C kombiniert mit 5-FU.

Cisplatin wurde bei einem Patienten mit Docetaxel kombiniert verabreicht.

Ein Patient erhielt vor der Bestrahlung eine palliative Chemotherapie mit MTX, Cisplatin und 5-FU und im Anschluss an die Bestrahlung eine Docetaxel-Monotherapie.

3.2.5 Therapeutische Toxizität

Bei der Auswertung der akuten und chronischen Toxizitäten durch Bestrahlung und Chemotherapie wurden nur Toxizitäten größer CTC-Grad II berücksichtigt, wobei die CTC-Einteilung 2.0 als Grundlage diente.

3.2.5.1 Akute Toxizität

Die Patienten zeigten bis 90 Tage nach Therapieabschluss folgende Nebenwirkungen:

35 % litten an Mukositis der Mundschleimhaut, teilweise mit Candida albicans-Befall.

Die zweithäufigste Akuttoxizität war die Dysphagie (32 %).

Über eine Dermatitis mit Epitheliolyse in den bestrahlten Hautarealen klagten 19 % der Patienten, 16 % der Patienten bekamen Chemotherapie-bedingt eine Leukozytopenie.

Alle weiteren Akuttoxizitäten sind Abbildung 11 zu entnehmen.

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen aufgetretenen Toxizitäten waren nicht festzustellen.

Für die Akuttoxizitäten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen normofraktioniert und hyperfraktioniert behandelten Patienten.

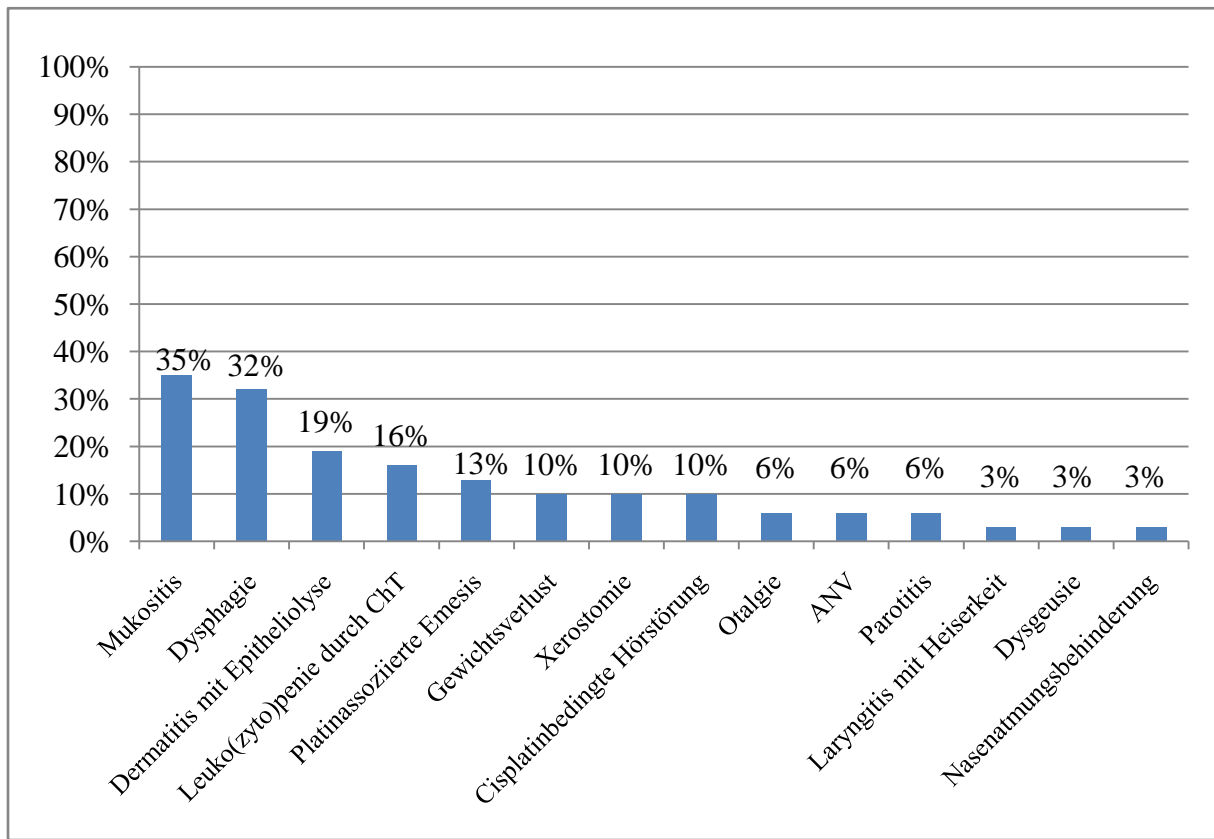
hyperfraktionierte RT * Akuttoxizitäten > CTC Grad II
Kreuztabelle

Anzahl		Akuttoxizitäten > CTC Grad II		Gesamt
		nein	ja	
hyperfraktionierte RT	nein	5 (22 %)	18 (78 %)	23
	ja	4 (50 %)	4 (50 %)	8
Gesamt		9 (29 %)	22 (71 %)	31

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Akuttoxizität bei hyperfraktionierter RT

50 % der Patienten mit hyperfraktionierter Bestrahlung entwickelten Akuttoxizitäten größer CTC-Grad II, von den normofraktioniert behandelten waren es allerdings 78 %.

Insgesamt acht Patienten (26 %) wiesen keinerlei akute Nebenwirkungen > CTC-Grad II auf.



*Abbildung 11: Akuttoxizitäten
(Mehrfachnennungen möglich)*

3.2.5.2 Chronische Toxizität

Die häufigste chronische Nebenwirkung war die Xerostomie mit 58 %.

Jeweils 16 % der Patienten litten an Dysphagie, an durch Cisplatin ausgelösten Hörstörungen oder an chronischer Radiodermatitis und Weichteil- und Muskelfibrosierung im Bereich der bestrahlten Halslymphknoten.

Bei 13 % der Patienten trat ein Trismus auf.

Alle weiteren chronischen Toxizitäten sind aus Abbildung 12 ersichtlich.

Der Exakte Test nach Fisher zeigte keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich chronischer Toxizitäten bei normofraktioniert und hyperfraktioniert bestrahlten Patienten.

hyperfraktionierte RT * Spättoxizität > CTC Grad II
Kreuztabelle

Anzahl		Spättoxizität > CTC Grad II		Gesamt
		nein	ja	
hyperfraktionierte RT	nein	9 (39 %)	14 (61 %)	23
	ja	0 (0 %)	8 (100 %)	8
Gesamt		9 (29 %)	22 (71 %)	31

Tabelle 10: Kreuztabelle zur chronischen Toxizität bei hyperfraktionierter RT

Alle Patienten, die hyperfraktioniert bestrahlt wurden, entwickelten chronische Toxizitäten größer CTC-Grad II, aber auch 61 % der normofraktioniert bestrahlten Patienten.

26 % der untersuchten Patienten wiesen keine chronische Toxizität > CTC-Grad II auf.

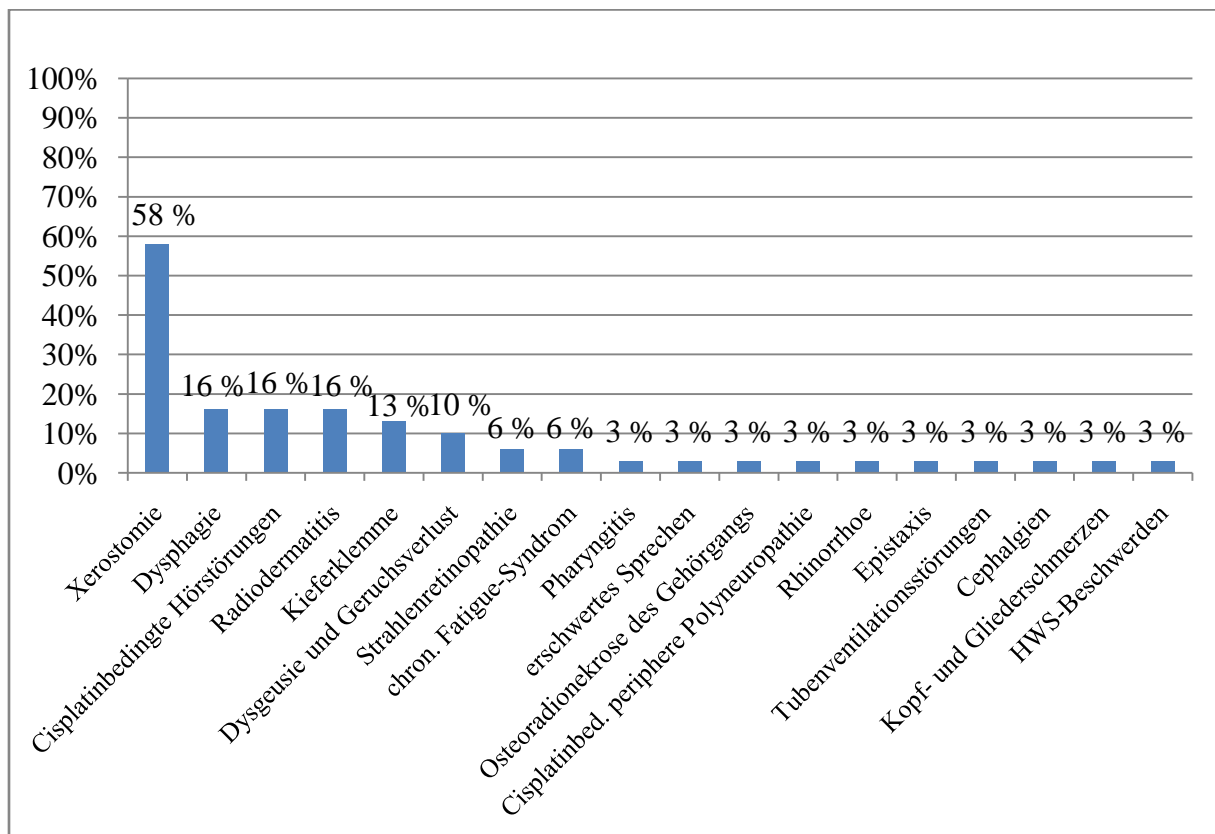


Abbildung 12: Chronische Toxizität, (Mehrfachnennungen möglich)

3.2.6 Tumorcharakteristika

Mit Hilfe der binären logistischen Regressionsanalyse lässt sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,033$) zwischen T-Status und Tumorgrading feststellen: Je fortgeschrittener die Größe des Primärtumors, desto geringer das Tumorgrading, auch adjustiert auf Alter, Geschlecht und N-Status.

Zwischen Tumorgrading und N-Status besteht kein signifikanter Zusammenhang, genauso wie Alter, Geschlecht und T-Status keinen signifikanten Einfluss auf das Tumorgrading haben. Adjustiert auf Alter und Geschlecht besteht keine Signifikanz zwischen T- und N-Status.

Das Tumorgrading hat signifikanten Einfluss auf den T-Status adjustiert auf Alter und Geschlecht ($p=0,022$): Je höher die Malignität des Tumors, desto niedriger der T-Status zum Diagnosezeitpunkt.

Adjustiert man zusätzlich auf die EBV-Assoziation, liegt keine Signifikanz mehr vor.

Allerdings ist jetzt das Alter signifikant: Je älter die Patienten, desto niedriger der T-Status.

Die EBV-Assoziation beeinflusst weder Grading noch histologischen Tumortyp signifikant.

Desweiteren besteht kein signifikanter Einfluss von Alter und Geschlecht auf die EBV-Assoziation.

3.3 Überlebensstatus

3.3.1 Remissionsstatus

Alle Patienten, die in kurativer Intention behandelt worden waren, zeigten im Verlauf der Kontrolluntersuchungen Komplettremission.

Bei 86 % davon konnte bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung Komplettremission diagnostiziert werden.

Lediglich vier Patienten wiesen bei kurativem Therapieansatz sechs Wochen nach Therapieende noch einen Residualbefund auf.

3.3.2 Gesamtüberleben

Fünf Patienten, drei männlich und zwei weiblich, verstarben bis zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der Beobachtungszeitraum liegt ab Diagnosezeitpunkt zwischen 5 und 198 Monaten. Der Medianwert beträgt 54 Monate.

Bei zwei Patienten war das NPC die Todesursache. Ein Patient verstarb an fortgeschrittener Demenz, einer an Candida-Sepsis und einer an Aspirationspneumonie. Die zuletzt genannten drei Patienten befanden sich in deutlich reduziertem Allgemeinzustand.

Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven.

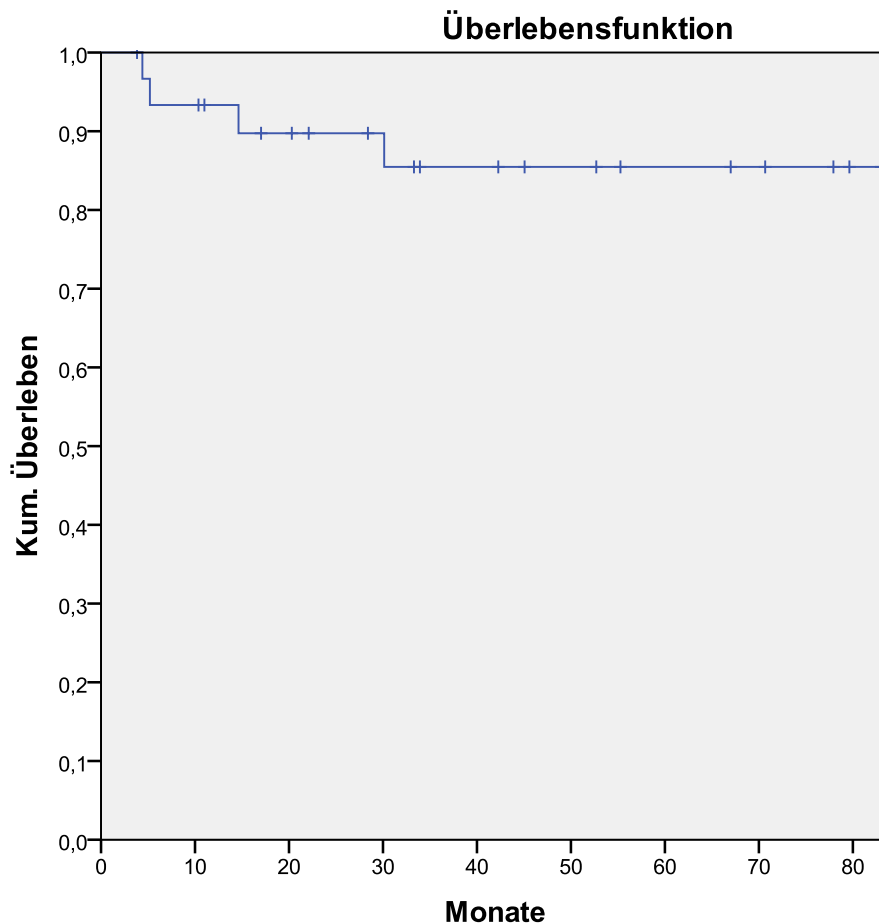
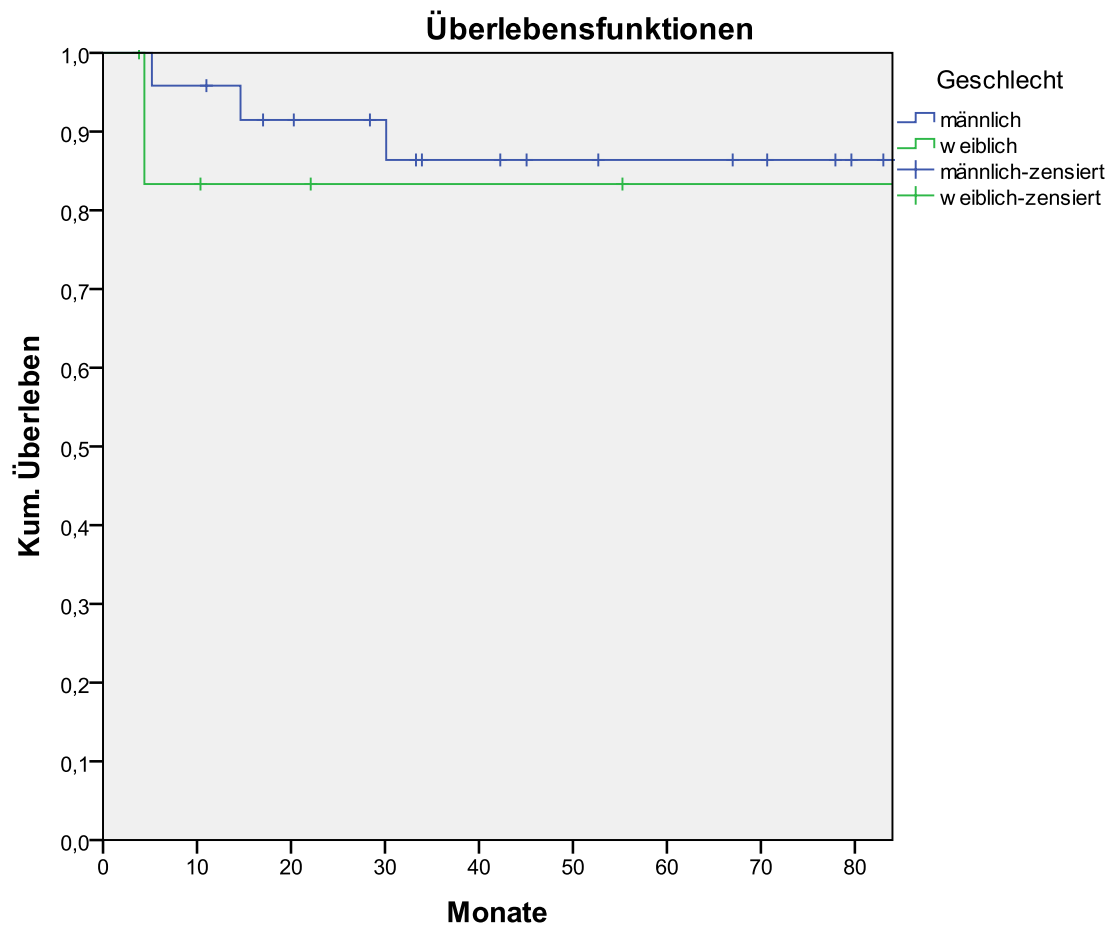


Abbildung 13: Gesamtüberleben

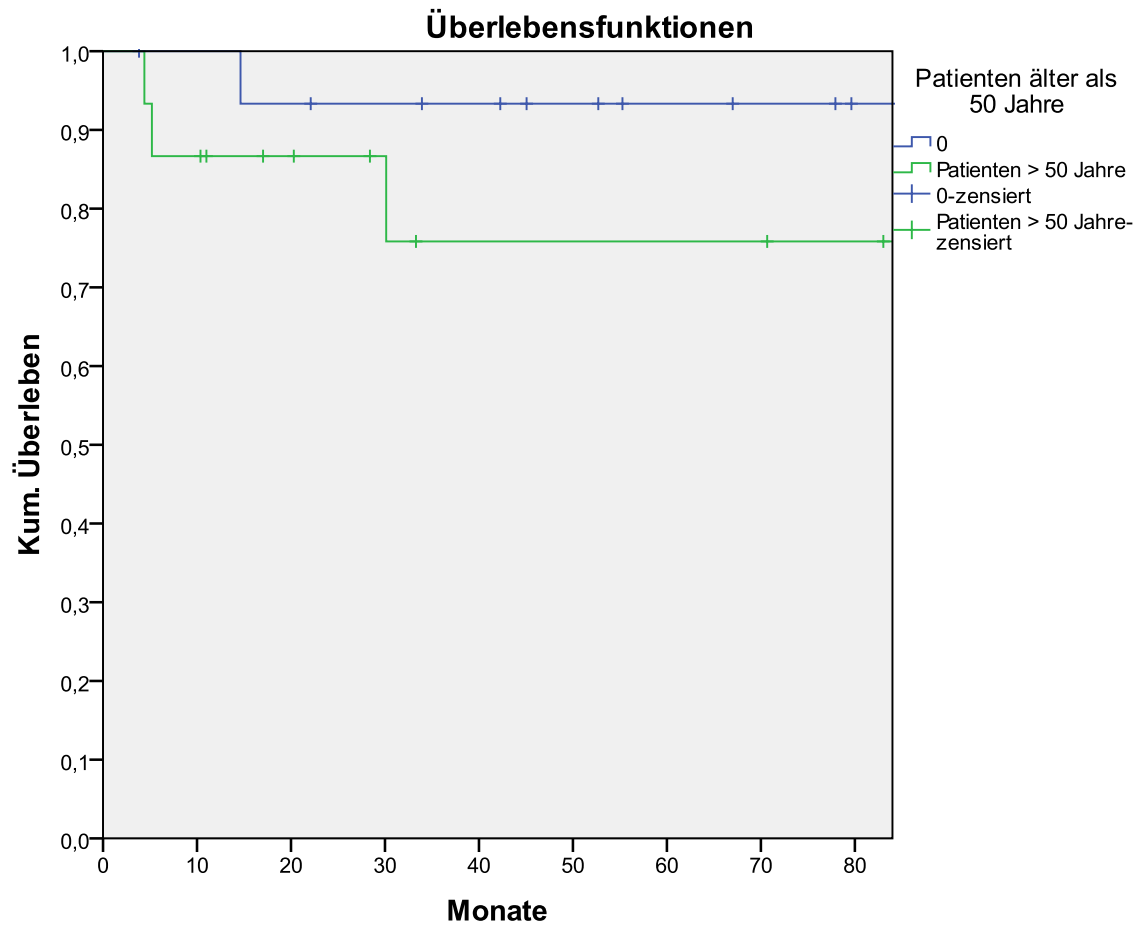
Das Gesamtüberleben nach 36 und 60 Monaten liegt im untersuchten Kollektiv bei 85 %.

Nach 120 Monaten beträgt das Gesamtüberleben 73 %.



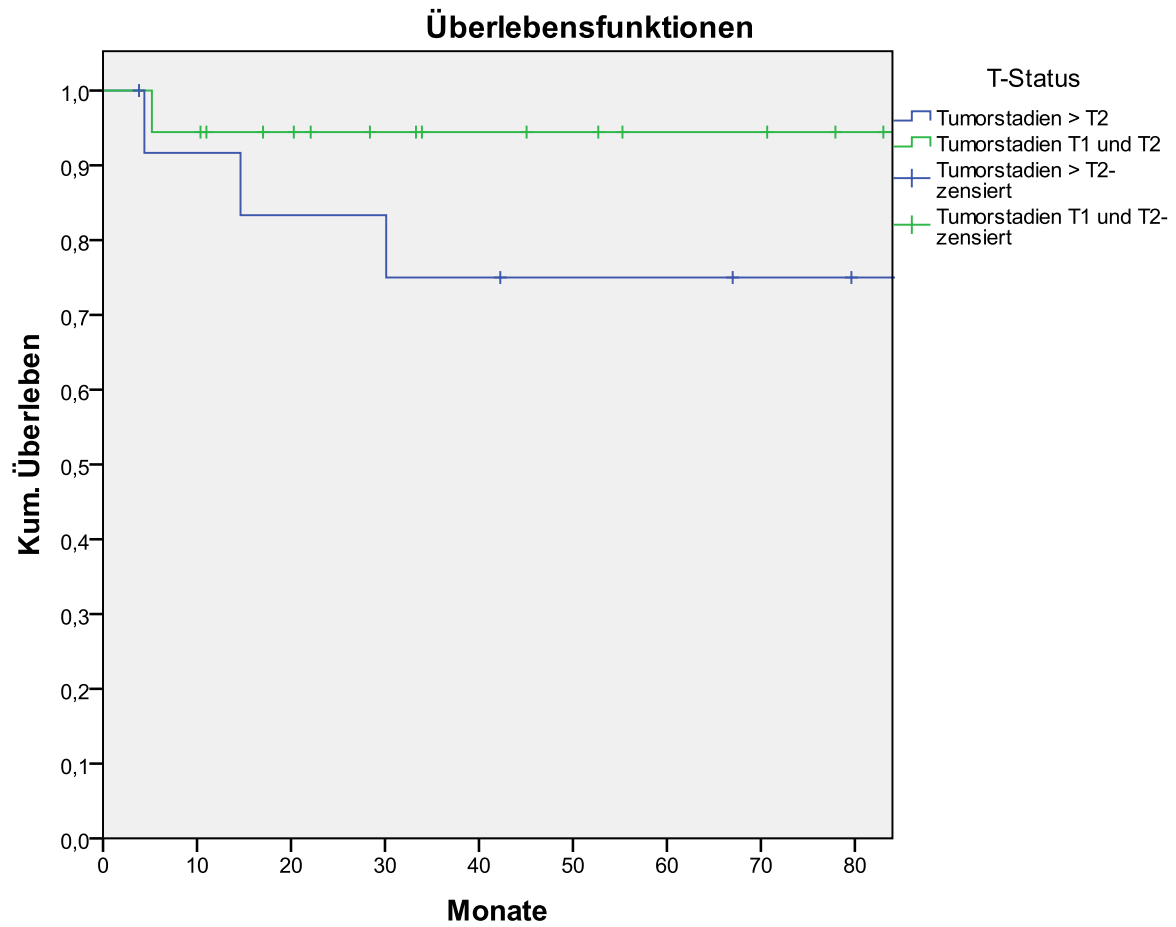
*Abbildung 14: Gesamtüberleben geschlechtsabhängig
($p=0,23$)*

In der vorliegenden Untersuchung liegt kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen männlichen und weiblichen Patienten vor.



*Abbildung 15: Gesamtüberleben abhängig vom Patientenalter
($p=0,14$)*

Vier der insgesamt fünf verstorbenen Patienten verstarben in einem Alter von über 50 Lebensjahren. Der jüngste verstorbene Patient hatte ein NPC mit positivem M-Status.



*Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstatus
($p=0,11$)*

Patienten mit Primärtumorstatus T1 oder T2 überlebten in der vorliegenden Studie tendenziell besser als Patienten mit größeren Primärtumoren.

Außerdem zeigten alle verstorbenen Patienten einen positiven N-Status.

Die Unterscheidung, ob ein N0/N1-Status oder ein N2-Status vorlag, hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die Progressionsfreiheit.

3.3.3 Progressionsfreiheit

Drei Patienten des Kollektivs entwickelten zwischen fünf und zwölf Jahren nach Therapie des Primärtumors ein Rezidiv (60 Monate, 66 Monate und 144 Monate danach).

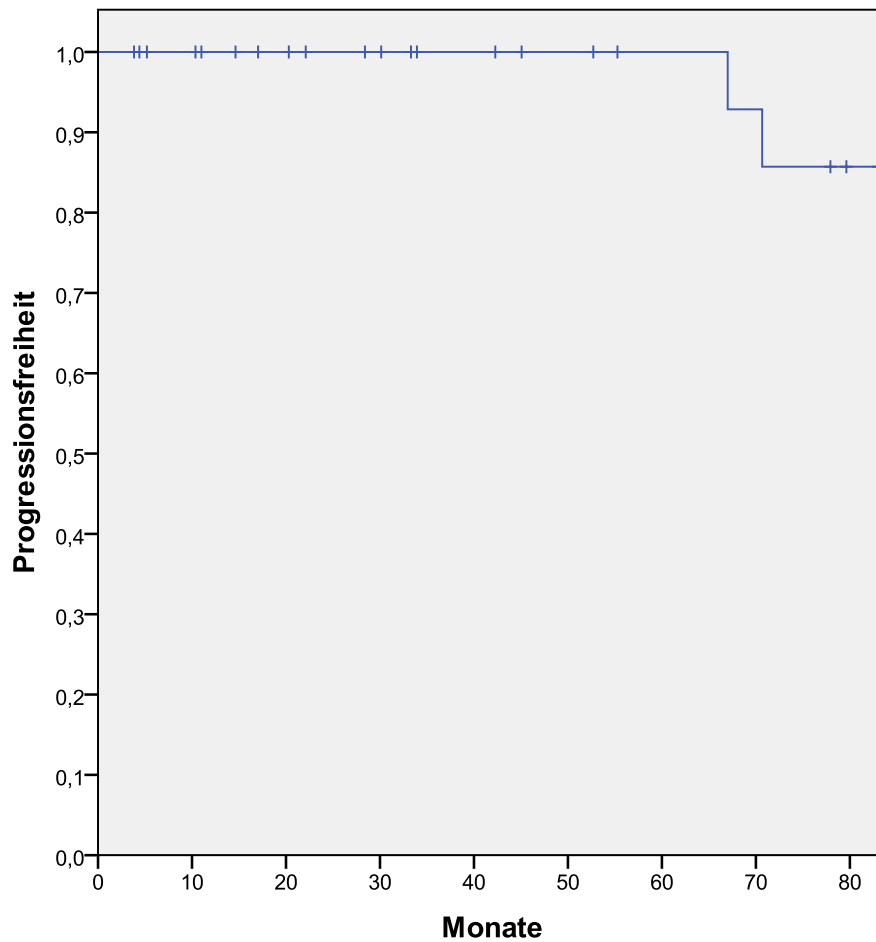


Abbildung 17: Progressionsfreiheit

Die Progressionsfreiheit nach drei Jahren liegt bei 100 %, ebenso nach fünf Jahren. Nach zehn Jahren beträgt die Progressionsfreiheit 86 %.

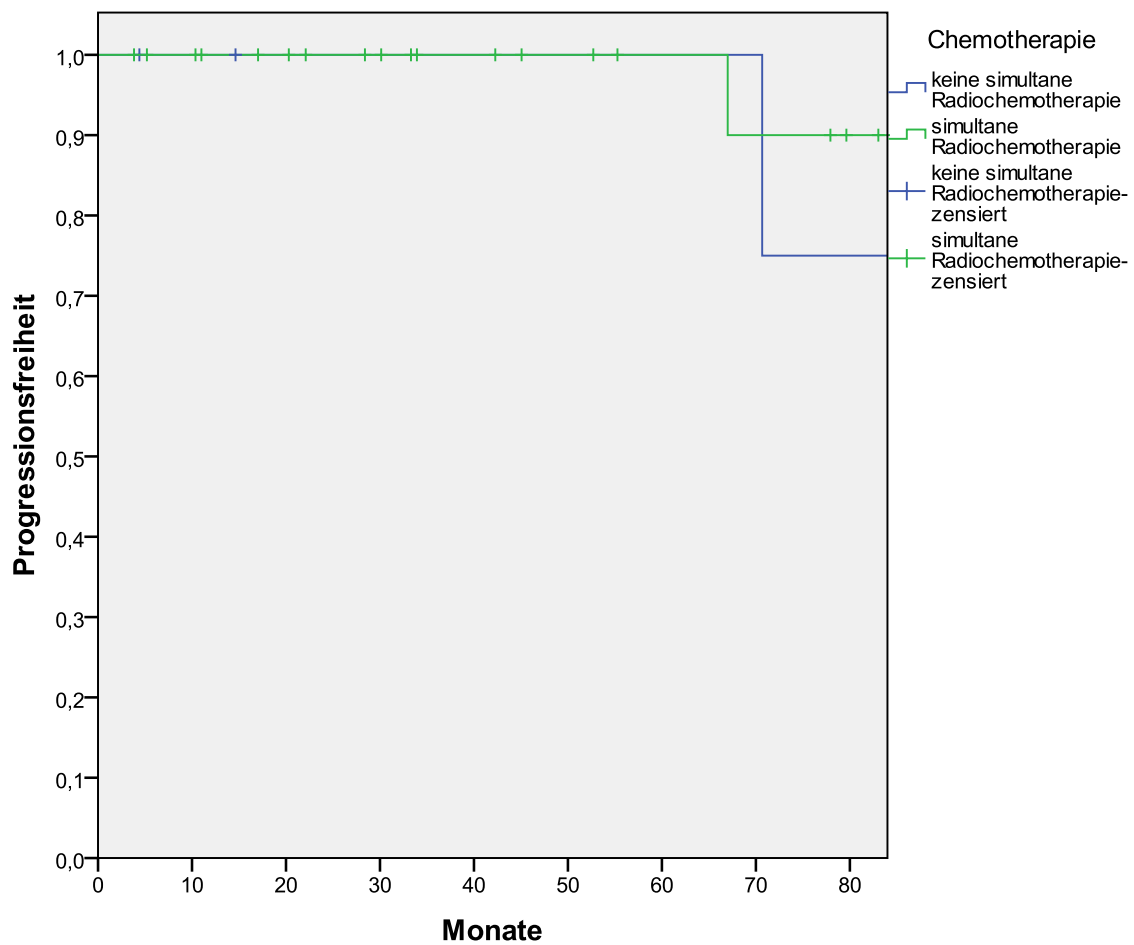


Abbildung 18: Progressionsfreiheit in Abhängigkeit einer RChT sim
($p=0,53$)

In der vorliegenden Untersuchung ist die Anzahl der Patienten, die keine simultane Chemotherapie erhielten, so klein ($n=6$), dass sich diesbezüglich keine Signifikanz ergibt.

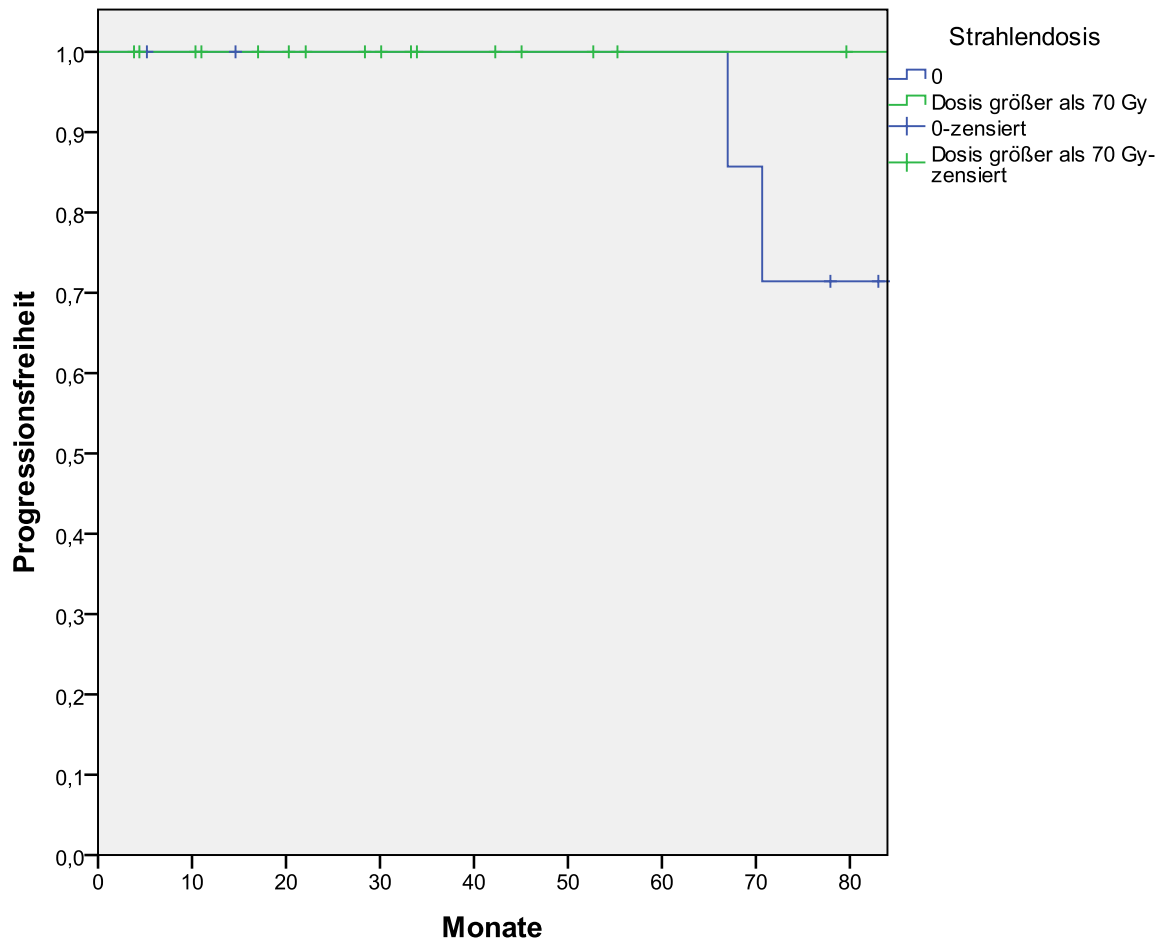


Abbildung 19: Progressionsfreiheit in Abhängigkeit der Strahlendosis
($p=0,07$)

Alle Rezidivpatienten wurden initial mit einer Gesamtdosis von weniger als 70,0 Gy bestrahlt. Tendenziell zeigten Patienten mit höheren Gesamtdosen weniger Rezidive.

3.4 Rezidivtumor

3.4.1 Patienten mit Rezidiv

Bei insgesamt drei Patienten aus dem untersuchten Kollektiv kam es zu Rezidiv- bzw. Zweittumorbildung. Kein Rezidivpatient verstarb im Auswertungszeitraum. Alle Betroffenen waren männlich. Bei einem der drei Patienten fiel das Rezidiv durch neu aufgetretene Nasenatmungsbehinderung auf. Bei den beiden anderen zeigten sich keine Symptome, der Rezidivtumor wurde im Rahmen der regelmäßigen Tumornachsorge diagnostiziert.

Die primär verabreichten Gesamtdosen lagen bei 69,9 Gy, 59,4 Gy (außer Haus) und 63,0 Gy. Der zeitliche Abstand zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose des Rezidiv- bzw. Zweittumors lag bei fünf, sechs und zwölf Jahren.

Bei einem der betroffenen Patienten wurde der Primärtumor nicht in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburg therapiert, sondern in einem auswärtigen Haus. Lediglich die Rezidivtherapie erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg.

	PRIMÄRTUMOR			REZIDIVTUMOR		
	TNM	hist. Subtyp	hist. Grading	TNM	hist. Subtyp	hist. Grading
Patient 1	cT3	PE-Ca	G2	rcT2b	PE-Ca	G3
	cN2			rcN0		
	M0			rM0		
Patient 2 (primäre RT außer Haus)	cT1	PE-Ca	G4	rcT4	PE-Ca	G3
	cN1			rcN1		
	M0			rM0		
Patient 3	pT2b	lympho-epitheliales NPC	G3	rpT4	PE-Ca	G3
	pN2			rcN0		
	M0			rM0		

Tabelle 11: Tumorklassifizierung von Primär- und Rezidivtumoren

3.4.2 Rezidivtherapie

Die Rezidivtherapie erfolgte bei einem Patienten ausschließlich konservativ durch Radiochemotherapie, beim zweiten ging der Radiochemotherapie ein lokaler operativer Eingriff am Tumorrezidiv voraus.

Die Therapie des dritten Patienten konnte nicht in die Auswertung eingehen, da der Therapiebeginn nach Ende des Auswertungszeitraums stattfand.

Beide Patienten wurden nach IMRT-Planung normofraktioniert einmal täglich bestrahlt.

Einer der betroffenen Patienten erhielt einmal täglich 1,8 Gy auf Nasopharynx, Oropharynx und das betroffene hochzervikale LAG bis zu einer Gesamtdosis von 39,6 Gy. Dieser Patient erhielt die Bestrahlung des Primärtumors außer Haus.

Beim zweiten Patienten wurden täglich 2,0 Gy bis zur Gesamtdosis von 44,0 Gy auf den Nasopharynx appliziert.

Beide Patienten erhielten Cisplatin (40 mg/m² KOF) wöchentlich simultan zur Rezidivbestrahlung. Ein Patient bekam fünf Zyklen Cisplatin verabreicht. Beim zweiten Patienten wurden vier Zyklen appliziert.

4. Diskussion

4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Patientenkollektiv

Die patientenbezogenen Daten der vorliegenden 31 Patienten umfassenden retrospektiven Studie ließen sich teilweise in der Literatur bestätigen. So zeigte sich in dem von D'Espiney et al. beschriebenen Kollektiv zum Beispiel ein vergleichbares Durchschnittsalter von 53 Jahren versus 51 Jahren.¹²⁰

Auch der in unserer Auswertung gefundene Altersgipfel zwischen 50 und 65 Jahren ließ sich aus anderen Quellen, zum Beispiel bei Chong et al. bestätigen. Dort steigt die Inzidenz ab dem 30. Lebensjahr an und erreicht ihr Maximum zwischen 40 und 60 Jahren.⁵⁷

Ähnlich verhält es sich mit dem Verhältnis von Männern zu Frauen. Andere Quellen zeigen wie in unserem Kollektiv, dass Männer ca. dreimal so häufig am NPC erkranken als Frauen (2,5:1).⁵⁷ Bei D'Espiney Amaro et al. zum Beispiel waren 65 % der untersuchten Patienten männlich und 35 % weiblich.¹²⁰

4.1.2 Erstsymptomatik

Bei 55 % der Patienten (n=17) war eine zervikale Schwellung Erstsymptom des NPC.

Die Ergebnisse von Beckmann et al. decken sich mit der vorliegenden Untersuchung: Bei Patienten mit NPC treten bereits in frühem Tumorstadium bilateral zervikale Metastasen auf, so dass die dadurch verursachte zervikale Schwellung oft das initiale Symptom eines NPC darstellt.²⁷ Sidler et al. und D'Espiney Amaro et al. stellten in ihrer Untersuchung ebenfalls eine zervikale Raumforderung als häufigstes Erstsymptom beim fortgeschrittenen NPC fest.^{71,120}

Auch Lee et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine schmerzlose Schwellung der oberen Halslymphknoten, neben Beeinträchtigung der Nase, der Ohren und der Hirnnerven, sowie Kopfschmerzen, häufig das erste Symptom eines NPC darstellt.^{117,118}

4.2 Tumorklassifikation und histologische Einteilung (WHO)

4.2.1 Tumorklassifikation

Ein Vergleich der vorliegenden Tumorstadien in der Literatur wird durch uneinheitliche Einteilungssysteme erschwert. Verwendet wurden Klassifizierungssysteme des American Joint Committee on Cancer aus den Jahren 1988, 1992, 1997 und 2002.^{27,74}

Bezüglich der TNM-Klassifikation gibt es sehr heterogene Kollektive:

Die Häufigkeitsverteilung in unserem Kollektiv ähnelt den von Sidler et al. publizierten Daten. In dessen Vergleichskollektiv liegt bei 24 % der Patienten ein T2- und bei 29 % der Patienten ein T3-Status vor. Lediglich bezogen auf den N-Status zeigen sich bei Sidler et al. Unterschiede zu unserem Kollektiv. So lag dort deutlich seltener ein N1-Status (18 % der Patienten) vor. Die Anzahl der Patienten mit anderem N-Status waren mit unseren Daten vergleichbar.⁷¹ Auch in weiteren Quellen findet man ähnliche Verteilungsmuster des T- und N-Status.^{116,128,129}

Abweichend von unseren Ergebnissen sind z.B. die Daten von Fuchs et al.: In diesem Erlanger Kollektiv (101 Patienten) zeigen 17 % der Patienten Stadium I oder II, 10 % Stadium III und Stadium IVa/b dominierte mit 73 %.²⁸

Auch im Kollektiv von D'Espiney Amaro (157 Patienten) zeigen sich Unterschiede zu den vorliegenden Ergebnissen. Untersucht wurden dort alle Patienten mit NPC zwischen 2000 und 2005:

Klassifiziert nach UICC 1997/2002 zeigen 9 % der Patienten Stadium I oder II, 34 % Stadium III und 51 % Stadium IV. Zehn Patienten von 157 konnten nicht klar zugeordnet werden.¹²⁰

Laut Beckmann et al. findet man bei 5-10 % der NPC-Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen, was den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit 6 % (n=2) entspricht.²⁷

4.2.2 Histologische Einteilung (WHO)

Heterogen sind ebenso die Daten bzgl. der Histologie der Nasopharynxkarzinome. Unsere Daten zeigen, dass bei den meisten Patienten im Regensburger Kollektiv (68 %) ein

lymphoepitheliales Karzinom (WHO-Typ III) vorlag, bei 29 % der Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom (WHO-Typ I/II) diagnostiziert und bei einem Patienten wurde ein NPC vom seltenen undifferenziert-großzelligen Typ festgestellt.

D'Espiney Amaro et al. bestätigen diese Verteilung: In deren Kollektiv dominierte ebenfalls WHO-Typ III (58 %), gefolgt von Typ II (30 %). Typ I lag nur bei 8 % der Patienten vor.¹²⁰ Allerdings zeigen die Arbeiten von Beckmann et al., Tabuchi et al. und Chan et al., dass in Europa und den USA, wo das NPC nicht endemisch ist, vorrangig WHO-Typ I diagnostiziert wird, während in Asien und anderen endemischen Gebieten WHO-Typ II und vor allem III (95 %) überwiegen.^{27,115,116}

Demzufolge kann man unser Kollektiv als eingeschränkt repräsentativ betrachten, da das NPC in Mitteleuropa nicht endemisch ist. Somit wäre eine Dominanz von WHO-Typ I zu erwarten, bei 68 % der untersuchten Patienten liegt allerdings WHO-Typ III vor.

4.2.3 Untersuchung einzelner Tumorcharakteristika

Mit Hilfe von Regressionsverfahren konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen Differenzierung und Größe des Primärtumors gezeigt werden:

Je größer der Primärtumor (T-Status) ist, desto geringer ist das histologische Tumorgrading zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose.

Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass Tumore mit geringerem Grading (besserer Differenzierung der Tumorzellen) langsamer wachsen und später lymphogen metastasieren. Dementsprechend treten auch Primärsymptome später auf. Tumore mit geringerem Grading werden demnach später diagnostiziert. Befallene Lymphknoten machen sich in Form einer zervikalen Schwellung bemerkbar, die häufig das erste Symptom eines NPC darstellt. Somit kann der Primärtumor bis zum Zeitpunkt der Diagnose unbemerkt an Größe zunehmen.

Andersherum verhält es sich ebenso: Je entdifferenzierter der Tumor ist, desto niedriger ist der T-Status zum Diagnosezeitpunkt.

Diesbezüglich gibt es in der Literatur keine aktuellen Daten.

Umgekehrt metastasieren Tumore mit höherem Grading früher und werden auf Grund von regionalen Lymphknoten- oder Fernmetastasen symptomatisch. Der T-Status zum Diagnosezeitpunkt ist somit kleiner.

In der Literatur finden sich diesbezüglich keine Daten, die man zu einem Vergleich heranziehen könnte.

Weiterhin besteht Signifikanz zwischen Patientenalter und Tumorstatus: Je älter die Patienten sind, desto niedriger ist der T-Status zum Diagnosezeitpunkt.

Eine Begründung dieser Theorie bleibt schwierig, da man nicht davon ausgehen kann, dass die Proliferation von Tumorzellen bei älteren Menschen langsamer stattfindet als bei jüngeren.

Auch zu diesem Zusammenhang findet man bei anderen Autoren keine Daten.

4.3 EBV-Assoziation

4.3.1 Patientenkollektiv

Die Prävalenz EBV-assoziierter Tumore variiert je nach geographischer Lage und korreliert mit dem histologischen NPC-Typ.⁷¹

Laut Fachiroh et al. ist das undifferenzierte NPC (WHO-Typ III) zu 100 % mit dem Epstein-Barr Virus assoziiert.¹²²

Im untersuchten Kollektiv war der EBV-Nachweis bei 87 % der Patienten (n=27) positiv.

In der Untersuchung von Peponi et al. war der EBV-Nachweis bei 54 % der Patienten (n=21) positiv, konnte allerdings bei 36 % (n=14) nicht erfasst werden.⁷³

Da im untersuchten Kollektiv vor allem Nasopharynxkarzinome vom lymphoepithelialen Typ diagnostiziert wurden (68 %), ist der hohe Anteil EBV-positiver Patienten logisch nachvollziehbar.

Nur bei zwei Patienten mit NPC vom WHO-Typ III liegt kein positiver EBV-Serumnachweis vor.

4.3.2 Überleben

In der Untersuchung von Peponi et al. wurden keine Zusammenhänge zwischen EBV-Serum-Nachweis und Überleben ausgewertet.⁷³ Kijima et al. konnten bei EBV-assoziiertem NPC ein besseres Überleben feststellen als bei nicht EBV-assoziiertem.¹²¹

Im untersuchten Kollektiv ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen EBV-Assoziation und Überleben nicht nachweisbar, da dafür die Patientenzahl (23 % ohne positivem EBV-Nachweis) und die Anzahl der verstorbenen Patienten zu klein sind.

4.3.3 Immuntherapie

Hinsichtlich der Therapie wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht zwischen EBV-positiven und -negativen Patienten differenziert.

Beim EBV-assoziierten NPC könnte eine Immuntherapie vielversprechend sein, da von Tumorzellen exprimierte virale Antigene potentielle Angriffspunkte dafür sein können.^{79,96}

Ob der Einsatz einer Immuntherapie beim NPC indiziert ist, richtet sich nach der Anzahl der Patienten mit positivem EBV-Serumnachweis.

In Regionen, in denen das NPC endemisch ist und der meist mit EBV assoziierte WHO-Typ III vorherrscht, könnte man erwägen, NPC-Patienten einer Immuntherapie zu unterziehen, ohne sie vorher zu testen.

Im Regensburger Kollektiv wurde bei 87 % der Patienten EBV im Serum nachgewiesen. Eine Immuntherapie könnte demnach auch in nicht endemischen Gebieten nach vorausgehender Testung diskutiert werden.

4.4 Therapie

4.4.1 Radiotherapie

Bis ca. 1990 galt die alleinige Bestrahlung, unabhängig vom Tumorstadium, als Standardtherapie des NPC.¹⁰⁸

Seit 1990 gilt die simultane Radiochemotherapie als Therapiestandard beim fortgeschrittenen NPC. Bei kleinen Tumoren wird jedoch nach wie vor die alleinige Bestrahlung als Therapie der Wahl betrachtet.⁷⁹

Die kontinuierliche Weiterentwicklung der Bestrahlungsplanung und -technik verbesserten die Therapieergebnisse stetig. Durch dreidimensionale Bestrahlungsplanung konnten bereits Vorteile gegenüber der konventionellen Methode erzielt werden.^{71,73}

Durch die Entwicklung der intensitätsmodulierten Bestrahlungsplanung konnte, im Vergleich zur konventionell geplanten Bestrahlung, die therapeutische Toxizität verringert werden.^{41,86,87,88,89,90,91,92}

Im untersuchten Kollektiv wurde die Bestrahlung seit 2004 bei den meisten Patienten intensitätsmoduliert geplant.

Insgesamt 52 % der Patienten erhielten eine intensitätsmoduliert geplante Bestrahlung.

Hinsichtlich therapeutischer Toxizität, Überleben und Progressionsfreiheit konnten keine Unterschiede zwischen intensitätsmoduliert und 3D-geplanter Bestrahlung festgestellt werden.

Diesbezüglich liegt in der bisher publizierten Literatur keine randomisierte Studie vor.

In Planvergleichen hat die IMRT jedoch einen Vorteil gegenüber der 3D-Planung. Gegebenenfalls könnte sich dieser Vorteil auch in der Klinik bestätigen, das untersuchte Kollektiv ist jedoch für diesen Nachweis zu klein.

Um höhere Remissionsraten zu erhalten, wurden zeitweise intensiviertere Fraktionierungsschemata überprüft:

Fu et al. konnten bei hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben feststellen als bei konventioneller Fraktionierung.

Bei akzelerierter Bestrahlung bis zur Gesamtdosis von 66 Gy bestätigte die Untersuchung von Lee et al. dieses Ergebnis, für das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben konnte diese Technik jedoch keine Verbesserung erzielen.

Darüber hinaus müssen bei akzelerierter Fraktionierung höhere Toxizitäten in Kauf genommen werden. Diese betreffen vor allem das ZNS.^{20,22,31,42,93,94,124,130,132}

Wang et al. konnten einen signifikanten Vorteil der akzelerierten Fraktionierung gegenüber der konventionellen Fraktionierung hinsichtlich der lokalen Kontrolle, des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens nach drei und fünf Jahren feststellen. Die therapeutische Spättoxizität war dabei erhöht.⁴⁰

Mesia et al. untersuchten den Vorteil einer hyperfraktionierten Radiotherapie. Patienten mit befallenen regionalen Lymphknoten und/oder T4-Tumoren erhielten zusätzlich eine Induktionschemotherapie. Damit konnten ähnliche Therapieergebnisse erzielt werden wie mit

simultaner Radiochemotherapie. Die therapeutische Toxizität war allerdings verglichen mit anderen Kollektiven hoch.¹¹⁹

Teo et al. untersuchten eine Kombination aus konventioneller und akzeleriert-hyperfraktionierter Bestrahlung im Vergleich zur rein konventionellen Fraktionierung. Hinsichtlich des Therapieerfolgs waren beide Arme vergleichbar, allerdings waren die therapeutischen Toxizitäten vor allem im Bereich des ZNS im zweiten Arm wesentlich größer und traten nach Therapieende früher auf.^{41,94}

Im Kollektiv erhielten acht Patienten intensivierte Fraktionierungsschemata:

Fünf Patienten bekamen zweimal täglich 1,5 Gy.

Bei drei Patienten wurden zweimal täglich 1,6 Gy verabreicht.

Median lag die verabreichte Gesamtdosis dieser acht Patienten bei 70 Gy, die geringste Gesamtdosis betrug 63 Gy.

Im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung konnte im Kollektiv weder Signifikanz bezüglich erhöhter Toxizität, noch bezüglich verbesserten Überlebens durch intensivierte Fraktionierungsschemata festgestellt werden.

Ein evidenzbasierter Nachweis der Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens durch intensivierte Fraktionierungsschemata existiert nicht.

Deshalb muss die konventionelle Fraktionierung mit Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy einmal täglich als Standardfraktionierung angesehen werden.

Eine Gesamtdosis von 70-72 Gy auf Primärtumor und Lymphknotenmetastasen ist dabei allgemein anerkannt.⁷¹

4.4.2 Radiochemotherapie

Bei Patienten mit NPC im frühen Tumorstadium (T1-2a; N0; M0) kann mit alleiniger Radiotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80-95 % erzielt werden. Durch ergänzende Chemotherapie wird der Therapieerfolg in diesen Fällen nicht signifikant verbessert, die therapeutische Toxizität wird jedoch erhöht.^{79,109}

Die Primärdiagnose des NPC erfolgt bei den meisten Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium. Eine Therapie im Frühstadium ist daher selten.

Beim fortgeschrittenen NPC mit parapharyngealer Ausbreitung und Lymphknotenmetastasen (mind. T2b; N+) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach alleiniger Bestrahlung bei lediglich

34-52 %, so dass in diesen Fällen die simultane Radiochemotherapie als Standardtherapie anerkannt ist.^{59,110,111,112,113,114}

Die zusätzliche neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie wird kontrovers diskutiert.⁷⁹

4.4.2.1 Simultane Chemotherapie

Beim fortgeschrittenen, lymphknotenpositiven NPC gilt die simultan verabreichte, konventionell fraktionierte Radiochemotherapie als Standardtherapie.²⁷

Durch die möglicherweise radiosensibilisierende Wirkung simultan verabreichter Zytostatika kann das Ansprechen auf die Strahlentherapie verbessert werden. Häufig wird Cisplatin eingesetzt, dessen Wirkung sowohl für die neoadjuvante und simultane als auch für die palliative Therapie nachgewiesen ist.¹⁰⁰

In der vorliegenden Auswertung wurden 87 % (n=27) der Patienten radiochemotherapiert, alle mit kurativem Therapieansatz.

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg wird aktuell das Therapieprotokoll der Intergroup 0099-Studie als Standardtherapie beim fortgeschrittenen NPC angewendet.¹³

Im untersuchten Kollektiv wurden zehn Patienten seit 2004 nach diesem Protokoll therapiert: Die Patienten, die im Kollektiv nach dem Intergroup 0099-Protokoll therapiert wurden, überlebten tendenziell besser als Patienten mit anderen Therapiekonzepten:

Keiner der zehn Patienten verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Außerdem entwickelte kein Patient, der nach dem Intergroup 0099-Protokoll behandelt wurde, ein Rezidiv oder Fernmetastasen.

Die randomisierte Phase-III-Intergroup 0099-Studie unter Al Sarraf et al. (1989-1995) konnte durch simultane Radiochemotherapie mit adjuvanter Konsolidierungs-Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit Senkung der Fernmetastasierung im Vergleich zum Standardarm mit alleiniger Bestrahlung erzielen. Allerdings waren die initialen Ansprechraten hinsichtlich der Komplettremission nicht signifikant unterschiedlich (36 % nach RT, 49 % nach RChT).

Unter Radiochemotherapie traten allerdings mehr Schleimhauttoxizitäten und Grad-III-/IV-Hämatotoxizitäten auf als unter alleiniger Bestrahlung, so dass bei 17 % der Patienten eine Therapieunterbrechung stattfinden musste: Lediglich 63 % der 78 Patienten im Experimentalarm erhielten alle drei geplanten Zyklen der simultanen Chemotherapie und nur bei 55 % konnten alle drei Zyklen der adjuvanten Chemotherapie verabreicht werden.^{13,102}

Da aufgrund von mangelnder Patientencompliance die adjuvante Chemotherapie nur bei ca. der Hälfte der Patienten im Experimentalarm nach simultaner Chemotherapie verabreicht werden konnte und auch andere Studien keinen signifikanten Vorteil einer rein adjuvanten

Chemotherapie belegen, wird das verbesserte Gesamtüberleben vor allem auf die simultane Radiochemotherapie zurückgeführt.^{27,101,102,103,104}

Stellt man die Ergebnisse der Intergroup 0099-Studie unseren Ergebnissen gegenüber, sieht man, dass die Durchführbarkeit der simultanen Chemotherapie bei Al-Sarraf et al. deutlich besser war (10 % vs. 33 %), die Durchführbarkeit der adjuvanten Chemotherapie ist allerdings vergleichbar (50 % vs. 55 %).

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben im RChT-Arm liegt bei Al-Sarraf et al. bei 67 %, im Regensburger Kollektiv verstarb kein Patient, der nach diesem Regime behandelt wurde.

Insgesamt bleibt zu bedenken, dass einer Kollektivauswertung ohne Einschränkung bei der Auswahl der Patienten (n=31) eine randomisierte Phase III-Studie gegenübergestellt wurde, die nur Patienten mit UICC-Stadium III/IV ohne Fernmetastasen einschließt (147 Patienten).

Vor Publikation der Daten der Intergroup 0099-Studie wurde vor allem Cisplatin in Kombination mit 5-FU als Standardtherapie des NPC eingesetzt.

Nach diesem Protokoll wurden in unserem Kollektiv zehn Patienten zwischen 1997 und 2003 behandelt. Bei sieben dieser zehn Patienten konnte das Therapieregime wie geplant mit zwei volldosierten Zyklen verabreicht werden.

Verglichen mit dem Intergroup 0099-Protokoll war die Durchführbarkeit besser, vermutlich aufgrund der geringeren Rate an Akuttoxizitäten.

Eine randomisierte Studie oder Daten zu größeren Kollektiven zur simultanen Radiochemotherapie mit dem oben genannten Protokoll existiert nicht. Es gibt allerdings mehrere Arbeiten, die die Wirksamkeit bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren zeigen.

Ernst-Stecken et al. untersuchten zwischen 1991 und 2002 die Wirksamkeit einer simultanen Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin, analog dem Protokoll aus unserem Kollektiv, bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (Mundhöhle, Oro- und Hypopharynx, UICC-Stadium II/III/IV).

Bei 76 % der Patienten konnte das Chemotherapieregime wie geplant verabreicht werden.

Die Verträglichkeit des Regimes war akzeptabel. Insgesamt 79 % der Patienten litten unter Akuttoxizitäten größer CTC-Grad II, chronische Toxizitäten wurden nur bei 4 % der Patienten diagnostiziert.

Nach drei Jahren wurden ein Gesamtüberleben von 53 % und ein tumorspezifisches Überleben von 65 % festgestellt. Das rezidivfreie Überleben lag bei 77 % und das fernmetastasenfreie Überleben bei 73 %.¹²³

Adelstein et al. untersuchten zwischen 1990 und 1995 ebenfalls den Vorteil einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU gegenüber alleiniger Bestrahlung bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (UICC-Stadium III/IV, M0).

Nach Abschluss der Therapie zeigten 82 % der Patienten mit alleiniger Bestrahlung Komplettremission, bei simultaner Radiochemotherapie war der Anteil mit 98 % deutlich höher.

Für das 5-Jahres-Gesamtüberleben ergab sich allerdings ein Benefit von 48 % bei alleiniger Bestrahlung gegenüber 50 % bei simultaner Radiochemotherapie. Das rezidivfreie Überleben lag bei 51 % versus 62 %.

Die therapeutische Toxizität war nach simultaner Radiochemotherapie signifikant höher als bei alleiniger Bestrahlung.

Bei insgesamt 20 % der Patienten wurden Sekundärmalignome festgestellt, davon bei 16 % der Patienten mit alleiniger Bestrahlung und bei 24 % der Patienten mit simultaner Radiochemotherapie.¹²⁵

Die Durchführbarkeit dieses Chemotherapieregimes war im Kollektiv ähnlich wie bei Ernst-Stecken et al. mit 70 % gegenüber 76 %. Auch der Anteil an Patienten mit Akuttoxizitäten ist vergleichbar (60 % vs. 79 %), die chronische Toxizität war allerdings im untersuchten Kollektiv deutlich höher (100 % vs. 4 %).

2006 und 2007 erhielten drei Patienten wöchentliche Cisplatingaben in Form von sechs Zyklen mit 40 mg/m² KOF Cisplatin.

Chan et al. untersuchten den Vorteil einer simultanen Radiochemotherapie mit wöchentlichen Cisplatingaben beim fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom.

78 % der Patienten konnten vier oder mehr Zyklen der geplanten Chemotherapie erhalten, außerdem gab es keine Todesfälle während der Therapie, die auf therapeutische Toxizität zurückgeführt werden könnten.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei alleiniger Strahlentherapie bei 58,6 % gegenüber 70,3 % bei simultaner Radiochemotherapie mit wöchentlichen Cisplatingaben.

Das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren lag bei 52,1 % gegenüber 60,2 %.

Dabei ergab sich jeweils kein signifikanter Vorteil für T1- und T2-, durchaus aber für T3- und T4-Primärtumore.¹¹⁶

Neben dieser Arbeit existieren Daten zur Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit wöchentlicher Gabe von Cisplatin simultan zur Bestrahlung.

Steinmann et al. setzten zwischen 2001 und 2006 die simultane Radiochemotherapie mit wöchentlichen Cisplatingaben ein.

Bei 41 % der Patienten konnte die geplante Chemotherapie volldosiert verabreicht werden.

Die therapeutische Toxizität unter wöchentlichen Cisplatingaben war hoch: 56 % der Patienten entwickelten eine relevante Hämatotoxizität, 5 % davon verstarben während der Therapie an Panzytopenie, 21 % der Patienten entwickelten eine Infektion oder Sepsis und bei 6 % der Patienten wurde akutes Nierenversagen diagnostiziert.

Im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung lag das Gesamtüberleben nach 18 Monaten bei 66,7 % gegenüber 67,2 %, das rezidivfreie Überleben bei 59,5 % gegenüber 78,7 %.¹²⁶

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den Ergebnissen von Steinmann et al., stellt man hinsichtlich der Durchführbarkeit der Chemotherapie Ähnlichkeiten fest (33 % vs. 41 %). Die Fallzahl von drei Patienten mit simultanen wöchentlichen Cisplatingaben im untersuchten Kollektiv ist allerdings für einen Vergleich der Studienergebnisse hinsichtlich des Gesamt- und des rezidivfreien Überlebens nicht aussagekräftig genug. Zudem wurden in unserem Kollektiv lediglich Patienten nach diesem Protokoll behandelt, die keine Therapie nach dem Al-Sarraf-Protokoll erhalten konnten.

Ein Patient erhielt im Jahr 2008 wöchentlich Oxaliplatin simultan zur Radiatio.

Das Chemotherapieregime konnte bei bereits initial eingeschränkter Nierenfunktion volldosiert mit einer kumulativen Oxaliplatinosis von 350 mg/m² KOF verabreicht werden. Zwei Patienten erlitten unter simultaner Chemotherapie nach Al-Sarraf akutes Nierenversagen und wurden während der Therapie auf Oxaliplatin umgestellt.

Zhang et al. untersuchten von 2001 bis 2003 den Vorteil einer simultanen Radiochemotherapie mit wöchentlichen Oxaliplatingaben beim fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom.

Bei 97 % der Patienten konnte die Therapie wie geplant volldosiert durchgeführt werden.

Es wurden keine Toxizitäten größer CTC-Grad II diagnostiziert.

Auch für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ergaben sich nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren signifikante Vorteile gegenüber alleiniger Bestrahlung mit 100 % gegenüber 77 % und 96 % gegenüber 83 %.¹²⁷

Da im untersuchten Kollektiv nur ein Patient mit diesem Chemotherapieregime behandelt wurde, kann kein aussagekräftiger Vergleich hinsichtlich Gesamt- und rezidivfreien Überlebens gezogen werden. Chronische Toxizitäten wurden weder bei dem Patienten der vorliegenden Arbeit noch bei Zhang et al. diagnostiziert. Eine Chemotherapie mit Oxaliplatin

scheint auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder nach akutem Nierenversagen unter Cisplatin eine gut durchführbare Therapie zu sein.

Drei der insgesamt 27 chemotherapierten Patienten erhielten anderweitige Regime, die der jeweiligen Ausnahmesituation des Patienten entsprachen und nicht zur allgemeinen Datenauswertung herangezogen werden können.

4.4.2.2 Adjuvante Chemotherapie

Die Indikation einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie ist umstritten und stellt derzeit keinen Standard in der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms dar.⁷⁹

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wurde im untersuchten Kollektiv nicht verabreicht.

Durch Chemotherapie nach alleiniger Radiotherapie konnten Beckmann et al. keinen therapeutischen Vorteil im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie ohne nachfolgende Chemotherapie feststellen.²⁷

Auch nach Chi et al., Rossi et al. und Chan et al. ergab die adjuvante Chemotherapie keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der Rezidiv- oder Fernmetastasierungsrate.^{32,98,99}

Das Intergroup 0099-Protokoll sieht eine Kombination aus simultaner und adjuvanter Chemotherapie vor. Lediglich bei 55 % der Patienten konnte die Therapie wie geplant durchgeführt werden.^{13,27,79}

Im untersuchten Kollektiv war die Applikation bei drei von zehn Patienten in 100 %-Dosierung möglich. Die hohe therapeutische Toxizität und geringe Patienten-Compliance stellen ein Problem bei dieser Therapievariante dar.

4.4.2.3 Neoadjuvante Chemotherapie

Auch wenn diesbezüglich neuere Daten vorliegen, zählt diese Therapieform nach wie vor nicht zur Standardvorgehensweise bei der Behandlung des NPC.^{27,81,85,95,97,123}

In der vorliegenden Untersuchung erhielt kein Patient eine neoadjuvante Chemotherapie.

4.5 Überleben

4.5.1 Gesamtüberleben

Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85 % decken sich die Daten unseres Kollektivs mit den in anderen Arbeiten beschriebenen Überlebensraten.

Im untersuchten Kollektiv verschlechterte ein Tumorrezidiv nicht die Überlebenschance. Alle drei Rezidivpatienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben.

Die Rezidivpatienten konnten allerdings nur maximal zehn Monate nach Rezidivdiagnose nachbeobachtet werden (23 Tage, 7 Monate, 10 Monate), so dass von diesen Ergebnissen ausgehend keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden können.

Zur abschließenden Beurteilung des Therapieerfolgs bei Rezidivpatienten wäre ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich.

Laut Caponigro et al. haben Rezidivpatienten eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von elf Monaten.⁷⁹

Jüngere Patienten überlebten in unserem Kollektiv tendenziell besser als ältere. Der einzige Patient, der mit kurativem Therapieansatz behandelt wurde und während des Auswertungszeitraums am NPC verstarb, war älter als 50 Jahre.

Insgesamt wäre ein größeres Patientenkollektiv zur Auswertung des Zusammenhangs zwischen Patientenalter und Überleben wünschenswert.

Patienten mit T1- oder T2-Status des Primärtumors überlebten tendenziell besser als Patienten mit höherem T-Status. Lediglich einer der fünf verstorbenen Patienten hatte ein T-Stadium 1 oder 2 (T2b). Alle verstorbenen Patienten hatten befallene zervikale Lymphknoten (N1/N2), zwei darüber hinaus Fernmetastasen.

4.5.2 Progressionsfreiheit

Bei drei Patienten wurde im Verlauf der Nachsorge ein Rezidivtumor diagnostiziert.

Kein Patient, der eine simultane Radiochemotherapie nach dem Al-Sarraf-Schema erhielt, entwickelte im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Bei zwei Patienten wurden Primär- und Rezidivtumor dem gleichen histologischen Subtyp zugeordnet, bei einem wurde primär ein Schmincke-Tumor diagnostiziert, der Rezidivtumor aber als Plattenepithelkarzinom klassifiziert. In diesem Fall könnte es sich um ein Zweitmalignom gehandelt haben.

Bei zwei der drei Rezidivpatienten war die Therapie des Primärtumors in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg erfolgt.

Ein Patient wurde primär bis 69,9 Gy bestrahlt und mit Cisplatin und Docetaxel chemotherapiert.

Die beiden anderen Patienten erhielten jeweils eine Gesamtdosis unter 63 Gy, zudem lehnte einer der beiden eine simultane Chemotherapie ab.

Durch Bestrahlungsdosen von mehr als 64 Gy kann die Rezidivrate gesenkt werden. Es gibt letztendlich aber keinen Beweis für eine daraus resultierende Verbesserung des Gesamtüberlebens, da dadurch nicht nur geringere Rezidivraten, sondern auch höhere therapeutische Toxizitäten zu erwarten sind. In der Literatur hat sich jedoch gezeigt, dass Patienten mit Rezidivtumoren insgesamt langfristig schlechter überleben als rezidivfreie Patienten.^{20,22,31,41,71,94,119}

Das vorliegende Kollektiv ist zu klein, um für diese Fragestellung Aussagen ableiten zu können.

Um einerseits ein Tumorrezidiv zu verhindern, andererseits die therapeutische Toxizität so gering wie möglich zu halten, hat sich eine Gesamtdosis von 70-72 Gy bewährt.^{71,131}

Dies wurde im Regensburger Kollektiv mit einer medianen Gesamtdosis von 70 Gy umgesetzt.

5. Zusammenfassung

Das Nasopharynxkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Nasopharynx. Man unterscheidet histologisch das verhornende und das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom sowie das undifferenzierte Karzinom. Vor allem das undifferenzierte Karzinom steht in enger Verbindung zum Epstein-Barr-Virus. Das NPC ist in Afrika und vor allem in Südchina und Südostasien endemisch, in Europa mit einer Inzidenz von 0,5-1/100000 EW/ Jahr wesentlich seltener. Wegen der meist fehlenden Frühsymptomatik wird es häufig erst in fortgeschrittenem Tumorstadium diagnostiziert. Der Tumor zeigt aggressives Metastasierungsverhalten, bevorzugt in die zervikalen Lymphknoten.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Regensburg untersucht. 31 Patienten wurden zwischen 1.4.1993 und 31.3.2010 aufgrund eines NPC dort behandelt. Bei drei Patienten erfolgte ein lokaler Eingriff am Primärtumor, bei neun Patienten eine zervikale Lymphadenektomie. Bei 19 Patienten (61 %) wurde kein operativer Eingriff außer einer Probeexzision im Rahmen des prätherapeutischen Tumorstagings vorgenommen.

Bei allen Patienten wurde primär der Nasopharynx und das zervikale Lymphabflussgebiet beidseits bestrahlt. 80 % des Gesamtkollektivs erhielten eine Gesamtdosis von mindestens 70 Gy. Die Bestrahlung wurde seit 2004 (bei 52 % des Gesamtkollektivs) intensitätsmoduliert geplant.

27 Patienten wurden zusätzlich chemotherapiert, 96 % davon simultan. Verabreicht wurden vor allem "Cisplatin nach Al-Sarraf" (10 Patienten), Cisplatin in Kombination mit 5-FU (10 Patienten) und "Cisplatin weekly" (3 Patienten).

Die therapeutische Toxizität war akzeptabel.

Im Auswertungszeitraum verstarben fünf Patienten, drei entwickelten einen Rezidivtumor.

Nach drei und fünf Jahren lag das Gesamtüberleben bei 85 %, die Progressionsfreiheit bei 100 %. Das Gesamtüberleben lag nach zehn Jahren bei 73 %, die Progressionsfreiheit bei 86 %.

Mit einer Fallzahl von 31 Patienten war das Regensburger Kollektiv überschaubar. Uneinheitliche Klassifizierungssysteme erschwerten den Vergleich mit anderen Studien, außerdem stammen die meisten Untersuchungen zum NPC aus dem asiatischen Raum, wo das NPC wesentlich häufiger vorkommt.

Wünschenswert wären weitere Analysen zum NPC in nicht endemischen Regionen mit möglichst großen Patientenkollektiven.

6. Literaturverzeichnis

1. Frank Lohr, Frederik Wenz (Hrsg.): "Strahlentherapie kompakt", 2. Auflage, 06.2007, Urban & Fischer, München. S. 37, S. 42ff, S. 50f
2. Prof Dr. Martin Westhofen: "Hals-Nasen-Ohrenheilkunde systematisch", 1. Auflage, 2001, UNI-MED Verlag AG, Bremen. S. 253f
3. Horst Sack, Norfried Thesen: "Bestrahlungsplanung", 2. Auflage, 1998, Thieme, Stuttgart. S.7
4. Prof. Dr. med. Johannes W. Rohen: "Anatomie für Zahnmediziner", 1. Auflage, 1977, Schattauer, Stuttgart. S. 166f, S. 275ff, S. 411ff, S.491
5. Prof. Dr. Gerd Schmitt (Hrsg.): "Onkologie systematisch- Diagnostik und interdisziplinäre Therapie maligner Tumoren", 1. Auflage, 1999, UNI-MED-Verlag AG, Bremen. S. 41, S. 271ff
6. Jürgen Strutz, Wolf Mann (Hrsg.): "Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie", 2. Auflage, 2009, Thieme, Stuttgart. S. 75 f., S. 83, S. 86, S. 161, S. 208ff., S. 213 f., S. 256 f., S. 470, S. 479 ff., S. 519 f., S. 735, S. 928 ff.
7. AWMF-Leitlinien-HNO: "Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches", Kapitel 2: "Maligne Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes", Stand Juni 1999
8. Hamadi I, Steinhart H, Pahl S et al. Identifizierung eines Nasenrachenkarzinoms mit Hilfe der EBV-Diagnostik. HNO 2000; 48: 314-317
9. Li X, Fasano R, Wang E et al. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. Curr Mol Med 2009; 9(6): 751-765
10. Dodd L, Sengupta S, Chen I et al. Genes involved in DNA-repair and nitrosamine metabolism and those located on chromosome 14q32 are dysregulated in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(11): 2216-2225
11. Chang E, Adami H. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006
12. Michael Wannemacher, Jürgen Debus, Frederik Wenz (Hrsg.): "Strahlentherapie", 1. Auflage, 2006, Springer, Berlin. S. 11 f., S. 197 ff., S. 285 ff., S.374 ff., S. 412
13. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998; 16: 1310-1317

14. Brockmeier S, Ihrler S, Grosu A, Zimmermann F: "Malignome des Nasopharynx", in "MANUAL Kopf-Hals-Malignome", Tumorzentrum München, 2009, W. Zuckerschwerdt Verlag, München. S. 234-242
15. Vokes E, Liebowitz D, Weichselbaum R. Nasopharyngeal Carcinoma. Lancet 1998; 350: 1087-1091
16. Mould R, Tai T. Nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. Br J Radiol 2002; 75: 307-339
17. Fischer M, Stüben G, Klahold M. Accelerated hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase II study. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127: 507-511
18. Chan A, Teo P, Ngan R. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2038-2044
19. Chi K, Chang Y, Guo W. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1238-1244
20. Wolden S, Zelefsky M, Kraus D et al. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2001; 19(4): 1105-1110
21. Ganly I, Kaye S. Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: overview of current therapy and future prospects. Ann Oncol 2000; 11: 11-16
22. Würschmidt F. Radiochemotherapie des Nasopharynxkarzinoms. Onkologe 2001; 7: 1349-1350
23. Liebowitz D. Nasopharyngeal carcinoma: The Epstein-Barr Virus Association. In: Yarbro J, Bornstein R, Mastrangelo M (Hrsg.): Seminars in Oncology. Head and Neck Cancer 1994; 21: 376-381
24. Naumann H, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg.): "Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis", 1. Auflage, 1992, Thieme, Stuttgart. S.669-675
25. Thomas Lenarz, Hans-Georg Boenninghaus: "HNO", 13. Auflage, 2007, Springer, Stuttgart. S. 136, S. 201 f, S. 209, S. 232 f
26. Hughes P, Scott P, Kew J et al. Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer. Head & Neck 2000; 22: 393-397
27. Beckmann G, Flentje M. Wo stehen wir bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms? Strahlenther Onkol 2003; 5: 283-291

28. Fuchs S, Rödel C, Brunner T et al. Patterns of Failure Following Radiation with and without chemotherapy in patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Onkologie* 2003; 26: 12-18
29. Stuschke M, Budach V, Dinges S et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy on locally advanced pharyngeal and oral carcinomas. *Strahlenther Onkol* 1994; 170(12): 689-699
30. Langendijk J, Leemans Ch, Buter J et al. The Additional Value of Chemotherapy to radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(22): 4604-4612
31. Ma J, Mai H, Hong M et al. Results of a Prospective Randomized Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radiotherapy With Radiotherapy Alone in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1350-1357
32. Rossi A, Molinari R, Boracchi P et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in loco-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1401-1410
33. Chua T, Sham J, Kwong D et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(2): 379-386
34. Marcu L, Bezak E. Radiobiological modeling of interplay between accelerated repopulation and altered fractionation schedules in head and neck cancer. *J Med Phys* 2009; 34(4): 206-211
35. Arcangeli G, Saracino B, Danesi D et al. Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy and Concurrent Protracted Venous Infusion Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *American J Clin Oncol*. 2002; 25(5): 431-437
36. Lu J, Kong L, Shakespeare T et al. Prospective phase II trial of concomitant boost radiotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2008; 44(7): 703-709
37. Lu J, Shakespeare T, Thiagarajan A et al. Prospective phase II trial of concomitant boost radiotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of response and toxicity. *Laryngoscope* 2005; 115(5): 806-810
38. Lee N, Xia P, Quivey J et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 12-22

39. Chang J. Acute toxicities and feasibility of altered fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1997; 20(2): 107-1144
40. Wang Y, Wang F, Fu Q et al. Efficacy of accelerated fractionation versus conventional fractionation for nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer* 2008; 7(12): 531-534
41. He X, Liu T, He S et al. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma (LCAF). *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 29-35
42. Koom W, Kim T, Shin K et al. SMART (simultaneous modulated accelerated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Head Neck* 2008; 30(2): 159-169
43. Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Johansson K et al. Long-term treatment results for nasopharyngeal carcinoma: The Sahlgrenska University Hospital experience. *Acta Oncol* 2007; 46(6): 817-827
44. Gao F, Wee J, Wong H et al. Quality-of-Life-Adjusted Survival Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced (Nonmetastatic) Nasopharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 1-7
45. Brahme A, Roos J, Lax I. Biologically based treatment planning. *Acta Oncol* 1982; 38(13): 61-68
46. Mell L, Roeske J, Mundt A. A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States. *Cancer* 2003, 98: 204-211
47. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. *Br J Radiol* 2003; 76: 678-689
48. Xia P, Fu K, Wong G. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 329-337
49. Zabel A, Thilmann C, Zuna I. Comparison of forward planned conformal radiation therapy and inverse planned intensity modulated radiation therapy for esthesioneuroblastoma. *Br J Radiol* 2000; 75: 356-361
50. Eisbruch A, Ten Haken R, Kim H. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 577-578
51. Lin A, Kim K, Terrell J. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 61-70

52. Lin A, Marsh L, Dawson L et al. Local-regional (LR) recurrences near the base of the skull following IMRT of head and neck (HN) cancer: implications for target delineation in the high neck and for parotid sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 61-70
53. Lee N, Xia P, Fischbein N et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 49-60
54. Münter M, Nill S, Thilmann C et al. Stereotactic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and inverse treatment planning for tumors of the head and neck region: clinical implementation of the step and shoot approach and first clinical results. *Radiother Oncol* 2003; 66: 313-321
55. Bijl H, van Luijk P, Coppes R et al. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogenous dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 274-281
56. Bootz F, Keiner S, Weidenbach H. Das undifferenzierte Karzinom mit lymphozytärem Stroma im Kopf-Hals-Bereich, *Onkologe* 1999; 5: 968-974
57. Chong V, Ong C. Nasopharyngeal Carcinoma. *European Journal of Radiology* 2008; 66: 437-447
58. Chong V, Fan Y, Mukherji S. Carcinoma of the Nasopharynx. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 1998; 19(6): 449-462
59. Ho H, Lee M, Hsiao S et al. Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica* 2008; 128: 790-798
60. Kalogera-Fountzila A, Karanikolas D, Katodritis N et al. Prognostic Factors and Significance of the Revised 6th Edition of the AJCC Classification in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 458-466
61. Parkin D, Bray F, Ferlay J et al. Global Cancer Statistics 2002, *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
62. ICRU Report No. 50, 1993: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy
63. Dunst J, Becker A, Fleig W et al. Simultane Radiochemotherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 48 (65): 3277-3280
64. James D. Cox, K. Kian Ang: "Radiation Oncology", 9. Auflage, 2009, Elsevier, Amsterdam. S. 23 f.

65. Horiot J, Le Fur R, N'Guyen T et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241
66. Horiot J, Bontemps P, van den Bogaert W et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CV) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomised trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-121
67. Thilmann C, Oelfke U, Huber P et al.. Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung- neue Perspektiven für die Tumorthherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103 (48): 3268-3273
68. Wolden S, Chen W, Pfister D et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: Update of the Memorial Sloan-kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 57-62
69. Lee N, Harris J, Garden A et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (22): 3684-3690
70. Lin J, Jan J, Hsu C. 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): 631-637
71. Sidler D, Winterhalder R, Huber G. Undifferentiated Carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT): a Swiss single-institutional experience during 1990-2005. *Swiss Med Wkly* 2010; 140 (19-20): 273-279
72. Daniilidis J, Constantinidis J, Fountzilias G. Kombinierte Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom. *HNO* 2001; 49: 732-738
73. Peponi E, Glanzmann C, Kunz G. Simultaneous Integrated Boost Intensity-Modulated Radiotherapy (SIB-IMRT) in Nasopharyngeal Cancer. *Strahlenther Onkol* 2010; 3: 135-142
74. Özyar E, Yildiz F, Akyol F. Comparison of AJCC 1988 and 1997 classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (8): 1079-1087
75. Arnold W, Nakazima A, Wang Y. Aktuelle Aspekte zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Nasenrachenraumkarzinoms (NPK). *HNO* 1980; 28: 247-260
76. De The G, Zeng Y. Epstein-Barr Virus and nasopharyngeal carcinoma in head and neck cancer. *Castle House* 1983; 43-57
77. Chan A, Teo P, Johnson P. Nasopharyngeal Carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1007-1015

78. Takeshita H, Furukawa M, Fujieda S. Epidemiological research into nasopharyngeal carcinoma in the Chubu region of Japan. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26: 277-286
79. Caponigro F, Longo F, Ionn F et al. Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 21 (5): 471-477
80. Chen Y, Liu M, Liang S 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; 17: 1356-1364
81. Al-Amro A, Al Rajh N, Khafaga Y et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 508-513
82. Parkin D, Whelan S, Ferlay J et al. (Hrsg.): "Cancer incidents in five continents, vol. VII", 1997, Lyon, IRAC Scientific Publications Number 143
83. Choi P, Sven M, Huang D et al. Nasopharyngeal Carcinoma: genetic changes, Epstein-Barr virus infection , or both. A clinical and molecular study of 36 patients. *Cancer* 1993; 72: 2873-2878
84. Ho J. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 182-198
85. Chua D, Sham J, Choy D et al. Preliminary report of the Asian Oceanian 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. *Cancer* 1998; 83: 2270-2283
86. Altun M, Fandi A, Dupuis O et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 859-877
87. Bedwinek J, Perez C, Keys D. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980; 45: 2725-2729
88. Hoppe R, Goffinet D, Bagshaw M. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 2605-2612
89. Lee A, Poon Y, Foo W et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 262-270
90. Marks J, Bedwinek J, Lee F et al. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: an historical perspective. *Cancer* 1982; 50: 1042-1050

91. Qin D, Hu Y, Yan J et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988; 61: 1117-1124
92. Vikram B, Mishra U, Strong E et al. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1455-1459
93. Lee A, Sze W, Yau T et al. Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation (6 fractions per week) in comparison with conventional fractionation (5 fractions per week): report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2001; 58: 121-130
94. Teo P, Leung S, Chan A et al. Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1311-1322
95. (No authors listed) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy in stage IV (> or =N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 463-469
96. Masmoudi A, Toumi N, Khanfir A et al. Epstein-Barr virus-targeted immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 499-505
97. Guedari E. Final results of the VUMCA I randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (BEC) plus radiotherapy to radiotherapy alone in undifferentiated nasopharyngeal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 385a
98. Chi K, Chang Y, Guo W et al. phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1238-1244
99. Chan A, Teo P, Leung T et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 569-577
100. Chan A, Teo P, Leung T et al. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1003-1012
101. Al-Sarraf M, Pajak T, Cooper J et al. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1342-1351

102. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P. Superiority of 5-year survival with chemoradiotherapy vs. radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup 0099 phase III study: Final report. Proceedings ASCO 2001; 20: 227a
103. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol 1996; 14: 838-847
104. Pignon J, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949-955
105. Cooper J, Lee H, Torrey M et al. Improved outcome secondary to concurrent chemo-radiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 861-866
106. Rischin D, Corry J, Smith J et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. J Clin Oncol 2002; 20: 1845-1852
107. Wolden S, Pfister D, Kraus D et al. Improved local control and survival with concomitant boost radiation therapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Proc ASCO 2000; 19: 415a
108. Wang C. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 3rd ed. New York: WileyLiss; 1997: 274
109. Song C, Wu H, Heo D et al. Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early stage nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 2008; 118: 663-670
110. Ma B, Mo F, Chan A et al. The prognostic significance of tumor vascular invasion and its association with plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor volume and metabolic activity in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol 2008; 44: 1067-1072
111. Xiao G, Gao L, Xu G. Prognostic influence of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 957-963
112. Cheng S, Tsai S, Yen K et al. Prognostic significance of parapharyngeal space venous plexus and marrow involvement: potential landmarks of dissemination for stage I-III nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 456-465

113. Liu M, Hsieh C, Chang T et al. Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 501-508
114. Chua D, Sham J, Leung L et al. Tumor volume is not an independent prognostic factor in early stage nasopharyngeal carcinoma treated by radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1437-1444
115. Tabuchi K, Nakayama M, Nishimura B et al. Early detection of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Otolaryngol* 2011; 2011: Article ID 638058, 6 pages
116. Chan A, Leung S, Ngan R et al. Overall Survival After Concurrent Cisplatin-Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 536-539
117. Lee A, Foo W, Law S et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J* 1997; 3: 355-361
118. Huang P, Shyng Y, Sloan P et al. Nasopharyngeal carcinoma metastatic to the mandible. *The Open Dentistry Journal* 2010; 4: 195-197
119. Mesia R, Manos M, Nogués J et al. Hyperfractionated radiotherapy: Improvement of survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 442-448
120. D'Espiney Amaro C, Montalvao P, Henriques P et al. Nasopharyngeal carcinoma: our experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 833-838
121. Kijima T, Kinukawa N, Gooding W et al. Association of Epstein-Barr virus with tumor cell proliferation: clinical implication in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Oncol* 2001; 18: 479-485
122. Fachiroh J, Schouten T, Hariwiyanto B et al. Molecular diversity of Epstein-Barr virus IgG and IgA antibody responses in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of Indonesian, Chinese and European subjects. *J Infect Dis* 2004; 190: 53-62
123. Ernst-Stecken A, Grabenbauer G, Iro H et al. Phase III Trial of Hyperfractionated Accelerated Split-Course Radiochemotherapy with 5-FU and Cis-DDP in Advanced Head and Neck Cancer. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 805-810
124. Fu K, Pajak T, Trotti A et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16
125. Adelstein D, Lavertu P, Saxton J et al. Mature Results of a Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy with Radiation Alone in Patients with Stage

- III and IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer* 2000; 88: 876-883
126. Steinmann D, Cerny B, Hinrich Karstens J et al. Chemoradiotherapy with Weekly Cisplatin 40 mg/m² in 103 Head-and-Neck Cancer Patients, A Cumulative Dose-Effect Analysis. *Strahlenther Onkol* 2009; 10: 682-688
 127. Zhang L, Zhao J, Peng P et al. Phase III Study Comparing Standard Radiotherapy With or Without Weekly Oxaliplatin in Treatment of Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Preliminary Results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8461-8468
 128. Dechaphunkul T, Pruegsanusak K, Sangthawan D et al. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin followed by carboplatin and 5-fluorouracil in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol* 2011; 3: 30
 129. Chua D, Ma J, Sham J et al. Long-Term Survival After Cisplatin-Based Induction Chemotherapy and Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: A Pooled Data Analysis of Two Phase III Trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1118-1124
 130. Isobe K, Uno T, Kawakami H et al. Hyperfractionated Radiation Therapy for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 116-120
 131. Jen Y, Lin Y, Su W et al. Dose Escalation Using Twice-Daily Radiotherapy For Nasopharyngeal Carcinoma: Does Heavier Dosing Result In A Happier Ending? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54 (1): 14-22
 132. Jereczek-Fossa B, Morra A, DeBraud F et al. Hyperfractionated Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer, An Analysis of 43 Consecutive Patients. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 425-433
 133. Trafalis D, Alifieris C, Dalezis P et al. Indications for an alternative effective treatment of head and neck squamous cell carcinoma with temsirolimus plus bevacizumab: from bench to bedside? *Anti-Cancer Drugs* 2012; 00: 1-8
 134. Mork J, Lie K, Glattre E et al. Human Papillomavirus Infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-1131

7. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mit ihrer Hilfe und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn **Prof. Dr. med. Oliver Kölbl** als Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg für die Möglichkeit, in seiner Klinik und Poliklinik promovieren zu dürfen und die Patientendaten zur Auswertung nutzen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Dr. Matthias Hautmann** für die Betreuung meiner Arbeit und das in mich gesetzte Vertrauen. Zudem möchte ich mich für das Anlernen zu statistischen Auswertungen und die Unterstützung beim Auswerten der Daten bedanken. Während meines Studiums der Zahnmedizin stellte er sich außerdem als Patient im Studentenkurs zur Verfügung, wofür ich mich an dieser Stelle nochmal ganz herzlich bedanken möchte.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie danken, die mich immer alle sehr freundlich unterstützt haben. Vor allem gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen der Leitstelle Strahlentherapie, namentlich Frau **Monika Kammermeier** und Frau **Alexandra Wittl**, sowie der Leiterin des Studiensekretariats Frau Tanja Ritz für die Hilfe bei der Datenrecherche.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs bedanken.

Auch den behandelnden Hausärzten der Patienten des ausgewerteten Kollektivs, sowie deren Mitarbeiterinnen gebührt mein Dank für die bereitwillige telefonische Auskunft über den weiteren Verbleib der Patienten nach abgeschlossener Nachsorge am Universitätsklinikum.

Ich möchte zusätzlich von der Möglichkeit Gebrauch machen, allen zu danken, die mich während meines Studiums und während meiner bisherigen Tätigkeit als Zahnärztin fachlich unterstützt haben.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Familie, meinen Eltern und Großeltern, weil sie mich während meiner ganzen bisherigen beruflichen und privaten Laufbahn unterstützt haben und ich immer auf sie zählen kann.

8. Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name: Stefanie Clarissa Elisabeth Anwander
Geburtsdatum: 29.04.1985
Geburtsort: Freyung
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig

Schulische Ausbildung und Studium:

1991-1995: Grundschule in Grafenau
1995-2004: Landgraf-Leuchtenberg-Gymnasium in Grafenau,
Abschluss: Abitur, Gesamtnote 1,1
10/2004 - 11/2009: Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
07 - 11/2009: Staatsexamen an der Universität Regensburg, Gesamtnote: 1,6

Berufliche Tätigkeit:

04/2010-08/2011: Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in Elsendorf
08/2011-03/2012: Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in Eichenau
Seit 04/2012: Tätigkeit als angestellte Zahnärztin in München

