

Sarah Paro

Dr. med. dent.

## **Intensitätsmodulierte Radiotherapie zur Behandlung von Patienten mit adenoidzystischem Karzinom: Langzeitüberleben und prognostische Faktoren von 116 Patienten**

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Das adenoidzystische Karzinom zeichnet sich durch eine paradoxe Natur aus. Es zeigt zunächst ein langsames Wachstum, so dass eine Diagnose meist erst im fortgeschrittenen Stadium stattfindet und ist gleichzeitig bekannt für sein aggressives Wachstumsverhalten aufgrund seiner Fähigkeit Nachbarstrukturen zu infiltrieren und zu metastasieren. Diese Krebsform stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

In diese retrospektive Untersuchung gingen 116 Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom ein, die zwischen 1999 und 2009 an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Universitätsklinikum Heidelberg und an der Klinischen Kooperationseinheit des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Heidelberg mit einer IMRT behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mediane Alter 54 Jahre. Das Geschlechtsverhältnis lag bei 60% Frauen und 40% Männern (1,5:1). Die histologische Diagnose „adenoidzystisches Karzinom“ konnte bei allen Patienten gesichert werden. Bei 92 Patienten fand eine chirurgische Entfernung des Tumors mit postoperativer Bestrahlung statt, bei 24 Patienten fand eine Biopsie des Tumors statt und bei 34 Patienten fand eine Teilresektion im Sinne eines Debulking statt. Bei 36 Patienten handelte es sich um Behandlung eines Rezidivs. Die Tumoren verteilten sich hinsichtlich der Lokalisation wie folgt: Nasenhaupt- und nebenhöhlen (n=41), große Speicheldrüsen (n=19), harter Gaumen (n=11), Nasopharynx (n=10), Oberkiefer (n=10), Auge (n=9), sonstige (n=8). Eine Infiltration der Schädelbasis lag bei 8 Patienten vor. Bei allen 116 Patienten konnte eine invers geplante IMRT mithilfe der Software KonRad, die in das Planungssystem VIRTUOS integriert ist, durchgeführt werden. Unter Verwendung einer quantitativen FilmDOSimetrie wurden alle Bestrahlungspläne vorher mit einem Kopf-Hals-Phantom überprüft. Bei Vorhandensein eines makroskopischen Resttumors erhielten 37 Patienten ein Kohlenstoffionenboost (C 12). Bei 11 Patienten (9,4%) handelte es sich um eine Rebestrahlung aufgrund eines klinischen Progresses des Tumors. Die Toleranzdosen der

umliegenden Risikoorgane (OAR) konnten in jedem Fall eingehalten werden. Die Evaluation umfasste eine mediane Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten bezogen auf die zur Analysezeit noch lebenden Patienten. Die Gesamtüberlebensrate nach IMRT betrug nach 1, 3 bzw. 5 Jahren 96%, 87% bzw. 69%. Die rezidivfreien Überlebensraten betrugen nach 12 Monaten 93%, nach 3 Jahren 76% und nach 5 Jahren 57%. Die lokale Kontrolle umfasste nach einem Jahr 97%, nach 3 Jahren 84% und nach 5 Jahren 72%. Bei 20 Patienten (17%) entwickelten sich Fernmetastasen. Bezogen auf das Gesamtüberleben war lediglich die Höhe der Bestrahlungsdosis ein statistisch signifikanter prognostischer Faktor zugunsten der höheren Dosis ( $< 70\text{Gy}$  vs  $> 70\text{ Gy}$  :  $p=0,03$ ). Bezogen auf das lokalrezidivfreie Überleben war sinunasale Lokalisation ( $p=0,009$ ) des adenoidzystischen Karzinomes ein negativer und der Einsatz der C12-Boosttechnik ( $p=0,01$ ) ein positiver, statistisch signifikanter, prognostischer Faktor. Nach IMRT-Behandlung waren die akute und die chronische Toxizität zufriedenstellend. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen waren diskrete Erytheme der Haut und Mukositiden. Xerostomie manifestierte sich in 28% der Patienten zur chronischen Toxizität. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (CTC Grad IV) konnten bis jetzt in keinem Fall beobachtet werden. Mit der Einführung der IMRT und des Kohlenstoffionenboosts (C12) in der Radioonkologie konnten weitere Fortschritte in der Behandlung des adenoidzystischen Karzinoms in kurativer Absicht gemacht werden und die lokalen Tumorkontrollen weiter verbessert werden. Die Nebenwirkungen der Bestrahlung konnten im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie moderat gehalten werden. Dennoch fordert die immer noch hohe Anzahl an lokalen Rezidiven und Fernmetastasen Verbesserungen in der Therapie und zeigt die Notwendigkeit für eine kontrollierte, randomisierte Studie um hoch-Risiko Patienten mit adenoidzystischem Karzinom identifizieren zu können. Demzufolge müssen künftige Untersuchungen das Potenzial von systemischen Therapien und kombinierten Behandlungsansätzen ins Blickfeld rücken.