

Ladan Saleh-Ebrahimi

Dr. med.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie bei Patienten mit Nasopharynx-Carcinom – eine retrospektive Analyse unter besonderer Berücksichtigung der akuten und chronischen Toxizität

Promotionsfach : DKFZ/Radiologie

Doktorvater : Prof. Dr. Dr. Peter E. Huber

Beim lokal-fortgeschrittenen Nasopharynx-Carcinom besteht derzeit die Therapie der Wahl in der primären Radio- bzw. Radiochemotherapie. Aufgrund der zur dauerhaften Kontrolle benötigten hohen Dosen und der anatomischen Nähe bedeutsamer Normalgewebsstrukturen, können diese Therapien mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen vergesellschaftet sein. Obwohl moderne Radiotherapietechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) hierbei theoretisch Vorteile sowohl hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung als auch der Schonung angrenzender Organe bieten, bedarf ihr Einsatz weiterer klinischer Evaluation. Ähnliches gilt für die begleitende Chemotherapie. Während die Überlegenheit einer simultan zur Radiotherapie applizierten Chemotherapie beim gegenüber einer alleinigen Radiotherapie als gesichert gelten kann, ist die Wertigkeit zusätzlicher adjuvanter Chemotherapiezyklen nicht abschließend belegt. Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation der klinischen Ergebnisse der bisher am DKFZ mit IMRT bestrahlten Patienten, welche eine simultane aber keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse der Ausgangssituation, der Bestrahlungspläne einschließlich der jeweiligen Organdosen und der klinischen Ergebnisse einschließlich der aufgetretenen Nebenwirkungen durchgeführt und mit den in der Literatur publizierten Ergebnissen anderer Bestrahlungstechniken bzw. Radiochemotherapieschemata verglichen. Insgesamt konnten 49 Patienten, welche zwischen 1999 und 2008 aufgrund eines Nasopharynx-Carcinomes eine primäre IMRT mit simultaner platinbasierter Chemotherapie am DKFZ erhalten hatten, analysiert werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 48 Monaten. In der Mehrzahl der Fälle (72%) lag ein lokal-fortgeschrittenes klinisches Stadium (III-IVb) vor. In der Regel wurden Dosen von 66-70,4 Gy im Bereich des makroskopischen Tumors sowie 54-59,4 Gy im Bereich der cervikalen Lymphabflusswege unter Verwendung eines integrierten Boost-Konzeptes mit leicht erhöhten Einzeldosen im Bereich des makroskopischen Tumors erreicht. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung erfolgte eine möglichst weitgehende Schonung kritischer angrenzender Risikoorgane, insbesondere der

Parotiden, des optischen Apparates sowie zentralnervöser Strukturen, wobei eine rigide Lagerungshilfe sowie regelmäßige bildgebende Lagekontrollen eine präzise Applikation gewährleisteten. Als onkologische Endpunkte wurden Lokale Kontrolle, Regionäre Kontrolle, Distanze Kontrolle, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Anschließend erfolgten explorative Subgruppenanalysen mittels Logrank-Test. Die Nebenwirkungen wurden anhand einer in Anlehnung an die RTOG Kriterien gering modifizierten CTC-Klassifikation erfasst. Die Radiotherapie konnte in allen Fällen ohne Pausen appliziert werden, die begleitende Chemotherapie erhielten 61% der Patienten vollständig und 76% der Patienten zu >80%. Drei Monate nach Therapieende zeigten 87% der Patienten eine komplette und 13% eine partielle Remission. Die 5-Jahres-Raten bzgl. lokaler, regionärer und distanter Kontrolle betragen 90%, 98% und 86%, das 5-Jahres-Progressionsfreie und Gesamtüberleben lagen bei 69% bzw. 79%. Höhergradige Akuttoxizitäten wurden bei 65% der Patienten beobachtet, hierbei standen Mucositiden, Dysphagie und Leukopenien im Vordergrund. Höhergradige Spättoxizitäten fanden sich bei 18% der Patienten, vorwiegend in Form von Mundtrockenheit und Hörschäden. Die Ausprägung der Mundtrockenheit korrelierte hierbei mit der erreichten Schonung im Rahmen der Bestrahlungsplanung. Als prognostische Faktoren für die lokale Kontrolle konnten Therapieansprechen, jüngeres Alter und günstige Histologie identifiziert werden, mit den übrigen Endpunkten waren T-Stadium, klinisches Stadium und gutes Ansprechen assoziiert. Im Vergleich mit anderen IMRT-Serien konnten somit die hervorragenden Ergebnisse dieser Technik nicht nur bestätigt, sondern auch deren Beständigkeit unter längerer Nachbeobachtungszeit gezeigt werden. Soweit in Abwesenheit randomisierter Vergleiche beurteilbar, scheinen die Ergebnisse hinsichtlich der onkologischen Endpunkte etwas und bzgl. der Nebenwirkungsraten teilweise deutlich günstiger zu sein, als mit 2D- bzw. 3D-Verfahren erzielbar. Hierbei scheinen die dosimetrischen Vorteile der IMRT insbesondere in einer Verringerung der mehrheitlich radiotherapiebedingten akuten Haut- bzw. Schleimhaut-Nebenwirkungen sowie in einer deutlich reduzierten Rate an höhergradiger chronischer Mundtrockenheit gegenüber 2D- und tendenziell auch gegenüber 3D-Techniken zu resultieren. Anhand der ausgezeichneten onkologischen Ergebnisse können weiterhin die in randomisierten Vergleichen unter Einsatz konventioneller bzw. 3D-konformaler RT-Techniken nachgewiesenen Vorteile einer simultanen Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie erneut bestätigt werden. Da sich jedoch kein wesentlicher Unterschied im Vergleich zu Studien mit einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie zeigen ließ, muss deren Wert insbesondere vor dem Hintergrund der nicht unerheblichen zusätzlichen Toxizität und der eingeschränkten Compliance bzgl. dieser Therapiekomponente weiter in

Frage gestellt werden, so dass die Beschränkung auf eine rein simultane Chemotherapie gerechtfertigt erscheint. Ob eine zusätzliche neoadjuvante alleinige Chemotherapie vorteilhaft ist, wird derzeit im Rahmen klinischer Studien geprüft. Bis zu deren Abschluss kann die Verwendung einer IMRT in Kombination mit einer simultanen platinbasierten Chemotherapie als Therapiestandard für das lokal-fortgeschrittene Nasopharynx-Carcinom angesehen werden.