

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss einer Dosis-Deeskalation im „low-risk“ Volumen bei der primären  
Radiochemotherapie des Nasopharynxkarzinoms:  
Auswirkungen auf Gesamtüberleben und Spätfolgen


Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Christian Mircea Grad  
aus Baia – Mare (Neustadt) / Rumänien

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter: 

2. Gutachter: 

Tag der Promotion: 27.5.2024



## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	8
1.1 Grundlagen / Stand der Forschung	9
1.1.1 Anatomie des Nasopharynx	9
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	11
1.1.3 Muster der Tumorausbreitung	14
1.1.4 Makroskopie	18
1.1.5 Histologie	18
1.2 Klinische Symptome	20
1.3 Diagnose und Staging	20
1.4 Prognostische Faktoren	25
1.5 Therapie	26
1.6 Nebenwirkungen der Strahlentherapie	31
<b>2 Patienten und Methoden</b>	33
2.1 Studiendesign	33
2.2 Einschlusskriterien	33
2.3 Ausschlusskriterien	33
2.4 Datenerhebung	33
2.5 Statistische Methoden	34
2.6 Bestrahlungsplanung	34
<b>3 Ergebnisse</b>	36
3.1 Patientencharakteristika	36
3.1.1 Patientenkollektiv und Geschlechterverteilung	36
3.1.2 Follow up	36
3.2 Therapie	38
3.3 Gesamtüberleben nach numerischer Strahlendosis	40
3.4 Gesamtüberleben nach EQD2-justierter Strahlendosis	41
3.5 Gesamtüberleben nach Alter bei Erstdiagnose	42
3.6 Gesamtüberleben nach Bestrahlungstechnik	43
3.7 Gesamtüberleben nach N-Stadium	44
3.8 Gesamtüberleben nach T-Stadium	45
3.9 Gesamtüberleben nach Raucherstatus	46
3.10 Toxizitätsdaten	47
<b>4 Diskussion</b>	48
4.1 Wichtigste Ergebnisse der Arbeit	48
4.2 Vergleich mit ähnlichen Studien aus Nicht-Endemiegebieten	49
4.3 Radiochemotherapie des Nasopharynxkarzinoms	49
4.4 Toxizität der Therapie	50

4.5 Vergleich verschiedener Dosiskonzepte im elektiven Lymphabstromgebiet	51
4.6 Limitationen der Studie	55
4.7 Ausblick	56
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>6 Danksagung</b>	<b>58</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>8 Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte sagittale anatomische Darstellung der Lagebeziehungen des Nasopharynx	10
Abbildung 2: Vereinfachte axiale anatomische Darstellung der Lagebeziehungen des Nasopharynx	11
Abbildung 3: Befallswahrscheinlichkeit der Hals - Lymphknoten Level	17
Abbildung 4: Endoluminale Photographie eines Nasopharynxkarzinoms mit anatomischen Landmarken	18
Abbildung 5: Histologische Typen des Nasopharynxkarzinoms	19
Abbildung 6: T1 gewichtete MRT – Darstellung eines fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms in axialer, koronarer und sagittaler Ebene	22
Abbildung 7: PET Darstellung eines fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms, T4 Situation	23
Abbildung 8: Korrelation zwischen T-Status und volumetrischer Messung des Primärtumors	26
Abbildung 9: Integrierte Konturen für high - risk, intermediate risk und low risk Bestrahlungsvolumina in axialer, sagittaler und koronarer Darstellung	29
Abbildung 10: Schonung der Parotiden in IMRT - Technik ("Color-wash" Darstellung der Dosis)	30
Abbildung 11: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach numerischer Strahlendosis im "low risk" Volumen.	40
Abbildung 12: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach EQD2 - justierter Strahlendosis im "low risk" Volumen	41
Abbildung 13: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach Alter bei Erstdiagnose, dichotomisiert am Median von 55 Jahren	42
Abbildung 14: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach Bestrahlungstechnik, 3D geplante Mehrfelder versus Intensitätsmodulierter Radiotherapie	43
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach initialen Lymphknotenbefall, N0 bis N3	44
Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Tumorstadium, T1 bis T4	45
Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Raucherstatus	46
Abbildung 18: schematische Darstellung der Dosisverteilung eines historischen Bestrahlungsplanes (2D Bestrahlung)	54
Abbildung 19: schematische Darstellung der Dosisverteilung eines IMRT Bestrahlungsplanes	54

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Lokale Ausbreitung des Nasopharynxkarzinoms	14
Tabelle 2: TNM Klassifikation des Nasopharynxkarzinoms	24
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Nasopharynxkarzinoms	27
Tabelle 4: Patientencharakteristika in zwei Gruppen nach Bestrahlungsdosis im low risk Gebiet.	37
Tabelle 5: Übersicht über die angewandten Dosiskonzepte in IMRT Technik	38
Tabelle 6: Übersicht über die angewandten Dosiskonzepte in 3D/2D Technik	39
Tabelle 7: Toxizität der Therapie nach CTCAE Kriterien	47

## 1 Einleitung

Das Nasopharynxkarzinom ist ein seltener, aber aggressiver Tumor, der in westlichen Ländern eher selten auftritt. In einigen Teilen der Welt, insbesondere in Südostasien, ist es jedoch eine häufige Tumorerkrankung. Die höchsten Inzidenzen werden in Südchina, Hongkong, Taiwan und den Philippinen beobachtet. In Europa ist die Erkrankung sehr selten. Gleichzeitig stellt sie den Radioonkologen vor besondere Herausforderungen, welche die Motivation für die vorliegende Arbeit darstellten.

In dieser retrospektiven Analyse wurden Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom eingeschlossen, die im Zeitraum von 1986 bis 2018 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz mit einer primären Radiochemotherapie behandelt worden sind. Ausgewertet wurden die Papierakten der Patienten, die elektronische Dokumentation im klinikseigenen digitalen Dokumentationssystem, die Behandlungspläne im abteilungseigenen Therapieplanungssystem der radioonkologischen Klinik, sowie alle in anderen Kliniken der Universitätsmedizin erhobenen Befunde, insbesondere Nachuntersuchungen in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Die Therapie der Wahl ist eine primäre Radiochemotherapie, die das Nasopharynxkarzinom aufgrund seiner Strahlensensibilität mit einer Dosis von 70 Gy mit hoher Wahrscheinlichkeit heilen kann. Es sind jedoch ausgedehnte Zielvolumina erforderlich, die wegen der Neigung zu einer frühzeitigen lymphogenen Metastasierung immer auch die bilateralen zervikalen Lymphknoten als elektives Bestrahlungszielvolumen umfassen. Die strahlenbedingte Toxizität führt zu Einschränkungen der Lebensqualität, die als chronische Nebenwirkungen persistieren können. Im Vergleich zu anderen Tumoren der Kopf-Hals-Region manifestiert sich das Nasopharynxkarzinom in einem verhältnismäßig jungen Alter. Die langfristige, posttherapeutische Lebensqualität ist somit von maßgeblicher Relevanz. Die vorliegende Studie untersucht deshalb die onkologische Vertretbarkeit einer selektiven Dosisdeeskalation im elektiven Bestrahlungsareal mit dem Ziel der Reduktion von Nebenwirkungen.



## 1.1 Grundlagen / Stand der Forschung

### 1.1.1 Anatomie des Nasopharynx

Der Nasopharynx, im Deutschen „der Nasenrachen“, hat folgende anatomische Lagebeziehungen und räumliche Begrenzungen: Der Nasopharynx bildet den obersten Abschnitt des Pharynx. Er wird nach oben durch den Boden des Keilbeins und des Hinterhauptbeins begrenzt. Nach vorne grenzt der Nasopharynx an die hinteren Choanen an, die ihrerseits die hintere Begrenzung der Nasenhöhle bilden. Der kaudal vom Nasopharynx gelegene Abschnitt des Pharynx ist der Oropharynx. Die Begrenzungslinie zwischen diesen beiden Abschnitten des Pharynx ist die Ebene des weichen Gaumens. Die beidseitigen, lateralen Grenzen des Nasopharynx sind der Torus tubarius und die Mm. tensor und levator veli palatini. Der Torus tubarius ist eine erhabene Struktur, die die Öffnungen der Eustachi'schen Röhren beidseits begrenzt; über diese Verbindungen steht der Nasopharynx beidseits mit dem Mittelohr in Verbindung. Hinter dem Torus tubarius befindet sich der Recessus pharyngeus, der auch als Rosenmüller-Grube bezeichnet wird.

Schließlich enthält die hintere Wand des Nasopharynx den M. constrictor superior pharyngeus, die Fascia pharyngobasilaris und die Fascia buccopharyngea.

Über die Fascia pharyngobasilaris ist der Muskelschlauch des Rachens an der Schädelbasis fixiert. Die Faszie ist auf jeder Seite mit den Foramina lacera verbunden und befindet sich in unmittelbarer Nähe ebenfalls paarig angelegter Strukturen: Foramen ovale, Foramen spinosum, Foramen jugulare, Kanal des N. hypoglossus und Karotidenraum. Die Nähe dieser Foramina zum Sinus von Morgagni, der Durchtrittsstelle der Muskulatur des Weichgaumens sowie der Eustachi'schen Röhre durch die pharyngobasiläre Faszie und die Muskulatur des Pharynx, ist bei der möglichen intrakraniellen Tumorausbreitung des Nasopharynxkarzinoms von Bedeutung.

Die afferente Innervation des Nasopharynx anterior der Öffnung der Eustachi'schen Röhre erfolgt durch den N. maxillaris aus dem N. trigeminus und posterior der Tubenöffnung durch den N. glossopharyngeus. Die motorische Versorgung erfolgt über die pharyngealen Äste des N. glossopharyngeus, des N. vagus und über sympathische Fasern aus dem Ganglion cervicale superius. Die arterielle Versorgung des Nasopharynx wird durch die A. pharyngea ascendens, die A. sphenopalatina und die A. canalis pterygoidei gewährleistet; der venöse Abfluß erfolgt über den Plexus pharyngeus.

Im Gegensatz zu Oro- und Hypopharynx, die von nicht-verhornendem Plattenepithel ausgekleidet sind, ist der Nasopharynx nur zu ca. 60% von nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt, außer in tiefen Krypten der Schleimhaut, wo auch verhornendes Plattenepithel vorkommt. Der Rest ist von respiratorischem Flimmerepithel sowie Übergangsepithel bedeckt. Bei Menschen über 50 Jahren kommt auch zunehmend eine Akanthose mit verhornendem Plattenepithel vor [1]. Die Abmessungen des Nasopharynx betragen ca. 2-3 cm von posterior nach anterior, ca. 4 cm von kranial nach kaudal sowie auch in transversaler Richtung (siehe Abbildung 1).

Nasopharynxkarzinome entstehen bevorzugt im Bereich der lateralen Wände, einschließlich der Rosenmüller Gruben. Die traditionelle Rolle der Strahlentherapie als primärer Therapieansatz bei dieser Erkrankung erklärt sich aus der chirurgischen Unzugänglichkeit dieses anatomischen Raumes.

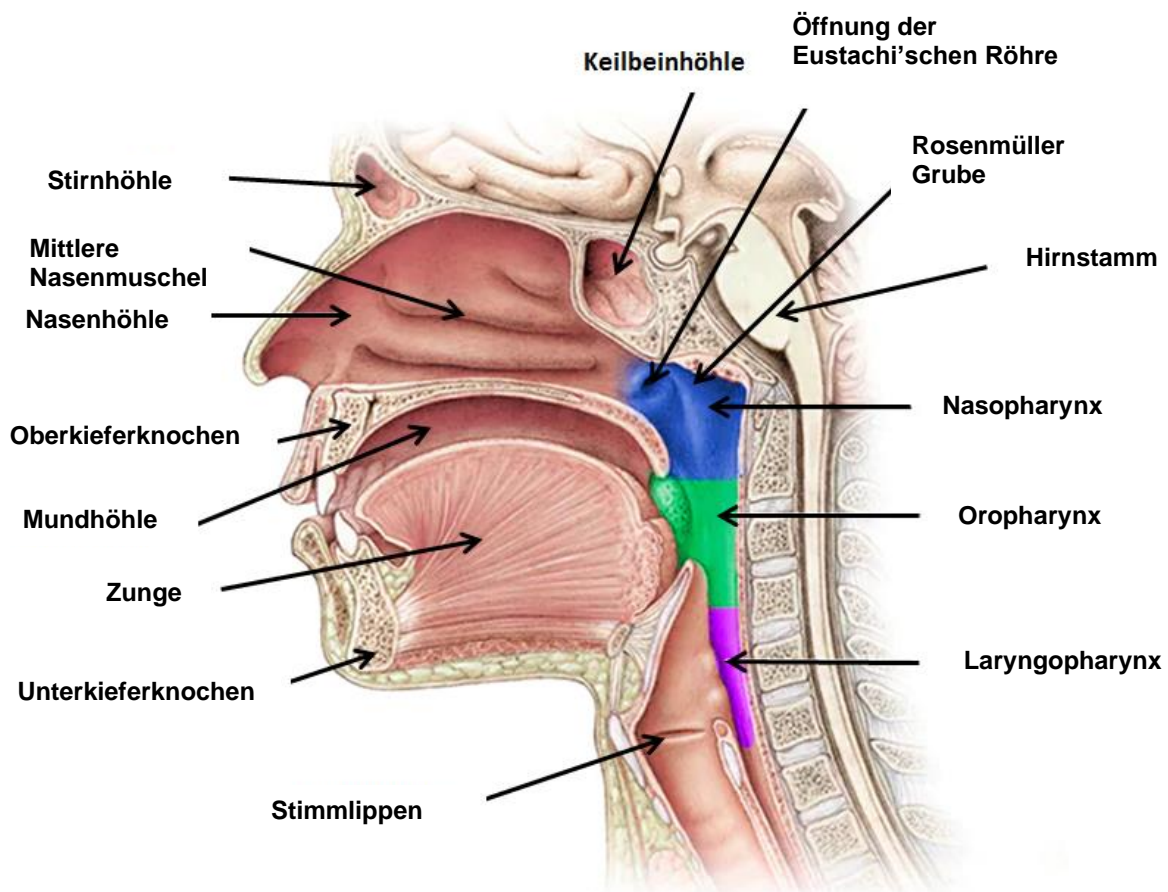


Abbildung 1: Vereinfachte sagittale anatomische Darstellung der Lagebeziehungen des Nasopharynx  
Quelle: modifizierte Abbildung, Mayo Foundation for medical education and research, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA

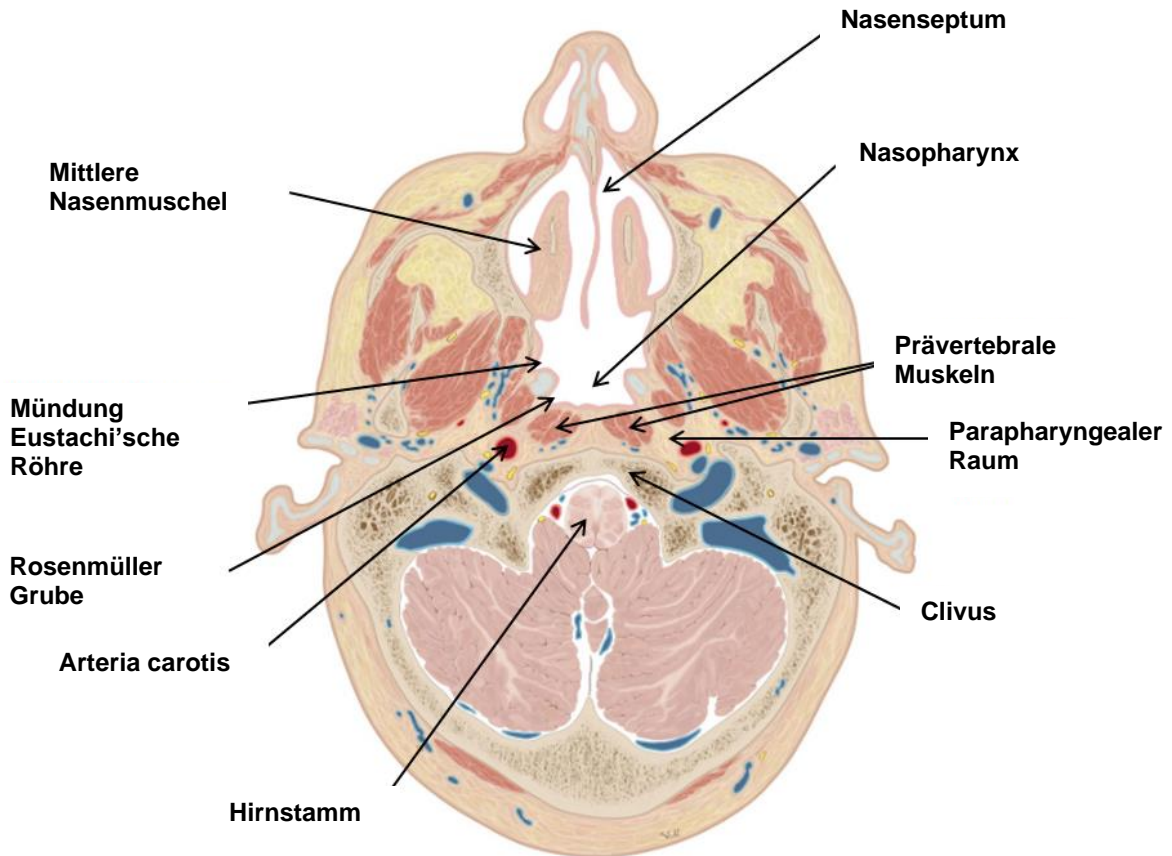


Abbildung 2: Vereinfachte axiale anatomische Darstellung der Lagebeziehungen des Nasopharynx

Quelle: modifizierte Abbildung, Prometheus – LernAtlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 4. Auflage, 2015, Thieme Verlag

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Nasopharynxkarzinom zeigt erhebliche Unterschiede in seiner geografischen und ethnischen Verteilung. So ist die Inzidenz hierzulande im Vergleich zum Süden Chinas und Hong-Kong etwa 100fach niedriger und mit 0,2 - 0,5 pro 100.000 Einwohnern sehr selten [2, 3]. Dies führt, neben einer typischerweise klinisch lange stummen oder einer Sinusitis ähnelnden Symptomatik, oftmals zu einer späten Diagnosestellung mit der Notwendigkeit ausgedehnter therapeutischer Maßnahmen. Die Ätiologie des Nasopharynxkarzinoms ist wahrscheinlich multifaktoriell. Eine familiäre Häufung von Nasopharynxkarzinomen ist ebenfalls bekannt, somit liegt eine teilweise erbliche genetische Veranlagung in der Pathogenese nahe.

Der Entstehung des Nasopharynxkarzinoms liegen aber nicht nur genetische, sondern auch umweltbedingte Faktoren zugrunde. Dafür spricht die Beobachtung,

dass Nachkommen von Chinesen, die in westliche Länder ausgewandert sind, ein zunehmend geringeres Risiko für die Entwicklung eines Nasopharynxkarzinoms aufweisen, die Inzidenz der Erkrankung aber höher bleibt als die der einheimischen Bevölkerung. Andererseits haben in Südostasien geborene Kaukasier im Vergleich zu in Amerika geborenen Angehörigen der gleichen Ethnie ein erhöhtes Risiko [4].

Es wurde beobachtet, dass spezifische Haplotypen in menschlichem Leukozytenantigen und anderen genetischen Polymorphismen zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Nasopharynxkarzinom führen könnten [5]. Die Assoziation des Epstein-Barr-Virus (EBV) mit dem nicht verhornenden Nasopharynxkarzinom legt eine Rolle dieses Virus für die Karzinogenese nahe. EBV-DNA wurde sowohl in invasiven als auch in präinvasiven Läsionen nachgewiesen. Der genaue Pathomechanismus ist letztlich noch immer ungeklärt [6].

Bei einer Durchseuchung der Bevölkerung von über 90% bleibt das Virus meistens zeitlebens inaktiv; es befällt B-Zellen (über das Hüllprotein gp350 erfolgt die Bindung an Komplementrezeptor-Typ-2-Protein) sowie Epithelzellen (über Hüllprotein gp40 erfolgt hierbei die Bindung an zellwandständige Integrine). Im Falle einer Karzinominduktion geschieht dies über virale Proteine, die Genominstabilität erzeugen, die Apoptosemechanismen der Zelle blockieren sowie unkontrollierte Zellproliferation und Migration triggern.

Dies wurde von Pattle und Farrell in einer Übersichtsarbeit dargelegt [7].

Klinische Relevanz hat der EBV- DNA Nachweis zur Zeit bei der Tumornachsorge: Nachweis von EBV – DNA nach erfolgter Radiochemotherapie weist auf eine schlechte Prognose hin.

Außerdem gibt es klinische Situationen, in denen große Tumoren nicht sicher einem bestimmten Abschnitt des Pharynx zugeordnet werden können. Hier wird bisweilen unscharf der Ausdruck "Mehretagentumor" gebraucht. In diesem Fall kann die EBV-Diagnostik klinische Relevanz erlangen, da sie bei Positivität für den Ursprung des Tumors im Nasopharynx spricht.

Humane Papillomaviren (HPV) haben bei einem inzwischen großen Anteil der Oropharynxkarzinome eine wesentliche Rolle in der Pathogenese. Sie sind bei dieser Tumorentität mit einer günstigen Prognose korreliert. Ob HPV eine Rolle in der Karzinogenese auch von Nasopharynxkarzinomen spielt und welche Rolle diesem Nachweis gegebenenfalls als prognostischer Biomarker zukommt, ist gegenwärtig unklar. HPV-DNA wird in Biopsieproben von Patienten mit Nasopharynxkarzinom jedenfalls viel seltener gefunden als bei Proben von Patienten mit

Oropharynxkarzinom. Eine Studie an Patienten aus dem mittleren Westen der USA wurde durchgeführt, um die Prognose der Patienten in Abhängigkeit von HPV-Assoziation sowie EBV-Assoziation zu untersuchen. Hierbei wurden in Paraffin konservierte Tumorproben von primären Nasopharynxkarzinomen von 62 Patienten aus den Jahren 1985 bis 2011, auf Vorhandensein von EBV und Hochrisiko-HPV untersucht. Die EBV-positiven Patienten hatten eine signifikant verbesserte lokoregionale Kontrolle und Gesamtüberleben im Vergleich zu denen mit HPV-assoziierten Tumoren. Eine HPV und EBV-Coexpression wurde nicht nachgewiesen [8].

Eine Studie, die Proben von Nasopharynxkarzinom chinesischer Herkunft mit Proben aus Kalifornien verglichen hat, kam zu dem Ergebnis, dass eine EBV-Assoziation bei über 90 % der Proben aus beiden geographischen Gebieten besteht. Hinsichtlich der HPV-Assoziation fanden sich keine positiven Proben in China; in Amerika hingegen waren weniger als 5 % der Proben HPV positiv (Nachweis von HPV-DNA). Auch hier wurde keine EBV- und HPV-Coexpression nachgewiesen [9]. Als wichtiger Umweltfaktor wird in Südchina der weit verbreitete Verzehr von gesalzenem Fisch angesehen. Dimethylnitrosamin, ein Karzinogen, das in gesalzenem Fisch vorkommt, induziert im Tierversuch reproduzierbar Karzinome in den oberen Atemwegen. Zu den möglichen umweltbedingten Risikofaktoren, die mit Nasopharynxkarzinomen in Verbindung gebracht wurden, gehören darüber hinaus der Alkoholabusus sowie die Exposition gegenüber Staub, Rauch, Formaldehyd und Zigarettenrauch. Vitaminarme Ernährung mit Mangel an Obst und Gemüse wird ebenfalls als Risikofaktor gewertet [2, 10].

Ein weiterer regionaler Inzidenzgipfel besteht bei den Inuit, der ursprünglichen Bevölkerung Alaskas und Grönlands (15-20 Fälle pro 100000 Einwohner). Diese ethnische Gruppe ernährt sich vorwiegend von konserviertem Fisch und verzehrt wenig vitaminreiche Kost. Auch ein überdurchschnittlicher Alkoholkonsum ist bekannt [11].

Die Bedeutung dieser Faktoren wird durch den Befund bestätigt, dass Veränderung der Lebensgewohnheiten auch eine Veränderung der Inzidenz des Nasopharynxkarzinoms nach sich gezogen hat. So zeigte eine epidemiologische Studie aus Hongkong, dass die altersstandardisierte Inzidenzrate zwischen 1980 und 1999 um 30% sank; der gleiche Trend wurde auch in Taiwan beobachtet. Es liegt nahe, dass die Modernisierung der Lebensstile der Menschen in diesen Gebieten mit

deutlichem wirtschaftlichem Aufschwung, mit insgesamt ausgewogener Ernährung zu diesem Wandel beigetragen hat [12].

### 1.1.3 Muster der Tumorausbreitung

Das Nasopharynxkarzinom ist insbesondere deshalb ein klinisch aggressiver Tumor, weil es durch die Nähe zu zahlreichen Nervendurchtrittsstellen der Schädelbasis durch Nervendestruktion bedingte Ausfallerscheinungen hervorruft und damit gleichzeitig vorhandene Pfade für eine Ausbreitung des Tumors nach intracerebral vorliegen. Chan et al. analysierten die Befallsmuster und die anatomische Ausbreitung des Nasopharynxkarzinoms anhand von 308 MRT Untersuchungen von Patienten [13]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

#### Lokale Ausbreitung des Nasopharynxkarzinoms

Richtung der Ausbreitung	Betroffene anatomische Strukturen	Häufigkeit (%)
Anterior	Nasenhaupthöhle	87
	Nasenseptum	3
	Orbita/Fissura orbitalis	4
	Oberkieferknochen	4
Antero-Lateral	Pterygoide Platte Pterygomaxilläre Fissur Fossa pterygopalatina	27
Lateral	Parapharyngealer Bereich mit Durchtritt der Carotiden	68
	Mm. pterygoidei	48
	Fossa infratemporalis	9
Posterior	Prävertebrale Muskeln	19
	Clivus	41
Superior	Sinus sphenoidalis, foramen rotundum, foramen ovale	38
	Felsenbein, fissura petrooccipitalis	19

	Foramen jugulare, canalis hypoglossus	4
	Fossa hypophysialis, Hypophyse	3
	Sinus cavernosus	16
	Cerebrum, Meningen	4
	Sinus ethmoidalis	6
Inferior	Wand des Oropharynx / Weicher Gaumen	21
	Hypopharynx	2

Tabelle 1: Lokale Ausbreitung des Nasopharynxkarzinoms  
modifiziert nach:  
Nasopharyngeal Carcinoma Pathology and genetics. Head and neck tumors [13].

### **Tumorinvasion nach ventral**

Nach vorne infiltriert der Tumor die Nasenhöhle. Die Invasion der lateralen Wand der Nasenhöhle kann zur Beteiligung und Destruktion der Flügelfortsätze des Keilbeins führen. Jenseits dieser Strukturen tritt eine Invasion der Siebbeinzellen und beider Kieferhöhlen ein. Bei weiter fortschreitender Krankheit tritt auch eine Infiltration der Orbitae auf.

### **Kraniale sowie dorsale Invasion**

Nach kranial können Tumore direkt in die Schädelbasis, in die Keilbeinhöhle und in den Clivus infiltrieren. Durch das Foramen lacerum kann der Tumor in den Sinus cavernosus und die mittlere Schädelgrube eindringen und in die Hirnnerven II bis VI infiltrieren. Das Foramen ovale ermöglicht die Ausbreitung des Tumors in die mittlere Schädelgrube, das Felsenbein und den Sinus cavernosus. Nach dorsal wird eine Invasion der prävertebralen Muskulatur beobachtet.

### **Invasion nach kaudal**

Eine Ausdehnung unterhalb des Oropharynx ist mit Beteiligung der Tonsillen und der lateralen und posterioren Oropharynxwände verbunden. Bei fortgeschrittener Erkrankung tritt eine Invasion des ersten Halswirbels nach posterior und inferior auf; eine direkte Invasion des weichen Gaumens hingegen ist ungewöhnlich.

### **Invasion nach lateral**

Die laterale Ausbreitung erfolgt bereits in frühen Stadien. Hier kommt es zu einer Beteiligung des lateralen Parapharyngealraumes und der Invasion des M. levator und M. tensor veli palatini. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann eine Invasion der Pterygoidmuskulatur auftreten. Ein Wachstum des Primärtumors „per continuitatem“ oder laterale retropharyngeale Lymphknotenmetastasen im Parapharyngealraum können zu einer Infiltration oder Kompression der Hirnnerven IX bis XII führen. Weiterhin kann eine direkte Invasion oder Kompression der A. carotis interna auftreten; zudem kann der Tumor durch die Eustachi'sche Röhre hindurch direkt in das Mittelohr eindringen.

### **Lymphogene Metastasierung**

Die Schleimhaut des Nasopharynx enthält ein ausgedehntes Netzwerk von Lymphkapillaren, das eine häufige Beteiligung regionaler Halslymphknoten bedingt. Bildgebende Untersuchungen mit Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissions - Tomographie (PET) zeigen, dass der Befall von Lymphknoten der ipsilateralen Halsseite bei Erstdiagnose zwischen 65% und 90% liegt, ein kontralateraler Befall liegt in ca. 50 % der Fälle vor. Der Lymphknoten Level II ist die am häufigsten involvierte Lymphknotenstation. Die lymphogene Metastasierung folgt in der Regel einem geordneten Muster; Level überspringende Metastasen (= „Skip-Metastasierung“) treten nur in 7,9% der Fälle auf [14].

Dies hat zu einer elektiven Lymphknotenbestrahlung geführt, mit dem Ziel der Schonung des unteren Halsabschnittes zur Reduktion der radiogenen Toxizität.

Seltener kann sich jedoch eine weitere metastatische Ausbreitung auch zu den mittleren sowie unteren jugulären (Level III und IV) und posterioren zervikalen und supraklavikulären Lymphknoten entwickeln (Level V), s. hierzu Abbildung 3. Noch seltener können submentale (entsprechend Level IA) und okzipitale Lymphknoten befallen sein. Selbst mediastinale und gelegentlich auch axilläre Lymphknoten können im Zusammenhang mit einem supraklavikulären Lymphknotenbefall beteiligt sein.

### **Hämatogene Metastasierung**

Fernmetastasen sind bei Erstdiagnose in 3% bis 6% der Fälle vorhanden und können in 18% bis 50% der Fälle während des Krankheitsverlaufs auftreten. Die Rate der Fernmetastasen ist bei Patienten mit fortgeschrittenen Halslymphknoten-



Metastasen am höchsten, vor allem bei Beteiligung der unteren Anteile des Lymphabflußgebietes des Halses [15].

Unter den Fernmetastasen sind ossäre Metastasen am häufigsten, gefolgt von Lungen- und Lebermetastasen. Hirn- und Hautmetastasen treten selten auf.

### Befallswahrscheinlichkeit der Hals - Lymphknoten Level

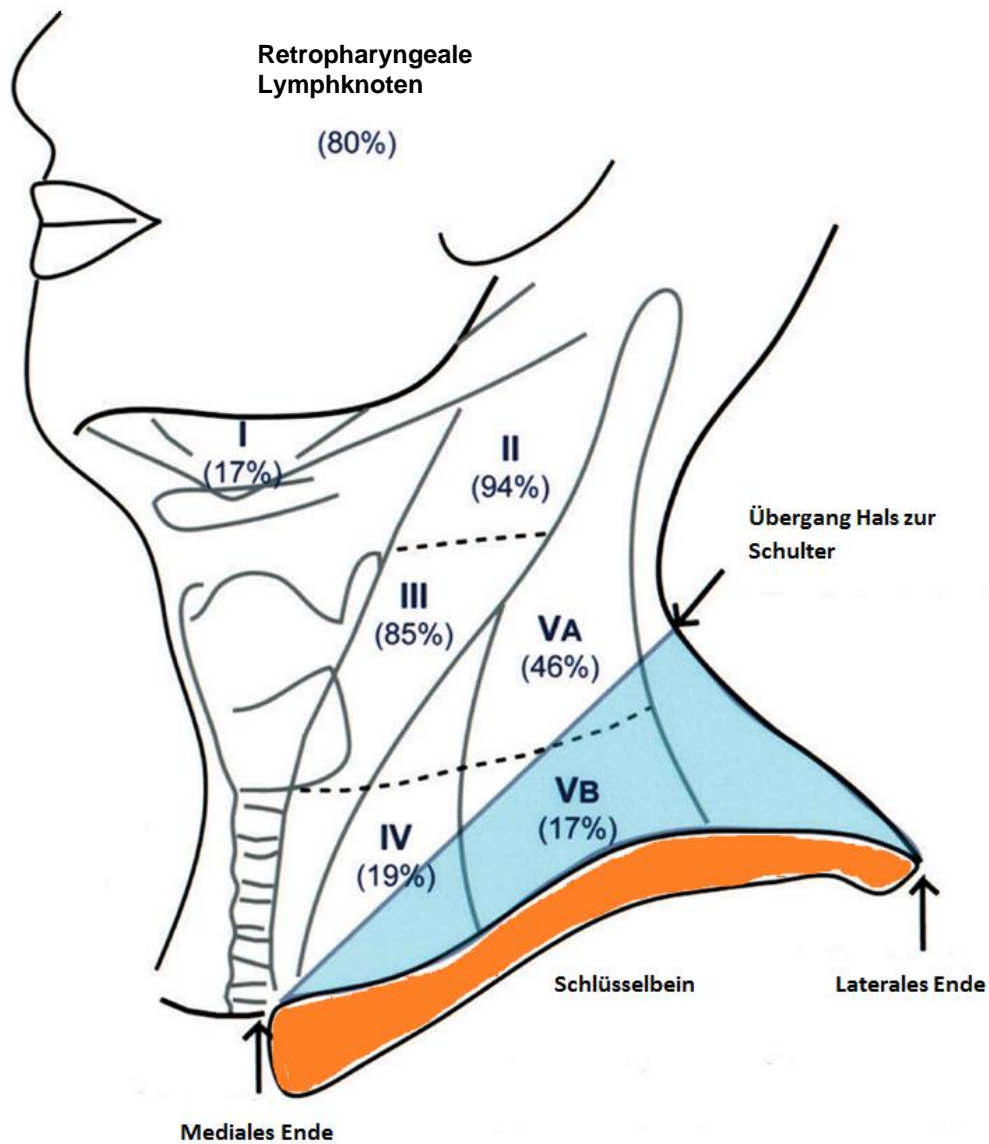


Abbildung 3: Befallswahrscheinlichkeit der Hals - Lymphknoten Level

Quelle: modifiziert nach: Perez and Brady's Principles and practice of Radiation Oncology, sixth edition Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins

### 1.1.4 Makroskopie

Prominente, exophytische Raumforderung der Nasopharynxschleimhaut:

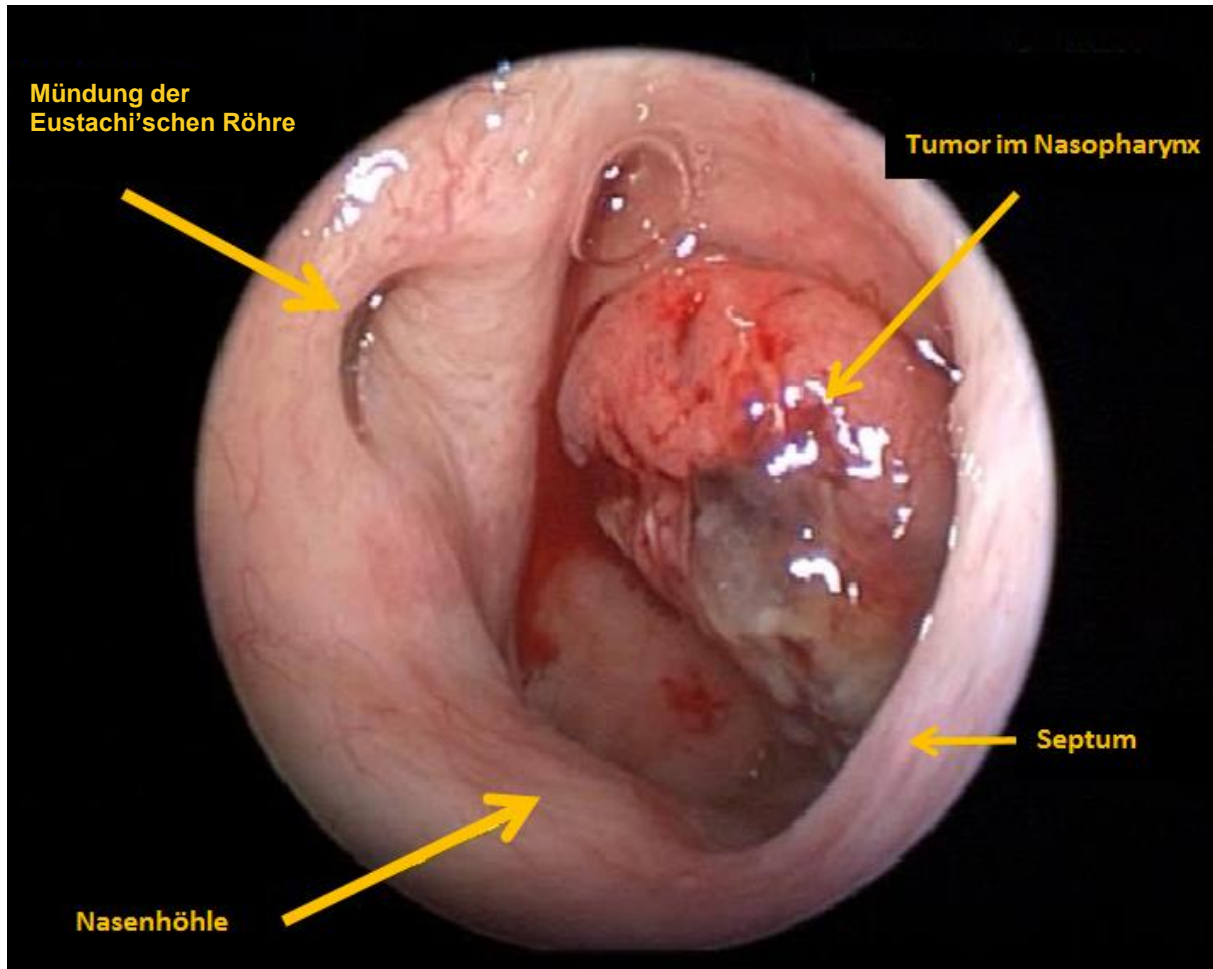


Abbildung 4: Endoluminale Photographie eines Nasopharynxkarzinoms mit anatomischen Landmarken  
modifiziert aus  
OTOLARYNGOLOGY - HEAD & NECK SURGERY  
Memorial Hermann Professional Building  
Houston, Texas 77043

### 1.1.5 Histologie

Die überwiegende Mehrheit der malignen Nasopharyngealtumoren sind Plattenepithelkarzinome (80% bis 99%). Ebenfalls in einer gewissen Häufigkeit werden Lymphome beobachtet (etwa 5%). Der Rest der Tumoren dieser anatomischen Region umfasst eine Reihe anderer, seltener maligne Tumoren wie Adenokarzinome, Plasmazytome, Melanome und auch Sarkome. In Bezug auf das nasopharyngeale Karzinom umfasst die aktuelle, im Jahr 2005 veröffentlichte WHO-Klassifikation drei Haupttypen (Abb.5). Das verhornende Plattenepithelkarzinom zeichnet sich durch Keratinperlen oder intrazelluläres Keratin aus. Das nicht - verhornende Plattenepithelkarzinom ist durch die vollständige Abwesenheit von

Keratinbildung gekennzeichnet und wird weiter unterteilt in differenzierte und undifferenzierte Subtypen. Der dritte Typ wird als basaloides Plattenepithelkarzinom beschrieben und besteht aus dicht gepackten kleinen Tumorzellen, die zusammen mit fokalen neoplastisch-plattenepithelialen Komponenten ein lobuläres Muster bilden. Dieser Typus ist mit einer Häufigkeit von <math><0,2\%</math> sehr selten.

Die histologische Unterscheidung zwischen diesen drei Typen ist „fließend“. Läsionen können Zwischenmerkmale aufweisen, und einige können sog. Mischformen darstellen. Das klassische Lymphoepitheliom, auch lymphoepitheliales Karzinom oder Schmincke-Tumor genannt, wird als eine morphologische Variante eines undifferenzierten Karzinoms angesehen, in der zahlreiche Lymphozyten mit den Tumorzellen vermischt sind. Die relativen Häufigkeiten dieser histologischen Subtypen gemäß Who-Klassifikation sind von der geographischen bzw ethnischen Herkunft der Patienten abhängig. So schwankt die Häufigkeit nicht - verhornender Karzinome zwischen 99% in Hongkong und 75% in den Vereinigten Staaten.

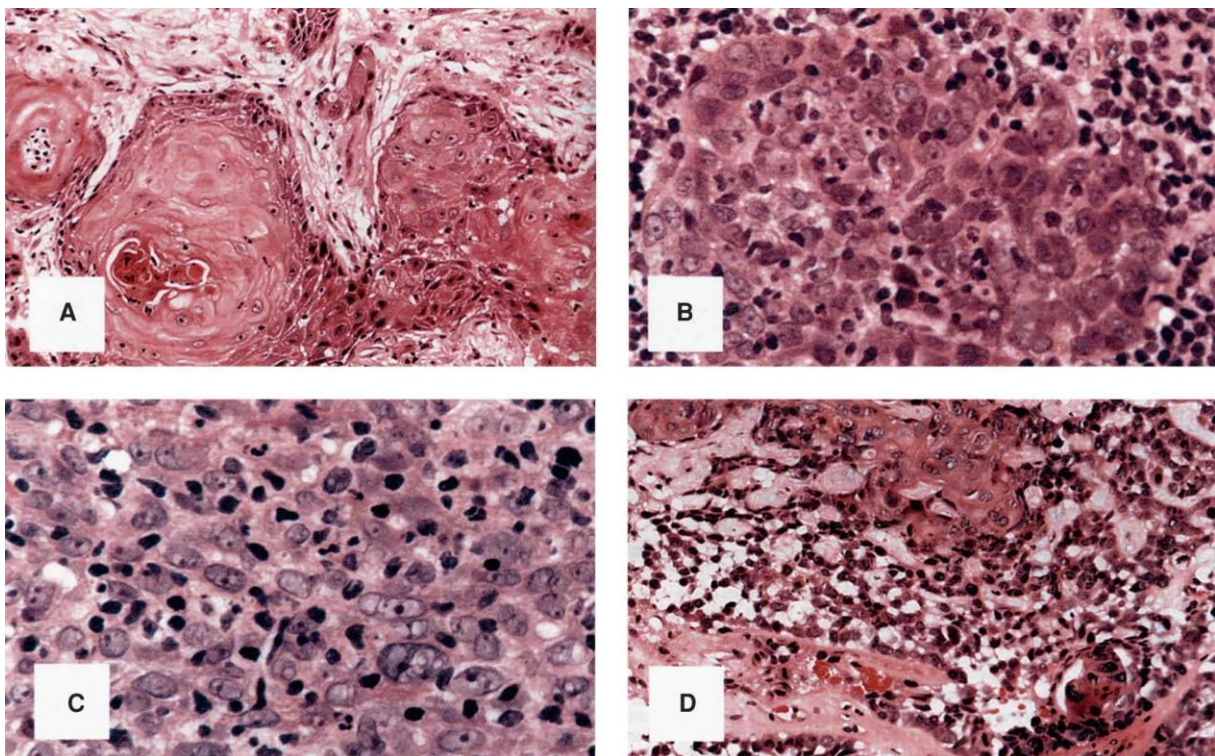


Abbildung 5: Histologische Typen des Nasopharynxkarzinoms

- A: verhornendes Plattenepithelkarzinom
- B: nicht - verhornendes, differenziertes Plattenepithelkarzinom
- C: nicht - verhornendes, undifferenziertes Plattenepithelkarzinom
- D: Basaloides Plattenepithelkarzinom

Quelle: Perez and Brady's Principles and practice of Radiation Oncology, sixth edition

## **1.2 Klinische Symptome**

Der Nasopharynx gilt als ein symptomloses (=“stummes“) anatomisches Gebiet, weil ein hier befindlicher Tumor zunächst unauffällig bleibt, bis er durch ausgedehntes Wachstum und zervikale Lymphknotenmetastasierung auf sich aufmerksam macht. Dies ist für die Patienten in doppelter Hinsicht problematisch. Einerseits sucht der Patient selbst relativ spät den Arzt auf, andererseits wird leider häufig aufgrund der Seltenheit der Erkrankung auch vom Arzt zunächst eine andere Diagnose vermutet (meistens entzündlicher Genese) und keine zielführende Diagnostik und Therapie eingeleitet.

Wenn der Tumor schließlich Symptome hervorruft, so handelt es sich dabei in absteigender Häufigkeit meist um die folgenden:

1. Tumoröse Schwellung im oberen Halsbereich durch Lymphknotenmetastasen.
2. Tumormasse im Nasopharynx (Epistaxis, nasale Obstruktion und Sekretion);
3. Schädelbasis-Erosion und Lähmung der Hirnnerven V und VI (Kopfschmerzen, Doppelbilder, Gesichtsschmerzen und Taubheit).

## **1.3 Diagnose und Staging**

Die Sicherung der Diagnose des Nasopharynxkarzinoms erfolgt durch Biopsie des Primärtumors. Oft ist der Tumor submukös gelegen und somit nicht sichtbar. Bei Verdacht auf einen solchen Primärtumor werden randomisierte Biopsien der am häufigsten betroffenen Lokalisationen durchgeführt, also der Rosenmüller'schen Gruben, der lateralen Wände und der oberen hinteren Wand des Nasopharynx.

Die Methode der Wahl zum Nachweis von Halslymphknotenmetastasen ist die Feinnadelaspiration. Dies kann vor der Biopsie des Nasopharynx erfolgen, wenn im Nasopharynx kein Primärtumor makroskopisch identifiziert werden kann. Aus diesen Gründen werden Nasopharynxkarzinome bei fehlendem Nachweis eines Primarius und vorhandenen zervikalen Lymphknotenmetastasen nicht selten zumindest initial als CUP (cancer of unknown primary) gewertet.

CT und MRT des Kopfes und Halses sind notwendig zur Beurteilung der Tumordinvasion in die Schädelbasis sowie zur Darstellung eines etwaigen retropharyngealen und zervikalen Lymphknotenbefalls. Die MRT - Untersuchung ist hierbei die bevorzugte Technik, da diese Untersuchung der CT einerseits bei der Beurteilung von Weichteilen überlegen ist und andererseits nicht so empfindlich für metallische Störsignale in Form von Zahnartefakten (Plomben) ist. Idealerweise würde auch eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET CT) durchgeführt, die bei

der Beurteilung des Primärtumors sehr hilfreich ist, insbesondere bei der Beurteilung der knöchernen Destruktion sowie allgemein zur Definition des Bestrahlungsvolumens durch die hier gewonnene zusätzliche Information bezüglich des Tumorstoffwechsels.

Die Suche nach Fernmetastasen wird für Patienten mit fortgeschrittener lokoregionaler Tumorerkrankung (z. B. N3-Stadium) oder bei klinischem Verdacht durchgeführt. Die PET CT ist auch bezüglich der letztgenannten Fragestellung aktuell das Mittel der Wahl, allerdings ist hierbei in der Praxis oft der Kostenfaktor und die damit verbundene langwierige Zulassung der Krankenkassen hierzulande limitierend; alternativ kann eine Knochenszintigraphie sowie eine CT Thorax/Abdomen - Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt werden, allerdings mit deutlich unterlegener Sensitivität [16].

Aus heutiger Sicht sollte generell eine MRT + PET- CT gefordert werden, hierbei zeigt sich einer PET CT dem MRT überlegen in der Bestimmung des N-Stadiums [17], wobei die MRT die höchste Genauigkeit bezüglich der Darstellung des Primarius bietet [18, 19].



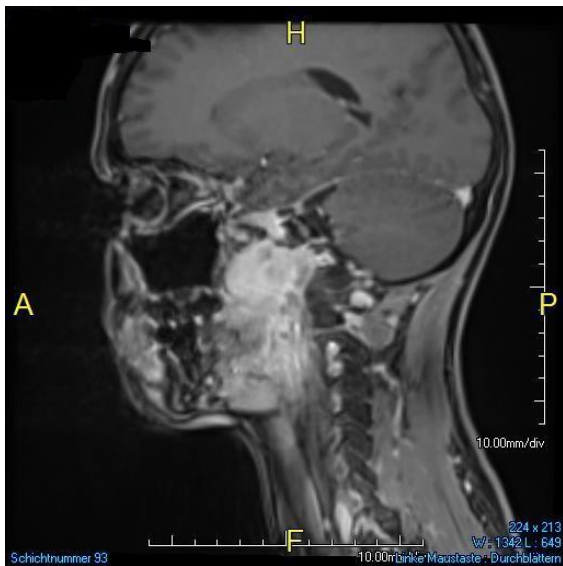
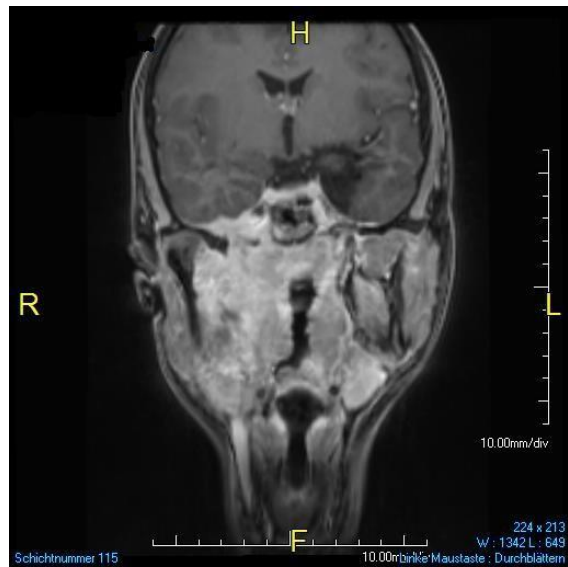
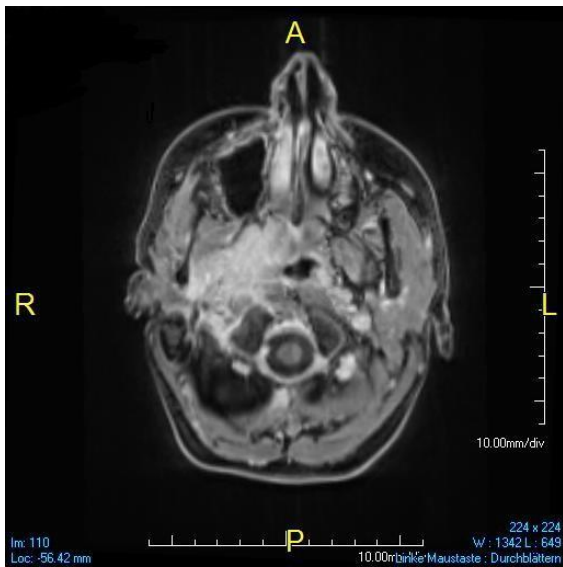


Abbildung 6: T1 gewichtete MRT – Darstellung eines fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms in axialer, koronarer und sagittaler Ebene. (21 jährige Frau)  
 Quelle: Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz

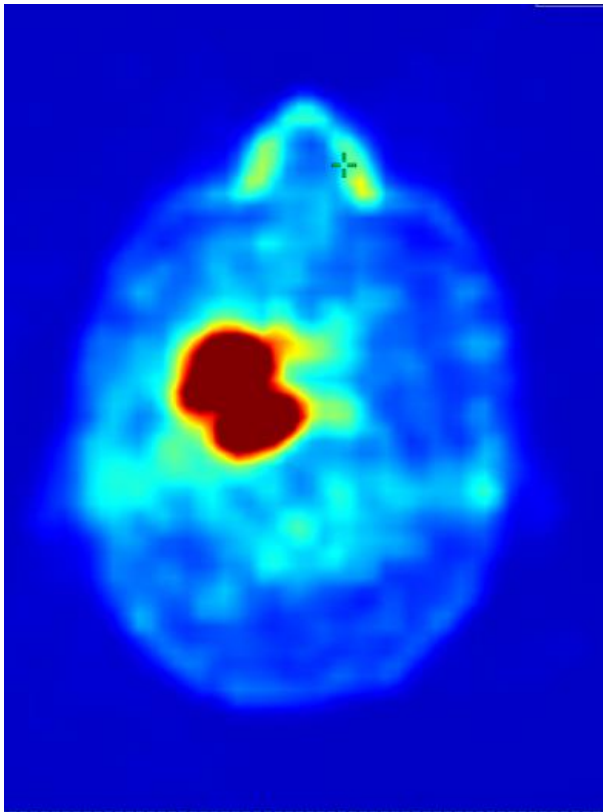


Abbildung 7: PET Darstellung eines fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms, T4 Situation, 21 jährige Frau  
Quelle: Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz

Zum Staging wird derzeit die aktuelle AJCC-Klassifikation aus dem Jahr 2017 angewendet, zur besseren Vergleichbarkeit der Patienten mit teilweise Erstdiagnose in den 80er Jahren wurde im Rahmen dieser Studie anhand verfügbaren diagnostischen Materials (Bildgebung, Histologie, Befunde von Panendoskopie, etc) die TNM – Situation hieran angepasst [20]. Hierbei ist hervorzuheben, dass das T2 Stadium in dieser Klassifikation neu definiert wurde: der Befall von Weichgewebe der musculus pterygoideus medialis oder lateralis gilt nun als T2 Stadium („Downstaging“ von T4 Stadium in der AJCC Klassifikation 2010).

T-Status	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor auf Nasopharynx begrenzt, oder Ausbreitung bis in den Oropharynx und/ oder Nasenhöhle ohne parapharyngeale Ausbreitung
T2	Ausbreitung in den parapharyngealen Raum u/o Infiltration mediales Pterygoid, laterales Pterygoid, u/o prävertebrale Muskeln
T3	Ausbreitung in knöcherne Schädelbasis, Halswirbel, pterygoid u/o NNH
T4	Ausbreitung nach intracranial u/ Beteiligung Hirnnerven, Hypopharynx, Orbita, Glandula parotis u/o Infiltration lateral des M. pterygoideus lateralis
N-Status	
Nx	Lymphknotenstatus kann nicht beurteilt werden
N0	Kein Lymphknotenbefall nachweisbar
N1	Unilaterale Metastase(n) in Hals LK u/o unilateral oder bilat. Metastase(n) in retropharyngealen LKs < 6cm, kranial der kaudalen Grenze des Ringknorpels
N2	Bilaterale Metastase(n) Hals LK < 6 cm, kranial der kaudalen Grenze des Ringknorpels
N3	Lymphknotenmetastasen > 6cm und/oder kaudal der caudalen Grenze des Ringknorpels
M-Status	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM Klassifikation des Nasopharynxkarzinoms

Quelle: AJCC/UICC Tumorklassifikation Nasopharynxkarzinom, 8. Ausgabe 2017



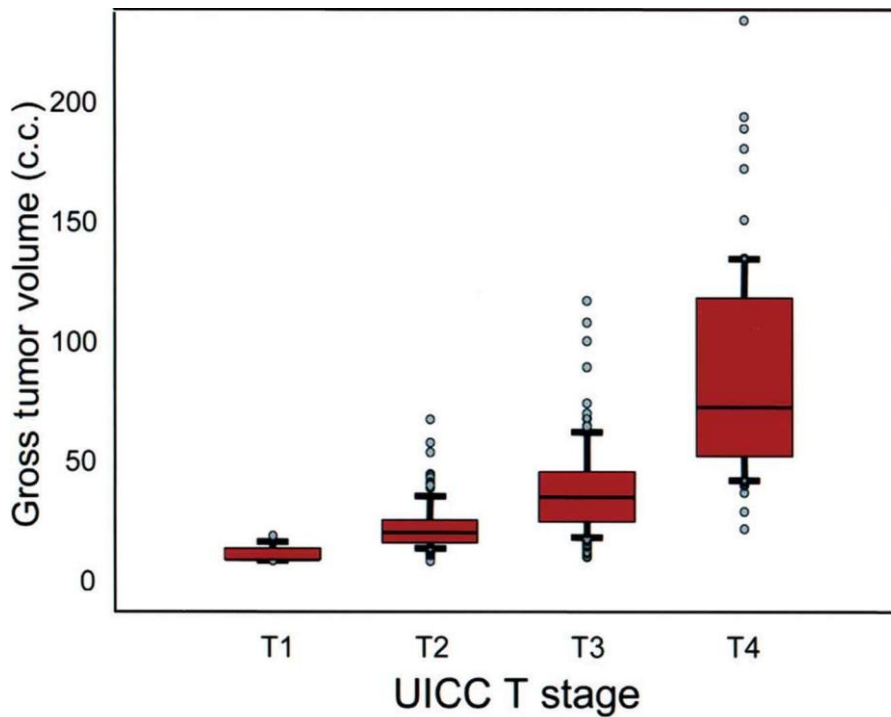
## 1.4 Prognostische Faktoren

Das TNM -Staging ist der wichtigste prognostische Faktor. Im Allgemeinen ist die fortgeschrittene T-Kategorie mit schlechterer lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben assoziiert; fortgeschrittene N-Kategorie prognostiziert ein erhöhtes Risiko von Fernmetastasen und somit schlechteres Überleben. Das Vorliegen von Fernmetastasen (M1) bei der Erstvorstellung zeigt grundsätzlich eine schlechtere Prognose an, und die Therapie ist, mit Ausnahme ambitionierter, individueller Konzepte mit kurativen Anspruch bei Oligometastasierung, oft nur noch in palliativer Intention möglich.

Die Assoziation von Knochenarrosion, Hirnnervenparese und Befall der unteren Halslymphknoten mit insgesamt schlechterem Überleben findet internationalen Konsens [21-24].

Die prognostische Bedeutung der parapharyngealen Ausbreitung ist jedoch kontrovers diskutiert worden [24-26].

Ein weiterer prognostischer Faktor ist das Volumen des Primärtumors. Obwohl es in hohem Maße mit dem T-Stadium korreliert, besteht innerhalb des gleichen T-Stadiums eine erhebliche Variabilität des Tumolvolumens, und es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass das Tumolvolumen als unabhängiger signifikanter Faktor die Prognose besser vorhersagen kann als die T-Kategorie, wie von AJCC / UICC spezifiziert [27-29].



### GTV\_P

Median	2.7cc	13.2cc	28.1cc	65.5cc
Range	2-12	2-60	3-110	15-219

Abbildung 8: Korrelation zwischen T-Status und volumetrischer Messung des Primärtumors

Quelle: International Journal of Radiation oncology Biology Physics 2004

Die meisten Studien ergaben signifikant bessere Prognosen für Frauen und jüngere Patienten [23, 30-32].

Die Histologie ist zwar umstritten als unabhängiger prognostischer Faktor [32]; manche Autoren stellen jedoch nicht verhornende und undifferenzierte Karzinome (früher bekannt als lymphoepitheliale Karzinome) als strahlenempfindlicher dar mit besserer Prognose als verhornende Plattenepithelkarzinome [33, 34].

## 1.5 Therapie

Aufgrund der schlecht zugänglichen anatomischen Lage mit Nähe zu kritischen Strukturen ist eine operative Resektion mit der Gewährleistung ausreichend großer tumorfreier Resektionsränder prinzipiell mit einer inakzeptablen Verstümmelung assoziiert.

Ein primärer chirurgischer Eingriff ist daher heutzutage nicht indiziert, ausgewählte Patienten in frühen Tumorstadien können hierfür eine Ausnahme sein.

Chirurgische Eingriffe werden jedoch für die Biopsie zur histologischen Sicherung eingesetzt. Anwendung findet eine Operation gelegentlich als Salvage - Therapie bei

nach Radiochemotherapie persistierendem oder rezidivierendem Tumor; die Indikation hierzu ist jedoch individuell zu stellen.

Die primäre Behandlung fällt seit Jahrzehnten der alleinigen Strahlentherapie und seit einigen Jahren der kombinierten Radiochemotherapie zu.

Die Therapie variiert mit dem Krankheitsstadium (s. Tabelle 3):

Stadium I	T1	N0	M0	alleinige Strahlentherapie
Stadium IIA	T2	N0	M0	Radiochemotherapie
Stadium IIB	T1-2	N1	M0	Radiochemotherapie
Stadium III	T1-2	N2	M0	Radiochemotherapie
Stadium IVA	T4	N0-2	M0	Radiochemotherapie
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0	Radiochemotherapie
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1	Radiochemotherapie

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Nasopharynxkarzinoms

Quelle: AJCC/UICC Tumorklassifikation Nasopharynxkarzinom, 8. Ausgabe 2017

Im Stadium I wird mit alleiniger Strahlentherapie behandelt.

Stadium II, III, IV werden mit simultaner Radiochemotherapie therapiert, in der radioonkologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz typischerweise in Intensitätsmodulierter Bestrahlungstechnik (IMRT= Intensity modulated radiation therapy).

Für die Planung sollte der Patient in Rückenlage mit gestreckten Kopf gelagert werden. Die Spitze der Uvula und die Basis des Hinterkopfes sollten sich in einer parallelen Ebene zur Strahlachse befinden. Der Kopf des Patienten sowie beide Schultern werden mit thermoplastischem Material in Form einer kombinierten Kopf- und Schultermaske fixiert.

Obwohl das Nasopharynxkarzinom ein strahlungsempfindlicher Tumor ist, erfordert dessen Sterilisation eine erhebliche Dosis.

Im Allgemeinen wird für das Nasopharynxkarzinom eine Gesamtdosis von etwa 70 Gy über 7 Wochen am Primärtumor empfohlen, sowie 50 bis 60 Gy für die elektive Behandlung potenzieller Risikostellen. Während in früheren Zeiten der 2D - Bestrahlung das elektive Gebiet in einem zusammengefasst wurde (2 stufiges Dosiskonzept), hat sich mit der Etablierung der IMRT Technik zwischen „low-risk“

Volumen und dem „high-risk“ Primärtumorvolumen mit makroskopischen Befall ein „intermediate risk“ Volumen in der Bestrahlungsplanung etabliert.

Eine Fraktionsdosis von 2 Gy sollte hierbei nicht überschritten werden, da hierbei das Risiko der radiogenen Temporallappennekrose sowie von Taubheit durch radiogene Schädigung der Cochleae in nicht vertretbarem Ausmass steigt [35-37].

Der Lymphknotenstatus entscheidet über die notwendige Dosis am Lymphabflussgebiet: Morphologisch nicht betroffene Risiko - Lymphknotengebiete werden mit 50,4-56,0 Gy bestrahlt. Morphologisch betroffene Lymphabflussgebiete werden mit 63,0-70,0 Gy bestrahlt, wobei der betroffene Lymphknoten 70 Gy erhält, während das Lymphknotenlevel, sowie unmittelbar angrenzende Lymphknotenlevel 63 Gy erhalten [38].

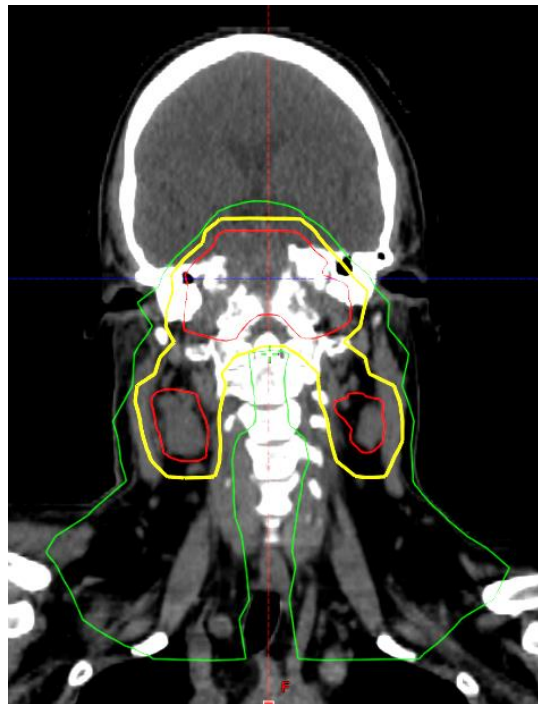
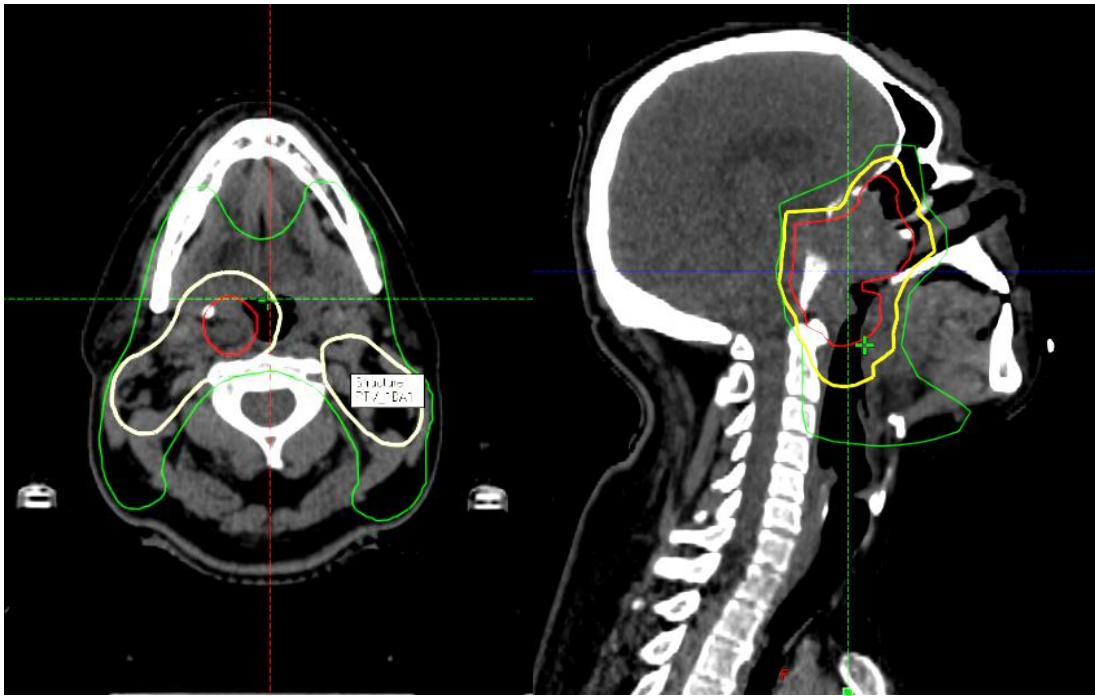
### **Zielvolumen**

Das „GTV“ (= gross tumor volume, in entsprechender Bildgebung sichtbarer Tumor) umfasst den nasopharyngealen Primärtumor sowie alle makroskopisch befallenen Lymphknoten, soweit dies aus der körperlichen Untersuchung und aus bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET-CT, Lymphknoten-Sonographie) ersichtlich ist. Hierzu werden die oben genannten bildgebenden Verfahren einer Bildregistrierung mit dem Planungs-CT zugeführt. Dieser Schritt ist beim Nasopharynxkarzinom besonders kritisch, da aufgrund der kraniokaudalen Länge der Ausdehnung des Zielvolumens häufig mehrere Einzelregistrierungen erforderlich sind. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die entsprechende Bildgebung nicht in Therapielagerung durchgeführt wurde, weil dann auch kleine Lagevariationen der Halswirbelsäule und anderer Strukturen eine genaue Registrierung unmöglich machen. Wenn verfügbar sollte die PET-CT mit Maske in Bestrahlungsposition durchgeführt werden. Eine elastische Registrierung von Bilddatensätzen kann hilfreich sein, ist jedoch häufig mit geometrischen Verzerrungen verbunden, die bei der Definition von Zielvolumina unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Eine prophylaktische Halsbestrahlung wird in der Regel selbst bei N0-Patienten aufgrund der hohen Inzidenz eines okkulten Halslymphknotenbefalls empfohlen [15].

Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasst das GTV mit einem weiteren „Saum“, in dem mikroskopische Ausdehnung und somit potentielle Ausbreitung vermutet wird.

Das Planungszielvolumen (PTV) ist als CTV mit einer zusätzlichen Lagerungsunsicherheit für alle CTV definiert.



**PTV 70 Gy** = “high risk”

**PTV 63 Gy** = “intermediate risk”

**PTV 56 Gy** = “low risk”

Abbildung 9: Integrierte Konturen für high - risk, intermediate risk und low risk Bestrahlungsvolumina in axialer, sagittaler und koronarer Darstellung

Quelle: Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz

### **Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)**

Die IMRT hat mittlerweile die konventionelle Strahlentherapie bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms in einer zunehmenden Anzahl von Institutionen auf der ganzen Welt verdrängt. Die Intensität der Strahlungsbündel kann hierbei moduliert werden, um dem Tumor eine hohe Dosis mit einem steilen Dosisabfall am Rand zuzuführen. Die IMRT erlaubt es, konkave Zielvolumina zu behandeln. Somit kann

die Dosis in den benachbarten Normalgeweben deutlich reduziert werden [27, 29-32]. (s. Abbildung 6)

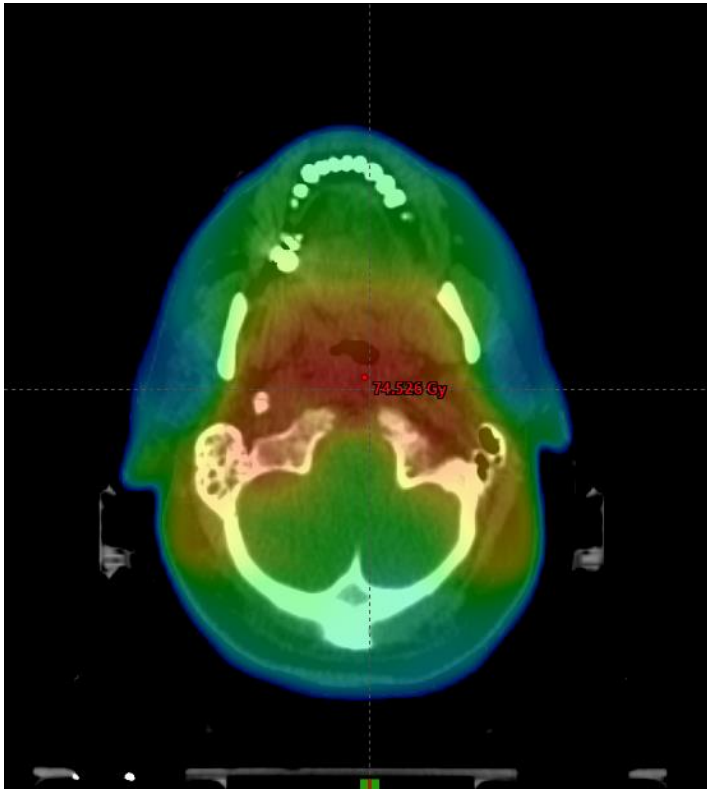


Abbildung 10: Schonung der Parotiden in IMRT - Technik ("Color-wash" Darstellung der Dosis)

Quelle: Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz

Diese erhebliche Reduzierung der Hochdosis im Normalgewebe außerhalb des Zielvolumens kann jedoch zu einer Zunahme des Risikos für die Entstehung von Sekundärmalignomen führen, denn durch die erhöhte Anzahl an Monitoreinheiten sowie deutlich mehr Einstrahlrichtungen im Vergleich zur konventionellen Technik vergrößert sich das durch Niedrigdosis belastete Volumen im Patienten.

### **Simultane Radiochemotherapie**

Die konkomitante Radiochemotherapie ist bei der kurativ intendierten Therapie des Nasopharynxkarzinoms Standard. Verschiedene Institutionen empfehlen unterschiedliche Schemata hierzu: das am häufigsten verwendete Schema in der Universitätsmedizin Mainz besteht aktuell in der Gabe von Cisplatin 40 mg/Quadratmeter Körperoberfläche wöchentlich (mindestens 5 Gaben) [39].

## **Re-Bestrahlung bei Rezidiv**

Bezüglich einer Re-Bestrahlung bei Rezidiv der Erkrankung ist zu unterscheiden zwischen einer In-Field-Rezidiv-Situation sowie einer Out-field – Rezidiv-Situation. Im Falle einer In-Field Rezidivsituation ist sorgsam zu prüfen, in welchem der drei unterschiedlichen Dosisgebiete das Rezidiv liegt. Sollte das Rezidiv im Bereich des 70 Gray Feldes liegen, ist eine Re-Bestrahlung in den allermeisten Fällen aufgrund erheblicher potentieller Strahlenschädigung des vorbelasteten Normalgewebes nicht durchführbar. Rezidive in niedrigeren Dosisgebieten außerhalb des 70 Gray Feldes werden in Einzelfällen einer Re-Bestrahlung zugeführt, hierbei spielen stereotaktische Techniken sowie die Möglichkeit der Erzeugung eines steilen Dosisgradienten hin zu Risikostrukturen (Hirnstamm, Chiasma, Netzhaut, Nn. optici, Rückenmark, etc.) bei Anwendung von Protonentherapie eine Rolle.

## **1.6 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Patienten, die ein Nasopharynxkarzinom nach Radiochemotherapie überleben, haben oft eine eingeschränkte Lebensqualität [40]. Zusätzlich zu den sogenannten akuten Nebenwirkungen (Radiomukositis und damit einhergehende Schluckstörung mit häufig erheblichem Gewichtsverlust, Geschmacksverlust), leiden viele Patienten unter Spätfolgen aufgrund der radiogenen Empfindlichkeit von Nachbarstrukturen des Nasopharynx sowie der bestrahlten zervikalen Lymphknoten. Weiterhin führt die Kombination von Strahlentherapie mit Chemotherapie zu weiteren systemischen Nebenwirkungen wie Hörverlust bis hin zur Taubheit unter cisplatinbasierter Chemotherapie [41]. Die häufigste beobachtete Spätnebenwirkung einer Strahlentherapie in diesem Bereich ist eine Mundtrockenheit durch die strahlenbedingte Schädigung der Ohrspeicheldrüsen. Andere seltene Nebenwirkungen sind endokrinologische Störungen der Hypophyse (mannigfaltige Störungen sind möglich, Wuchsstörungen bei Jugendlichen durch Störungen des Wachstumshormon - Haushaltes, Störungen des luteinisierenden Hormons oder follikelstimulierendes Hormon mit sexueller Dysfunktion, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) mit Dysfunktion der Nebennierenhormonachse, Thyroideastimulierendes Hormon (TSH) mit Störung der Schilddrüsenfunktion) Weiterhin treten sehr selten eine chronische Entzündung des Mittelohres sowie des äußeren Ohres, Tinnitus, Trismus, Fibrose der Halsweichteile, Schluckstörungen, Temporallappennekrose, bis hin zu Lähmungen von Hirnnerven (äußerst selten) und

strahlenbedingter Stenose der Carotiden bis hin zum extrem seltenen “Carotid blow out syndrome” mit meist tödlicher arterieller Blutung auf [42-45].

Diese extremen Nebenwirkungen / Spätfolgen sind in der (alten) Literatur beschrieben, allerdings sind sie heutzutage durch schonende IMRT Bestrahlungstechnik in der Praxis nicht mehr zu erwarten.



## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 50 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 1986 bis 2018 in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsmedizin Mainz mit der Diagnose Nasopharynxkarzinom primär bestrahlt wurden. Zentral war hierbei die Frage, ob eine Dosisreduktion im „low risk“ Bestrahlungsvolumen (elektiver Lymphabfluss) auf < 54 Gy mit dem Ziel der Verminderung der radiogenen Nebenwirkungen im Hinblick auf das Überleben vertretbar ist. Univariate Analysen des Gesamtüberlebens wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und log-rank Statistiken durchgeführt.

### **2.2 Einschlusskriterien**

Alle Patienten dieser Studie wiesen folgende Kriterien auf:

Der Patient war an einem Nasopharynxkarzinom erkrankt und wurde an diesem Tumor mittels Bestrahlung behandelt. Dabei wurden sämtliche Stadien der Tumoren eingeschlossen. Ebenso gab es keine Einschränkungen bezüglich des Geschlechts, des Gesundheitszustandes oder des Alters der Patienten.

### **2.3 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden die Patienten, die im Rahmen der Analyse letztlich einen unbestätigten Verdacht auf Nasopharynxkarzinom hatten.

### **2.4 Datenerhebung**

Zur retrospektiven Datenerhebung des Patientenkollektivs wurde zunächst eine EDV-Datenbank mit Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, Washington, USA) erstellt.

Zunächst wurde das Patientenkollektiv mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien sortiert; 50 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Wichtige Informationen wurden anhand einer gesonderten Stammdatenbank für jeden Patienten einzeln gesammelt; wichtigste Quelle hierfür war das hauseigene SAP Programm (SAP Deutschland SE & Co. KG, 69190 Walldorf, Deutschland) der Universitätsmedizin Mainz mit gespeicherten Arztbriefen, histologischen Befunden, Operationsberichten, sowie bildgebenden Untersuchungen und Ambulanznotizen in Form eines Verlaufsberichtes.

Bei verstorbenen Patienten wurden anhand von Arztbriefen und durch Telefonkontakt mit dem weiterbehandelnden Facharzt und/oder dem Hausarzt das Sterbedatum sowie, wenn möglich, auch die Todesursache in Erfahrung gebracht.

## **2.5 Statistische Methoden**

Die lokale Kontrolle (LC) ist definiert als Nicht - Wiederauftreten der Krankheit im Gebiet der Erstmanifestationsstellen. Das Gesamtüberleben (OS) wurde für die Zwecke dieser Arbeit definiert als die Zeit ab dem Datum der Beendigung der Therapie bis zum Tod des Patienten. Patienten, die noch am Leben sind, wurden ebenfalls am letzten Tag einer dokumentierten Untersuchung zensiert.

Univariate Analysen des Gesamtüberlebens wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Differenzen zwischen den Therapiegruppen wurden mit dem log-rank Test verglichen.

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 23, IBM, Armonk, NY, USA) sowie R-Version 4.2.2 (C) 2022 The R Foundation for Statistical Computing. Zur Erstellung einer Bibliographie wurde die Software Endnote X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) verwendet.

## **2.6 Bestrahlungsplanung:**

Das Planungszielvolumen (PTV) wird in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz als CTV mit einer zusätzlichen Lagerungsunsicherheit von ca. 3 bis 5 mm für alle CTV definiert. Hierbei bewährt es sich, oberhalb des 2. Halswirbels einen Sicherheitsabstand von 3 mm zu generieren, und unterhalb des 2. Halswirbels von 5 mm. Dies ist durch die höhere Beweglichkeit unterhalb des 2. Halswirbels bedingt.

Die Einhaltung von Dosisgrenzwerten von Risikostrukturen (=Constraints) erfordert manchmal Kompromisse bezüglich der möglichen „Margins“ der CTV -Volumina auf PTV - Volumina. Hierzu gehört die Notwendigkeit, zwischen beiden Sehnerven und vor dem Chiasma (Strahlentoleranz von jeweils 54 Gy) eine hohe Bestrahlungsdosis bis 70 Gy anzubringen. Hier wird auch ein „Re-Planning“ notwendig, also eine erneute Bildgebung nach erfolgten 30-40 Gy im Hochdosis - Gebiet, um eine Dosisanpassung bei ggf. beginnender Remission des Tumors vornehmen zu können, und somit die Risikostrukturen (z.B. Chiasma, Nn. optici) schonen zu können.

Häufig ist zudem eine breitflächige Abdeckung der Schädelbasis erforderlich, was dann beidseits die Strahlentoleranz der Cochleae (45 Gy) sowie des angrenzenden Teils des Hirnstammes (54 Gy) übersteigen kann.

Somit zählt die Bestrahlungsplanung bei Nasopharynxkarzinom - Patienten zu den anspruchsvollsten des radioonkologischen Fachgebietes.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

#### 3.1.1 Patientenkollektiv und Geschlechtsverteilung

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 55 (13-79) Jahre. Etwa drei Viertel der Patienten waren Männer, ein Viertel waren Frauen (72% vs. 28%). Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 11 von 50 Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten lag das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit Dosis-Deeskalation (< 54 Gy) bei 109 Monaten, in der Gruppe von Patienten mit einer „low-risk“-Dosis von mindestens 54 Gy bei 372 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ( $p = 0,016$ ).

Aufgrund der unterschiedlichen Dosis- und Fraktionierungskonzepte, die über die Jahrzehnte Anwendung fanden, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der biologischen Wirksamkeit eine Berechnung der Äquivalenzdosis durchgeführt:

$$EQD2 = D \times ([d + \alpha/\beta] / [2\text{Gy} + \alpha/\beta]).$$

EQD2 = Äquivalenzdosis von 2 Gy;

D = Gesamtdosis der applizierten Strahlentherapie; hier im low risk Volumen.

d = einzelne Fraktionsdosis

$\alpha/\beta$  = je nach Zellart variierende Proportionalitätskonstanten des linearquadratischen Modells, wobei der  $\alpha/\beta$ -Wert der Dosis entspricht, bei der die lineare und die quadratische Komponente den gleichen Beitrag zur Zellabtötung liefern.

In diesem EQD2 – justierten Dosisvergleich wurde ein  $\alpha/\beta$  Wert von 10 Gy angenommen und somit die Wirkung der Strahlung auf Tumorgewebe untersucht.

Diesbezüglich bestehen zwar gewisse Unklarheiten, hypoxisches Tumorgewebe zeigt im experimentellen Setting exemplarisch einen höheren  $\alpha/\beta$  Wert, normal oxigeniertes Gewebe jedoch wiederum einen  $\alpha/\beta$  Wert von ca. 10 Gy [46, 47].

#### 3.1.2 Follow up

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 11 von 50 Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten lag das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit Dosis-Deeskalation (< 54 Gy) bei 109 Monaten, in der

Gruppe von Patienten mit einer „low-risk“-Dosis von mindestens 54 Gy bei 372 Monaten.

Es traten in 5 Fällen Fernmetastasen auf; allerdings fehlen hierzu Daten von 5 Patienten, so dass nur 45 Patienten ausgewertet werden konnten. Lokalrezidive traten in 4 Fällen auf, wobei auch hier Daten von 6 Patienten fehlen (44 Patienten ausgewertet).

Eine tabellarische Übersicht der Patientencharakteristika zeigt Tabelle 4:

		Numerische Strahlendosis im low-risk Gebiet			
		<54 Gy		≥ 54Gy	
		N	%	N	%
<b>Anzahl Patienten</b>		18	100	32	100
<b>Geschlecht</b>	männlich	13	72	23	72
	weiblich	5	28	9	28
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<= 55	9	50	19	59
	>56	9	50	13	41
<b>Histologisches Grading</b>	2	1	6	4	13
	3	15	83	25	78
	unbekannt	2	11	3	9
<b>Raucher</b>	ja	3	17	11	34
	nein	15	83	21	66
<b>EBV Nachweis histologisch</b>	Nicht bestimmt	12	67	21	66
	Positiv	5	28	8	25
	Negativ	1	6	3	9
<b>T-Stadium</b>	1	0	0	3	9
	2	6	33	9	28
	3	5	28	6	19
	4	6	33	12	38
<b>N-Stadium</b>	0	4	22	4	13
	1	4	22	9	28
	2	9	50	15	47
	3	0	0	2	63
<b>M-Stadium</b>	0	0	0	0	0
<b>Auftreten Fernmetastasen</b>	ja	5	28	0	0
	nein	8	44	32	100
<b>Auftreten Lokalrezidive</b>	Ja	1	5	3	9
	Nein	11	61	29	91

Tabelle 4: Patientencharakteristika in zwei Gruppen nach Bestrahlungsdosis im low risk Gebiet. Prozentzahlen sind gerundet.

### 3.2 Therapie

Alle Patienten wurden in kurativer Absicht therapiert.

18 Patienten wurden in konventioneller Technik bestrahlt, 32 Patienten erhielten eine IMRT – Technik. Der Wechsel von konventioneller Technik auf intensitätsmodulierte Radiotherapie erfolgte an der Radioonkologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz im Laufe des Jahres 2008.

Im Folgenden eine tabellarische Übersicht über die angewendeten Dosiskonzepte, abhängig von der Bestrahlungstechnik:

<b>IMRT – Technik</b>			
<b>N (Gesamt = 33)</b>	<b>Dosis Primärtumor</b>	<b>Dosis LAG+</b>	<b>Dosis LAG-</b>
10	70	63	56
6	70,4		50,4
4	70		54
2	70	64	54
2	69,7		50,4
2	59,4		45
1	69	63	54
1	70	66	54
1	70	60	55,6
1	69,96	66	59,4
1	59,6		50,6
1	66		54
1	69,2	63	50,4

Tabelle 5: Übersicht über die angewandten Dosiskonzepte in IMRT Technik

<b>3D/2D – Technik</b>		
<b>N (Gesamt =17)</b>	<b>Dosis Primärtumor</b>	<b>Dosis LAG</b>
3	70	60
3	60	60
2	64	54
1	62	62
1	59,4	59,4
1	70	50
1	64	50
1	70	54
1	68,4	50,4
1	60,4	50,4
1	50,8	50,8
1	70,4	50,4

Tabelle 6: Übersicht über die angewandten Dosiskonzepte in 3D/2D Technik

### 3.3 Gesamtüberleben nach numerischer Strahlendosis im low risk Volumen

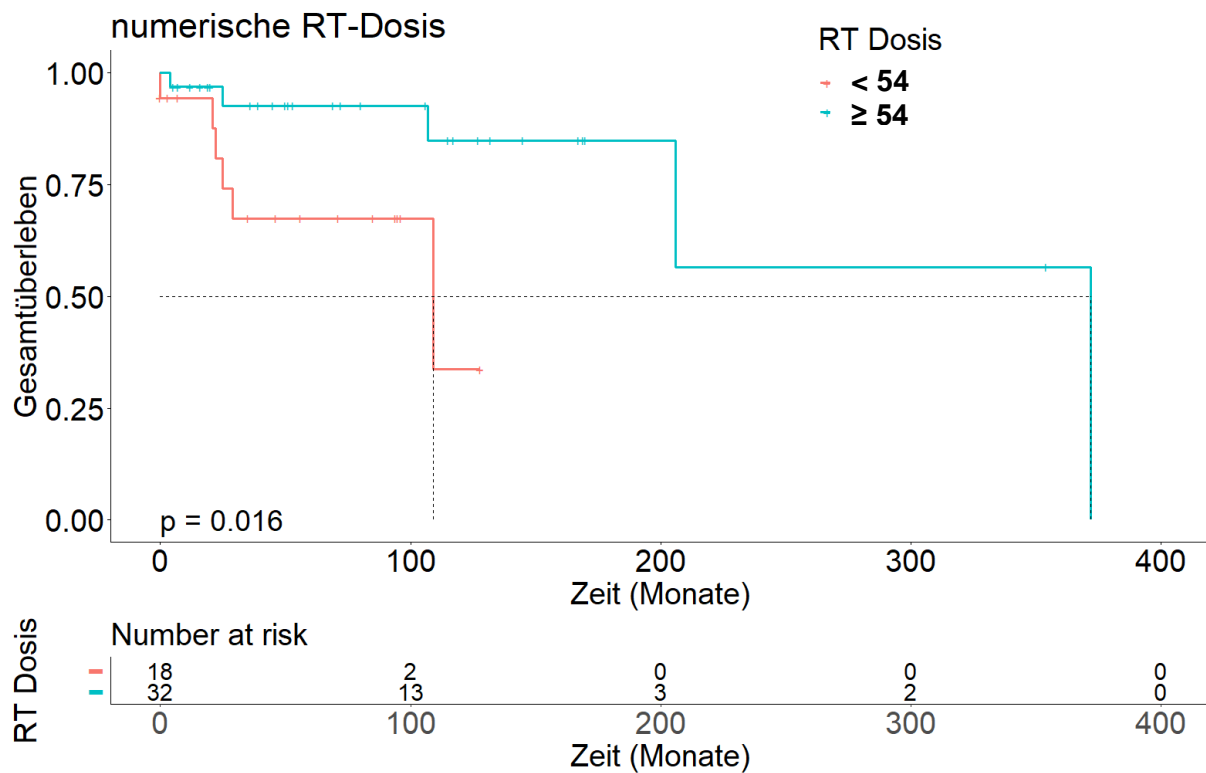


Abbildung 11: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach numerischer Strahlendosis im "low risk" Volumen.

32 Patienten fielen in die erste Gruppe mit einer Strahlendosis von < 54,0 Gy und 18 Patienten in die zweite Gruppe mit einer Strahlendosis von 54,0 Gy oder mehr. Hier zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben der Patienten, die im low-risk Volumen eine höhere Dosis erhalten hatten (Abbildung 1, p = 0,016).



### 3.4 Gesamtüberleben nach EQD2 - justierter Strahlendosis im low risk Volumen

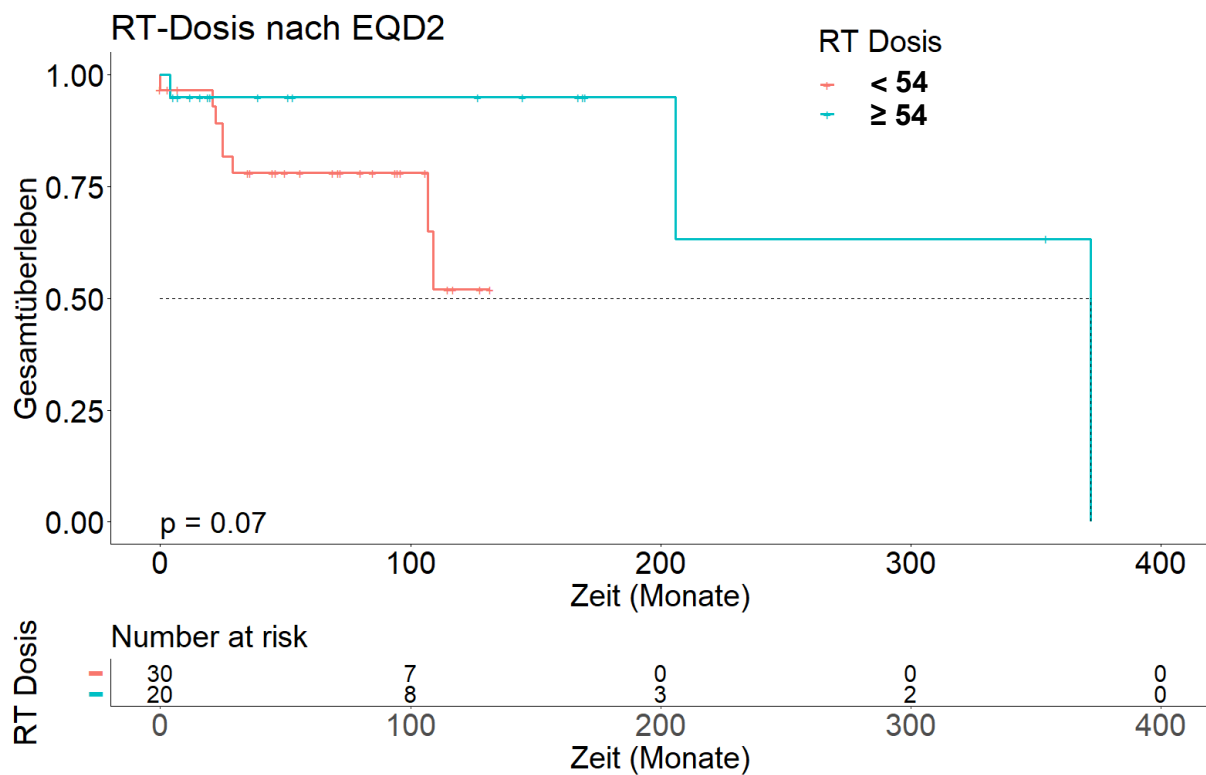


Abbildung 12: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach EQD2 - justierter Strahlendosis im "low risk" Volumen.

Hier zeigt sich ein p-Wert von 0,07, somit ein statistisch nicht signifikanter Unterschied, wenngleich ein deutlicher Trend zu einem besseren Gesamtüberleben bei einer Dosis >54 Gy festgestellt werden kann.

### 3.5 Gesamtüberleben nach Alter bei Erstdiagnose

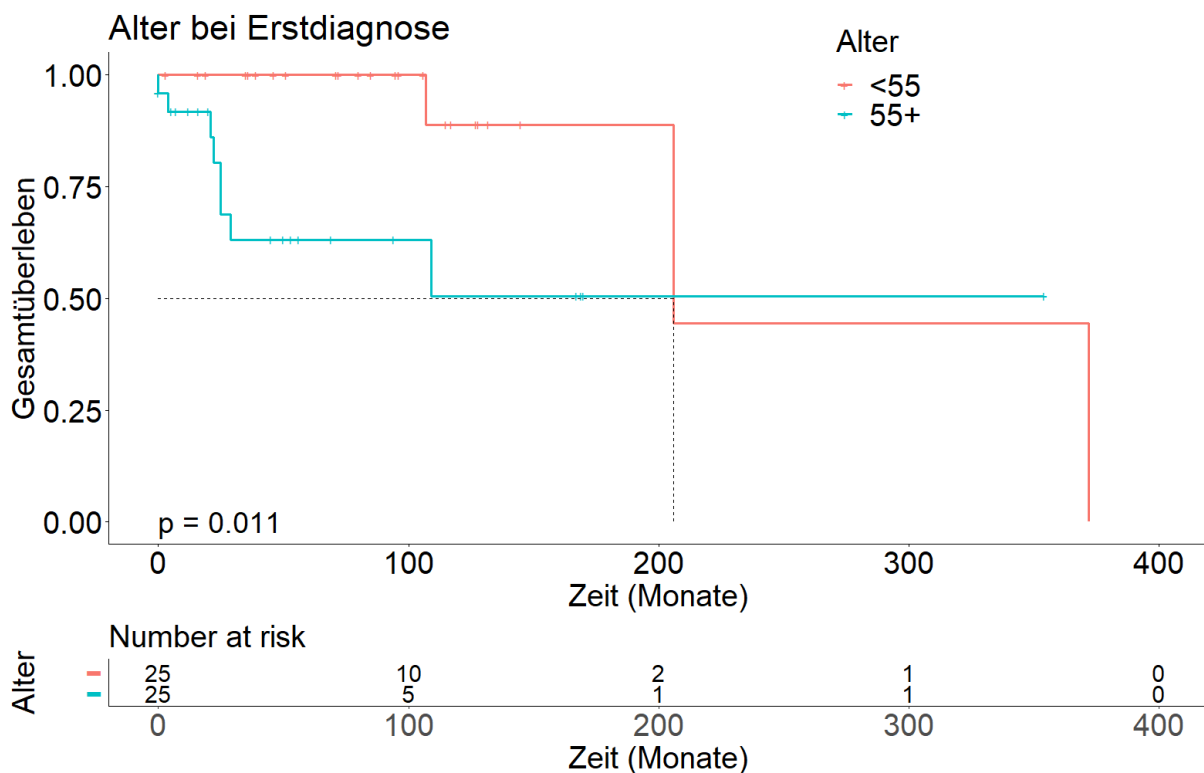


Abbildung 13: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach Alter bei Erstdiagnose, dichotomisiert am Median von 55 Jahren

Es zeigte sich ein signifikanter prognostischer Unterschied zugunsten der Patienten mit einem Alter unterhalb des Medians der Population ( $p = 0,011$ )

Um auszuschließen, dass jüngere Patienten insgesamt eine höhere Dosis im low risk Lymphabflussgebiet erhalten haben, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Diese zeigt die Unabhängigkeit der beiden Variablen "Alter bei Erstdiagnose" sowie "Numerische Dosis im low risk Lymphabflussgebiet" auf.

### 3.6 Gesamtüberleben nach Bestrahlungstechnik

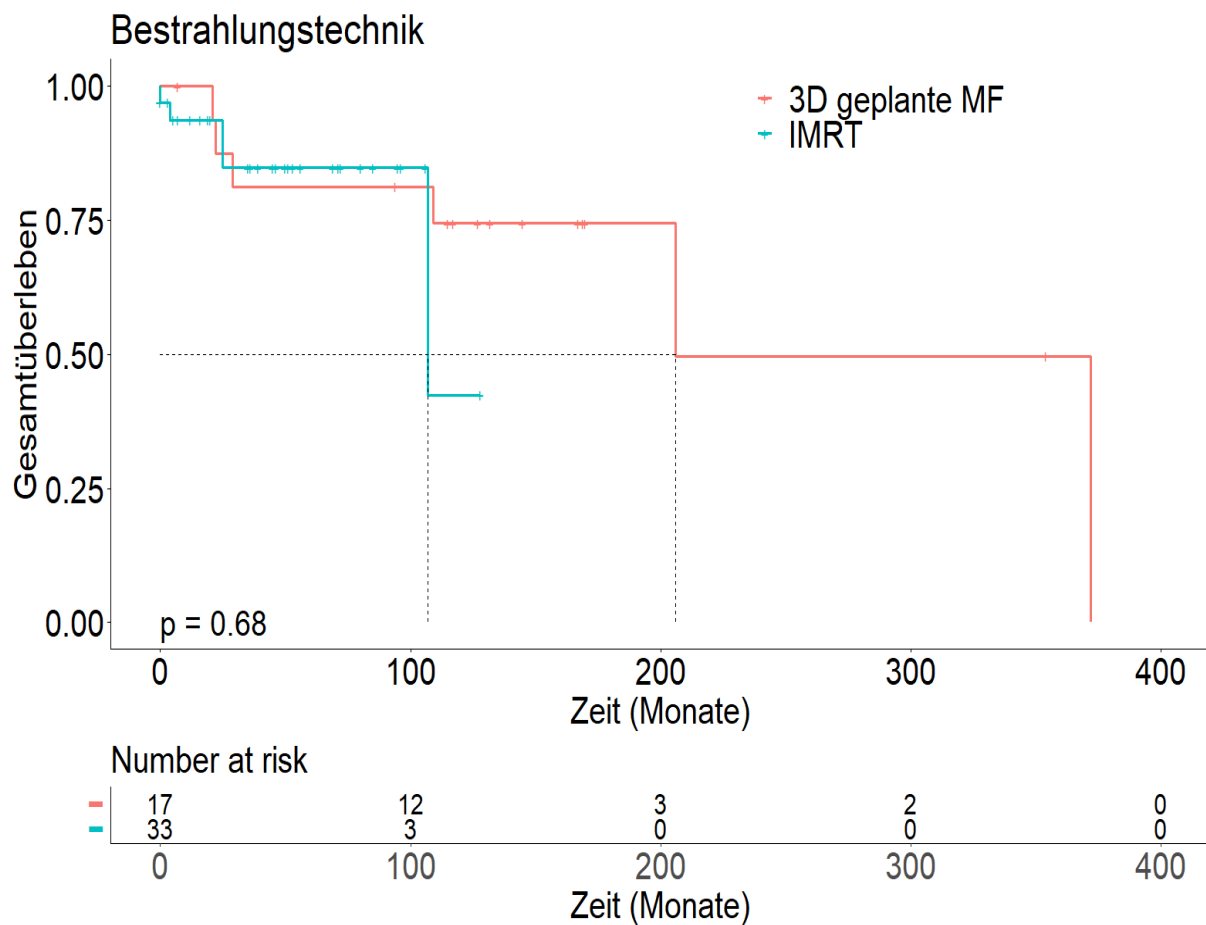


Abbildung 14: Gesamtüberleben in zwei Gruppen nach Bestrahlungstechnik, 3D geplante Mehrfelder versus Intensitätsmodulierter Radiotherapie

Eine Gegenüberstellung konventioneller Mehrfelder- Bestrahlungstechnik und IMRT zeigte bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede.

### 3.7 Gesamtüberleben nach N-Stadium

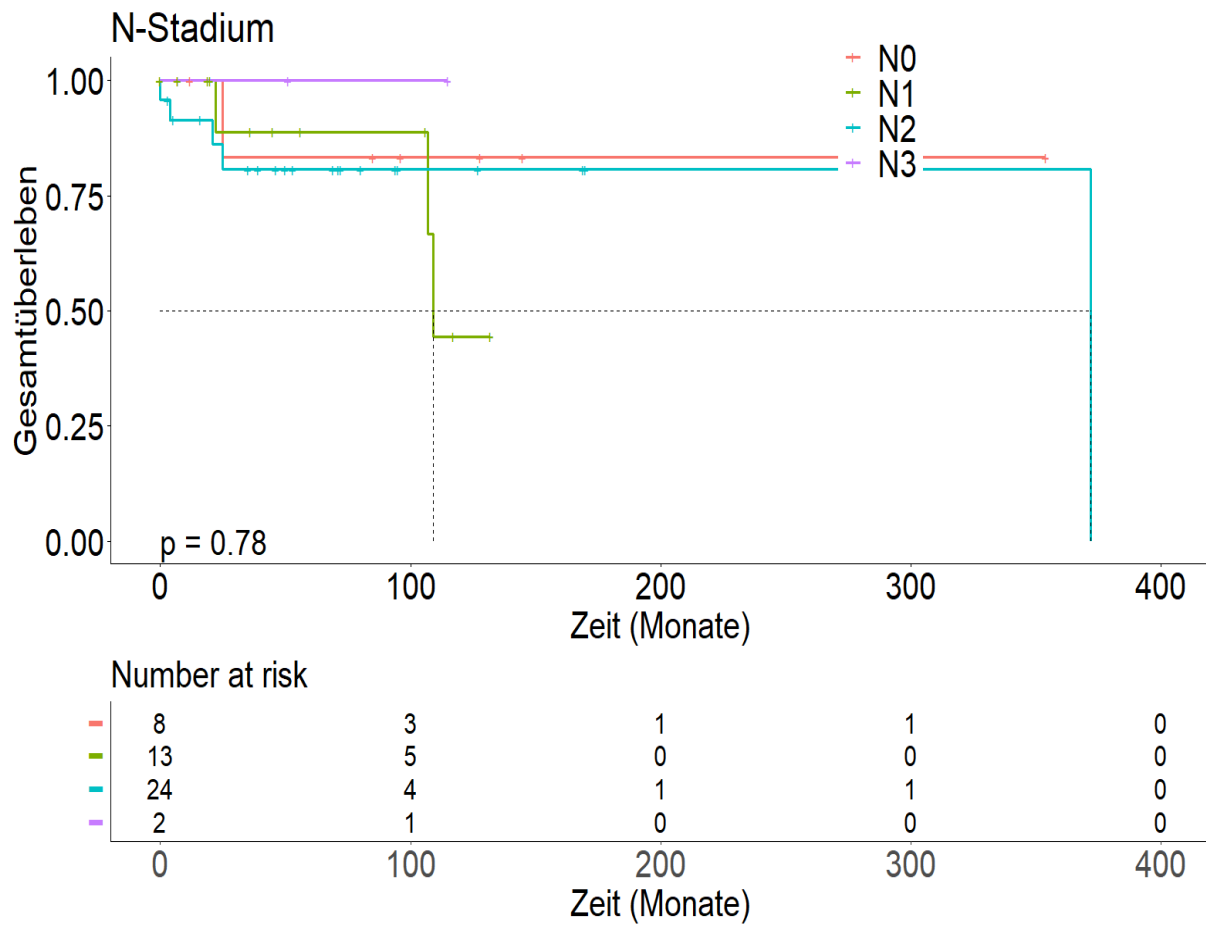


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach initialen Lymphknotenbefall, N0 bis N3

Auch bezüglich des Lymphknotenbefalls konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben gezeigt werden.

### 3.8 Gesamtüberleben nach T-Stadium

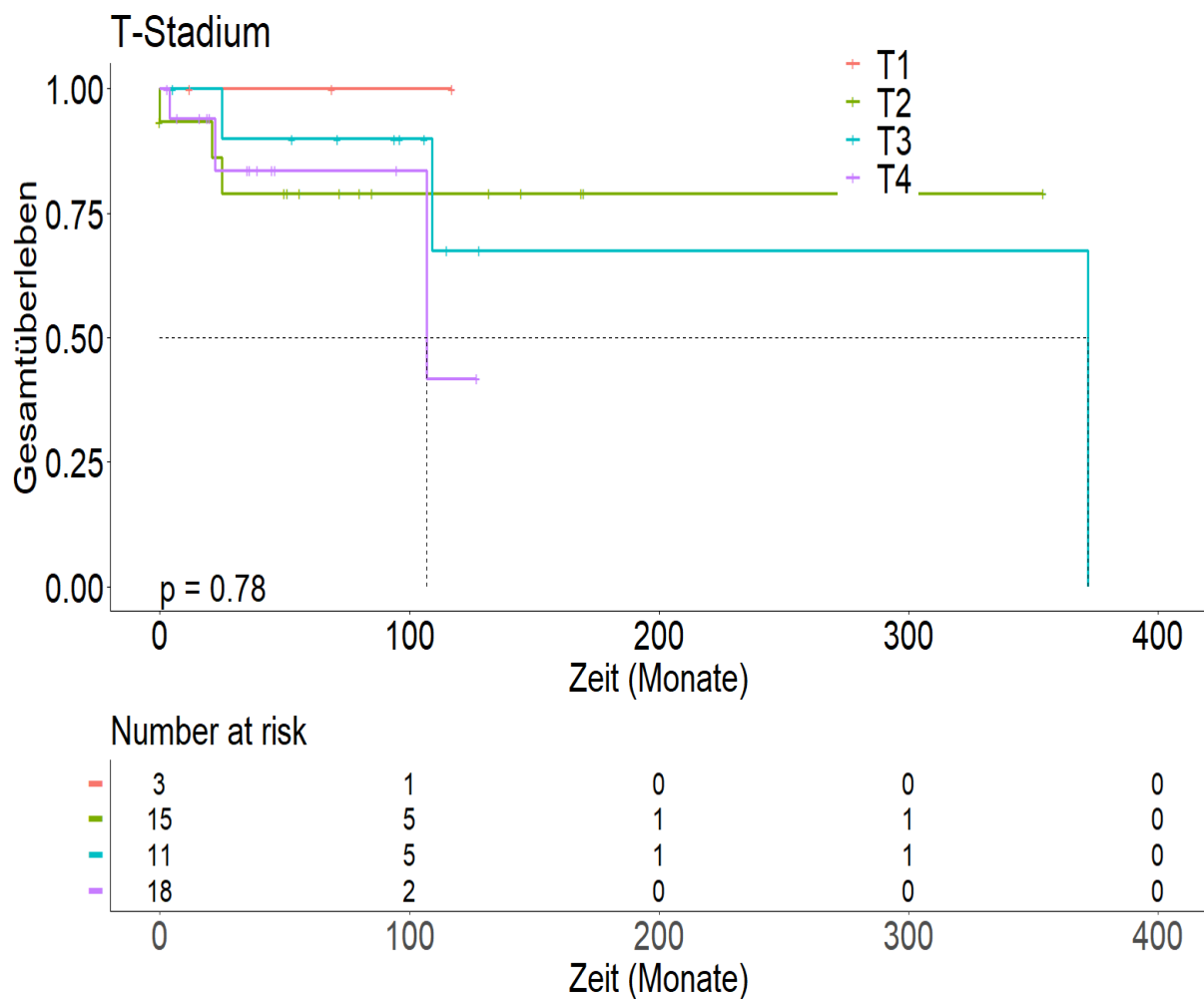


Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Tumorstadium, T1 bis T4

Die verschiedenen Stadien T1-T4 zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens; graphisch deutet sich jedoch ein Trend zugunsten der frühen Tumorstadien an, statistische Signifikanz erreicht er nicht. Dies ist zwar am ehesten auf die insgesamt geringe Fallzahl zurückzuführen, wobei jedoch auch in der internationalen Literatur eine bessere Korrelation des Gesamtüberlebens mit dem Tumorstadium als mit dem T-Stadium gezeigt wurde [27].

### 3.9 Gesamtüberleben nach Raucherstatus

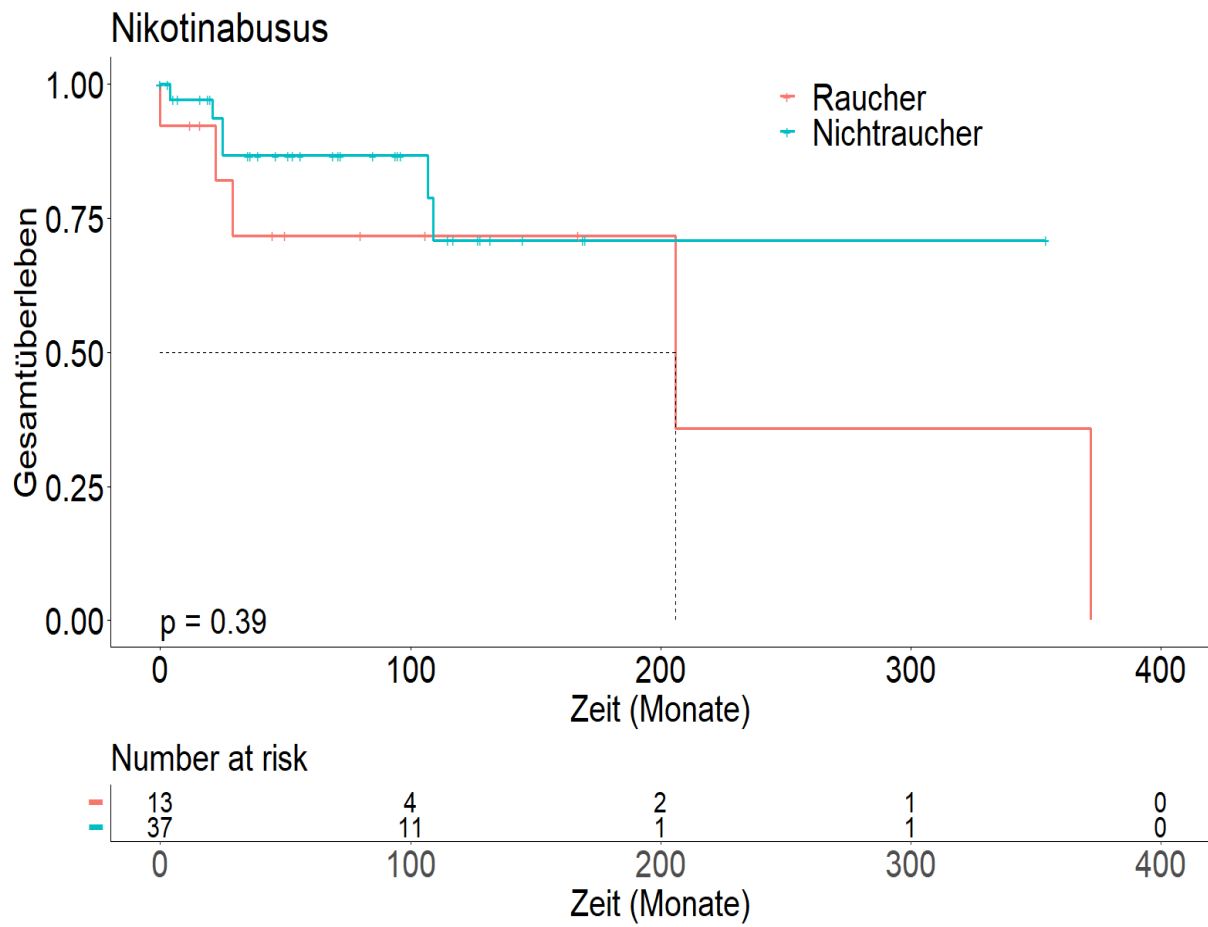


Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Raucherstatus.

Raucher zeigen insgesamt kein schlechteres Gesamtüberleben.

### 3.10 Toxizitätsdaten

Die Toxizität der Radiochemotherapie wurde tabellarisch aufgeführt nach CTCAE - Kriterien(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017 U.S. Department of health and human services)

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit <54 Gy im low-risk Volumen und der Gruppe mit >= 54 Gy im low risk Volumen:

<b>Toxizität</b>	<b>CTCAE I°</b>	<b>CTCAE II°</b>	<b>CTCAE III°</b>	<b>CTCAE IV°</b>
Xerostomie	23	4	2	0
Dysphagie	1	2	0	0
Dysgeusie	11	4	0	0
Osteoradionekrose	0	0	0	1
Nierenversagen	1	0	0	0
Dysfunktion Eustachi'sche Röhre	9	0	0	0
Fibrose Hals	4	1	0	0
Stimmbeeinträchtigung	1	0	1	0
Hautatrophie	2	1	0	0
Zahnkaries	0	0	3	0
Leukozytopenie	1	0	0	0
Muskelatrophie	2	0	0	0
Halsödem	7	0	0	0
Myelitis	2	0	1	0
Hörminderung	2	0	0	0

Tabelle 7: Toxizität der Therapie nach CTCAE Kriterien

## **4 Diskussion**

### **4.1 Wichtigste Ergebnisse der Arbeit**

Patienten, die im low risk Bestrahlungsvolumen eine numerische Gesamtdosis von 54 oder mehr Gy erhalten haben, zeigten ein besseres Gesamtüberleben.

Eine Reproduktion dieses Ergebnisses bei EQD2 justierter Bestrahlungsdosis gelang nicht, wenngleich sich ein Trend in Analogie zu den Ergebnissen der numerischen Dosis andeutete.

Als zweiter signifikanter Parameter zeigten die Patienten mit einem Alter unterhalb des Medians von 55 Jahren ein besseres Überleben.

Eine Korrelation des besseren dosisabhängigen Gesamtüberlebens von Patienten mit höherer Bestrahlungsdosis im low risk Volumen mit einem jüngeren Alter bei Erstdiagnose konnte in einer multivariaten Analyse ausgeschlossen werden.

Eine Korrelation der Schwere der Nebenwirkungen mit anderen Patienten- oder Tumor-assoziierten Faktoren war in der vorliegenden Arbeit nicht ersichtlich. Schließlich zeigten sich auch zwischen den Patienten, die mit konventioneller 3D-Radiotherapie behandelt worden waren und den mittels IMRT behandelten Patienten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Entwicklung von strahlenassoziierten Toxizitäten und auch nicht im Hinblick auf das Überleben.

Ferner zeigte sich, in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur und deshalb nicht unerwartet, eine im Vergleich mit anderen Subregionen der Kopf-Hals-Region sehr gute Prognose mit wenigen Lokalrezidiven und wenigen Patienten, die an der Erkrankung letztendlich verstorben sind.

Die Geschlechterverteilung der Erkrankung unterscheidet sich nicht vom internationalen Patientenkollektiv mit deutlich mehr erkrankten Männern als Frauen. (Verhältnis 1:2 bis 1:3. ) Das mediane Alter von 55 Jahren entspricht annähernd dem Altersniveau in publizierten Studien. In Nicht – Endemie Gebieten (Europa, Nordamerika) lassen sich zwei Spitzen der Inzidenz feststellen: zwischen dem 20. und 30., sowie nach dem 60. Lebensjahr [48]. Dies konnte im vorliegenden Kollektiv allerdings nicht nachgewiesen werden.



## **4.2 Vergleich mit ähnlichen Studien aus Nicht - Endemiegebieten**

Laut globaler Krebsstatistik der „International Agency for Research on Cancer (IARC) gab es im Jahr 2020 über 133000 neue Fälle; über 85% von ihnen kamen aus Asien und nur knapp 4% aus Europa. Die südchinesische Provinz Guangdong zeigt die höchste Inzidenz von NPC auf [39, 40].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der westlichen Welt sind Datenanalysen hierzulande spärlich und Patientenkollektive zumeist zahlenmäßig limitiert und/ oder über einen langen Zeitraum hinweg erfasst worden. Abhilfe können hier multizentrische, nationale Untersuchungen schaffen. So wurden beispielsweise in Skandinavien, beinhaltend Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden, über einen Zeitraum von 44 Jahren (1961 – 2005) 2898 Nasopharynxkarzinome aus einer Kohorte von fast 15 Millionen Menschen diagnostiziert [49].

In einer multizentrischen Studie mit Patienten aus gesamt Finnland wurden über einen Beobachtungszeitraum von 19 Jahren (1990 – 2009) insgesamt 191 Patienten mit kurativ intendierter Radio(chemo)therapie analysiert [50].

Monozentrische Studien zeigen deutlich geringere Patientenzahlen, beispielsweise 34 Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren in einer Schweizer Klinik ein spanisches, unizentrisches Patientenkollektiv umfasst 40 Patienten [51, 52] Vor diesem Hintergrund ist das vorliegende, unizentrische Kollektiv der Mainzer Universitätsmedizin mit 50 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 32 Jahren einzuordnen. Lediglich lokal begrenzte, nicht metastasierte Patienten sind in der vorliegenden Analyse berücksichtigt worden.

## **4.3 Radiochemotherapie des Nasopharynxkarzinoms**

Die Daten zeigen, dass es sich beim Nasopharynxkarzinom um eine strahlensensible Tumorentität handelt, die mittels primärer Radiochemotherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit lokal kontrolliert wird.

Hierfür wird eine Gesamtdosis von 70 Gy über 7 Wochen am Primärtumor empfohlen, sowie 50 bis 63 Gy, abhängig vom Fraktionierungskonzept, für die elektive Behandlung potenzieller Ausbreitungswege, welche beim Nasopharynxkarzinom das bilaterale zervikale Lymphabstromgebiet umfasst. Mesic et al. empfehlen eine Orientierung am Lymphknotenstatus zur Bestimmung der notwendigen Dosis im Lymphabflussgebiet: Morphologisch nicht betroffene Risiko - Lymphknotengebiete sollen mit 50,4-56,0 Gy bestrahlt werden, morphologisch

betroffene Lymphabflussgebiete mit 63,0-70,0 Gy (befallene Lymphknoten mit 70 Gy, das entsprechende Level sowie angrenzende Lymphknotenlevel mit 63 Gy [28].

In unserer Klinik nutzen wir aktuell das integrierte Bestrahlungskonzept mit 56, 63 und 70 Gy, in der jeweiligen Fraktionierung von 1,6, 1,8 und 2 Gy Einzeldosis. Dies entspricht folgender Äquivalenzdosis von 2 Gy Einzeldosis bei einem alpha/beta Quotienten von 10, wie er für Tumorgewebe üblich ist:

- 56 à 1,6 Gy entsprechen 54,13 Gy nach EQD2
- 63 à 1,8 Gy entsprechen 61,95 Gy nach EQD2
- 70 à 2 Gy entsprechen derselben Dosis nach EQD2

Eine alleinige Radiatio wird lediglich für das Tumorstadium T1N0 empfohlen, während alle anderen Tumorstadien zu einem kurativen Therapieansatz eine simultane Chemotherapie erfordern (s. NCCN Guidelines Version 1.2023). In der vorliegenden Studie wurden die Patienten typischerweise mit einer Gesamtdosis von 70 Gy am Primärtumor sowie 50 bis 59,4 Gy im Zielvolumen des elektiven Lymphabstromgebiets bestrahlt, simultan wurde zumeist Cisplatin 20 mg/qm KOF und 5 FU 1000 mg/qm KOF in der 1. und 5. Woche der Radiotherapie verabreicht. Das aktuelle Konzept in unserer Klinik ist wie folgt: Cisplatin 40 mg/qm KOF wöchentlich (mindestens 5 Gaben werden angestrebt).

Eine induktive Chemotherapie wurde nur bei drei Patienten durchgeführt und entspricht somit nicht einem standardisierten Verfahren in Mainz.

#### **4.4 Toxizität der Therapie**

Die guten Kontrollraten der Erkrankung müssen im Lichte einer oftmals posttherapeutisch deutlich eingeschränkten Lebensqualität betrachtet werden[40]. Zusätzlich zu den sogenannten akuten Nebenwirkungen (Radiomukositis und damit einhergehende Schluckstörung mit häufig erheblichem Gewichtsverlust, Geschmacksverlust), leiden viele Patienten aufgrund der radiogenen Spätfolgen an Nachbarstrukturen des Nasopharynx sowie der bestrahlten zervikalen Lymphknoten. Weiterhin führt die Kombination von Strahlentherapie mit Chemotherapie zu weiteren systemischen Nebenwirkungen wie Hörverlust bis hin zur Taubheit unter cisplatinbasierter Chemotherapie und hoher Strahlendosis am Innenohr [41]. Die häufigste beobachtete Spätnebenwirkung einer Strahlentherapie in diesem Bereich ist Mundtrockenheit durch eine strahlenbedingte Schädigung der Ohrspeicheldrüsen. Andere häufige Nebenwirkungen sind endokrinologische Störungen der Hypophyse, chronische Entzündung des Mittelohres sowie des äußeren Ohres, Tinnitus, Trismus,

Fibrose der Halsweichteile, Schluckstörungen, Temporallappennekrose, bis hin zu Lähmungen von Hirnnerven und strahlenbedingter Stenose der Carotiden [42-45]. In der vorliegenden Studie gleichen die Nebenwirkungen denjenigen aus der Literatur bekannten. Die Daten aus der vorliegenden Studie zeigen, dass die Toxizität der kurativen Radiotherapie des Nasopharynxkarzinoms insgesamt niedrig war, dies ist jedoch im Lichte einer möglichen Lückenhaftigkeit der Dokumentation zu werten. Vereinzelt kamen jedoch auch schwerere und sehr schwere Nebenwirkungen vor. So traten eine Osteoradionekrose sowie eine Muskeldystrophie CTCAE Grad III auf.

#### **4.5 Vergleich verschiedener Dosiskonzepte im elektiven Lymphabstromgebiet**

Auswertungen zu vergleichbaren Fragestellungen existieren in der Literatur nach aktuellem Kenntnisstand nicht. Dosisangaben werden in vorliegenden, großen Studien zum Nasopharynxkarzinom kaum detailliert angegeben, sondern es werden zumeist Gruppen gebildet, die ähnliche - aber nicht exakt dieselben - Dosen erhalten haben. Eine Extraktion konkreter Dosen aus anderen Studien mit größeren Fallzahlen zur Beantwortung der Fragestellung dieser Studie ist somit nicht möglich. Wie alle Studien über Erkrankungen in Nicht-Endemiegebieten ist neben der relativ geringen Patientenzahl die Beobachtungszeit von mehr als 30 Jahren der statistisch limitierende Faktor, so daß sich international etablierte Prognosefaktoren wie Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom T-Stadium sowie vom N-Stadium nicht reproduzieren lassen.

Hinsichtlich der Bestrahlungstechnik ist die Evolution von einer zweidimensionalen hin zu einer dreidimensionalen sowie schließlich zu einer IMRT Technik festzustellen; nach Entwicklung der IMRT Technik in den neunziger Jahren und deren anfänglich experimenteller Verwendung fand diese an der Universitätsklinik Mainz breite Verwendung. Seither werden hier alle Patienten mit Nasopharynxkarzinom in IMRT-Technik bestrahlt. In der vorliegenden Studie werden keine Überlebensvorteile der Patienten beobachtet, die eine IMRT-Technik erhalten haben gegenüber den Patienten, die konventionell bestrahlt wurden. Auf den ersten Blick mag dies überraschend erscheinen, ist doch durch die Verwendung der IMRT Technik eine weitaus konformalere, also anatomisch deutlich präzisere Umsetzung des konturierten Bestrahlungsvolumens möglich. Dies kommt jedoch in erster Linie der Aussparung von Risikoorganen zugute (exemplarisch den Parotiden), die somit nun gut geschont werden können. Bei konventioneller Bestrahlungstechnik hatte man hier keine Möglichkeiten, Kompromisse bezüglich der Auslastung des

Zielgebietes zu machen, und hat entsprechend hohe Dosen an Risikostrukturen wie Parotiden zugelassen.

Eine Toxizitätsauswertung hat allerdings keinen signifikanten Vorteil der IMRT Bestrahlung bezüglich von Spätkomplikationen ergeben. Dies liegt in der Natur einer retrospektiven Analyse, da Nebenwirkungen und Spätfolgen in der klinischen Routine meist nicht standardisiert dokumentiert werden. Für die Zukunft ist eine durchgehend standardisierte Datenerhebung mittels CTCAE - Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) geplant.

Zentraler Gegenstand dieser Studie war die klinisch motivierte Frage, ob man zwecks Reduzierung der akuten Nebenwirkungen eine Dosisreduktion im elektiven Bestrahlungsgebiet (= „low-risk – Volumen) von unter 54 Gy zulassen kann; dies scheint nach Auswertung der Daten nicht empfehlenswert zu sein. Eine Gegenüberstellung von Patienten, die eine Dosis von <54 Gray versus Patienten, die eine Dosis von über 54 Gray erhalten haben, zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil der Gruppe mit der höheren Dosis. Somit scheint eine Dosis von <54 Gray für eine Sterilisation von Tumorzellen im elektiven Lymphabflussgebiet wirkungsschwächer zu sein als eine Dosis von 54 Gray oder größer.

Nun muß die sogenannte Äquivalenzdosis berücksichtigt werden:

Die Äquivalenzdosis von 2Gy (EQD2) bezeichnet die biologische Wirksamkeit einer Strahlentherapie mit 2 Gy Einzeldosis. Die Umrechnung in diese Dosis erlaubt eine genauere Vergleichbarkeit unterschiedlicher Fraktionierungen bzw. deren Addition.

In diesem EQD2 – justierten Dosisvergleich wurde ein alpha/beta - Wert von 10 angenommen und somit die Wirkung der Strahlung auf Tumorgewebe untersucht.

Die vorhandenen Dosis-Fraktionierungskonzepte wurden demnach entsprechend umgerechnet. Hierbei wurde jedoch bei drei Patienten die Strahlentherapie mit im Verlauf unterschiedlichen Fraktionsdosen durchgeführt, nämlich einer Deeskalation von 2 Gy Fraktionsdosis auf 1,8 Gy Fraktionsdosis nach jeweils 8, 10 und 11 Fraktionen. Das Ergebnis war EQD2 - justiert nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,07. Angesichts der Unschärfe bezüglich der Wahl eines alpha/beta Wertes von 10 in Ermangelung von Alternativen mit besserer Evidenz (hypoxisches Tumorgewebe zeigt im experimentellen Setting exemplarisch einen höheren alpha/beta Wert, normal oxigeniertes Gewebe jedoch wiederum einen alpha beta Wert von ca. 10 Gy) sollte dieses formell nicht signifikante Ergebnis jedoch das signifikante, „robustere“ Ergebnis der numerischen Gesamtdosis Vergleiches nicht gänzlich annullieren.

Eine weitere Unschärfe der Studie birgt der aus strahlentherapeutischer Sicht intergenerationelle Vergleich verschiedener Bestrahlungstechniken: die alten Bestrahlungsfelder waren annähernd geometrisch begrenzte 2-Volumen Konzepte; hierbei war das „high – risk – Volumen“ (hohe Bestrahlungsdosis) in das low-risk Volumen integriert. Beide Volumina wurden sequentiell bestrahlt, d.h. zunächst das große Volumen bis zum Erreichen der gewünschten Dosis, danach wurde das Bestrahlungsfeld verkleinert zum kleinen Volumen. Hierbei kam es aufgrund der damals höheren Lagerungsunsicherheit zu einer geringen Randunschärfe des Hochdosisvolumens (s. Abbildung 18.1, violetter Bereich)

Die Bestrahlung dreier Volumina, durch das IMRT Zeitalter ermöglicht, integriert ein zweites Volumen, das sogenannte „intermediate-risk“ Volumen mit mittlerer Dosisstärke, simultan in das „low-risk“ Volumen. Bei näherer Betrachtung wird hierbei die Problematik der Vergleichbarkeit offenkundig: das „low-risk“ Volumen wird nicht nur um den (variablen) Anteil des „intermediate-risk“ Volumens eingeschränkt, der Inseln höherer Dosis im eigentlichen „low-risk“ Volumen darstellt, sondern auch um den Bereich der Zone des Dosisübergangs von „intermediate-risk“ Volumen zu „low-risk“ Volumen s. Abbildung 18.2. Auch wenn die IMRT Technik sowie bessere Reproduzierbarkeiten der Lagerung steile Dosisgradienten ermöglichen, nehmen diese dennoch einen anatomischen Raum ein. Diese Dosis - Inhomogenität „moderner“ low-risk Volumina trägt zu einer Einschränkung der möglichen Vergleichbarkeit mit „althergebrachten“, dosishomogenen Volumina bei.

### Schema eines historischen Bestrahlungsplans

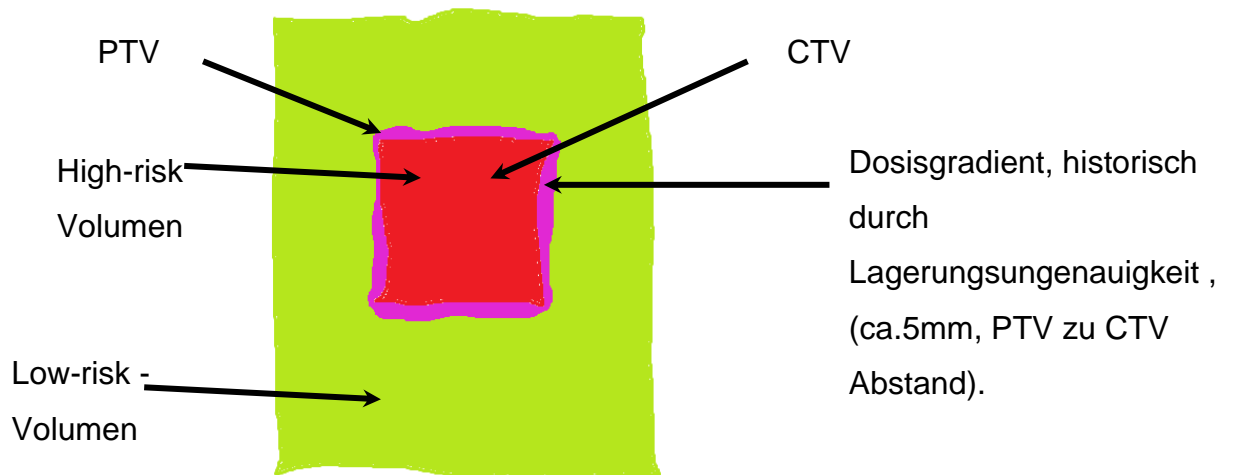


Abbildung 18: schematische Darstellung der Dosisverteilung eines historischen Bestrahlungsplanes (2D Bestrahlung)

### Schema eines IMRT Bestrahlungsplans

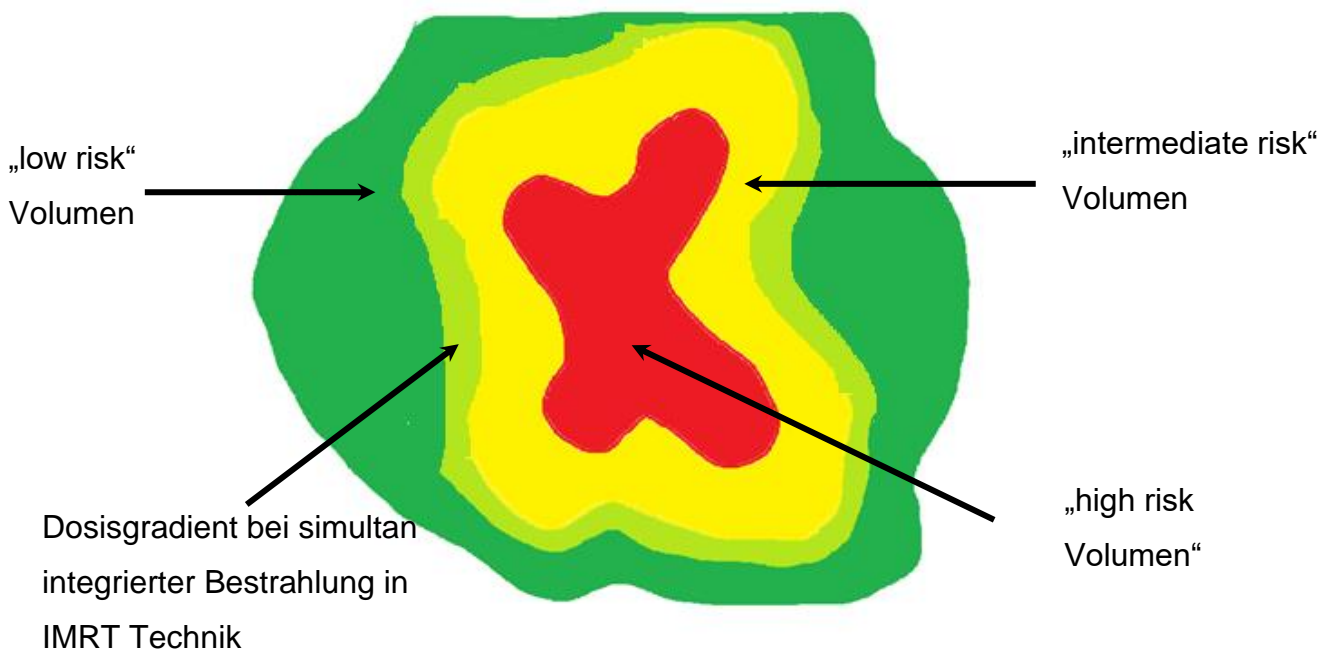


Abbildung 19: schematische Darstellung der Dosisverteilung eines IMRT Bestrahlungsplanes

In der vorliegenden Studie wurden keine Überlebensvorteile der Patienten beobachtet, die eine IMRT-Technik erhalten haben gegenüber den Patienten, die konventionell bestrahlt wurden. Durch die Verwendung der IMRT Technik ist eine weitaus konformalere, also anatomisch deutlich präzisere Umsetzung des konturierten Bestrahlungsvolumens möglich. Dies kommt zwar in erster Linie der Aussparung von Risikoorganen zugute (exemplarisch den Parotiden), die somit nun gut geschont werden können. Bei konventioneller Bestrahlungstechnik fehlten diesbezüglich die Möglichkeiten, Kompromisse hinsichtlich der Auslastung des Zielgebietes zu machen, entsprechend wurden hohe Dosen an Risikostrukturen wie den Parotiden zugelassen. Entsprechend zeigen verschiedene Studien weniger Nebenwirkungen durch IMRT-Bestrahlung bei HNO-Tumoren verglichen mit konventionellen Bestrahlungstechniken [53, 54].

Allerdings gibt es eine Reihe von Studien, die auch bezüglich des Gesamtüberlebens sowie der lokalen Kontrolle die Überlegenheit der IMRT – Technik zeigen [55-57].

Eine Toxizitätsauswertung der vorliegenden Studie hat allerdings auch keinen signifikanten Vorteil der IMRT-Bestrahlung in Hinsicht auf Spät komplikationen ergeben; einschränkend müssen hier jedoch mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Zunächst ist die in der vorliegenden Untersuchung insgesamt sehr geringe Anzahl an Spätnebenwirkungen mit bekannten Schwierigkeiten in der Demonstration statistischer Signifikanz zu beachten. Weiterhin sind eine nicht standardisierte und vor allem zu Beginn des Beobachtungszeitraums teils lückenhafte Dokumentation mit fehlender Möglichkeit zur Rekonstruktion, somit eine gewisse Unschärfe bezüglich der Datenerhebung, zu berücksichtigen.

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Es konnten auch nach umfangreicher und intensiver Recherche der gesamten Patienten einer großen Universitätsklinik insgesamt nur 50 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom und primär kurativ intendierter Therapie identifiziert werden. Die Qualität der Dokumentation der Daten hat sich in den letzten Jahren stark verbessert, weist aber immer größere Lücken auf, je weiter man in der Zeit zurückgeht. Die insgesamt geringe Anzahl des Patientenkollektivs bedingt eine entsprechend geringe Power der statistischen Datenauswertung; wie immer würde sich auch hier die Untersuchung der Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von im

elektiven "low-risk" Zielvolumen angewendeten Bestrahlungsdosis an einem deutlich größeren Kollektiv empfehlen.

#### **4.7 Ausblick**

Als Hauptergebnis dieser Arbeit ist bei allen Einschränkungen festzustellen, daß eine Dosisreduktion im low risk Volumen nicht empfehlenswert ist; eine Reduktion der Spättoxizität muss über optimale Gestaltung der Zielvolumina mit Schonung der relevanten Risikostrukturen und Minimierung der Sicherheitsabstände durch tägliche IGRT Bestrahlung, technischer Weiterentwicklung wie maximal auslenkbaren Bestrahlungstischen mit der Möglichkeit der Kippung um die Querachse ("Pitch") sowie Neigung um die Längsachse ("Roll") des Bestrahlungstisches. Schließlich wäre als mittelfristige Zukunftsvision, durch fortschreitende Miniaturisierung der Technik von Protonenbeschleunigern, auch der breitere Einsatz von Protonen mit gegenüber Photonen überlegener Dosisabgabe im Gewebe denkbar.

Weitere Zukunftsaussichten sind neuronale Netze, „deep learning Algorithms“ in der Radioonkologie zur Autosegmentierung von Tumoren und Normalgeweben, aber auch in der Pathologie zur Bildinterpretation genutzt. Insgesamt verspricht man sich von der Zusammenführung von lokalen Datenbanken zu einer globalen „big Data“ Datensammlung in Zukunft noch bessere Algorithmen, die in der optimalen Definition des radioonkologischen Zielgebietes hilfreich sind [58].

Es sind schließlich weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven, wie sie vor allem in Endemie-Gebieten des Nasopharynxkarzinoms realisiert werden können, notwendig.

#### **5 Zusammenfassung**

Das Nasopharynxkarzinom ist eine strahlensensible Tumorentität, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer Dosis von 70 Gy lokal kontrolliert werden kann. Es zeigte sich, in Übereinstimmung mit der Literatur und deshalb nicht unerwartet, eine im Vergleich mit anderen Subregionen der Kopf-Hals-Region sehr gute Prognose mit wenigen Lokalrezidiven und wenigen Patienten, die an der Erkrankung letztendlich verstorben sind. Es sind jedoch ausgedehnte Strahlenfelder vonnöten, die aufgrund der Neigung zu einer lymphogenen Metastasierung immer auch das bilaterale zervikale Lymphabstromgebiet als elektives Bestrahlungszielvolumen umfassen. Die strahlenbedingte Toxizität resultiert in Einschränkungen der Lebensqualität, die oftmals auch langfristig persistieren können. Im Vergleich zu



anderen Tumoren der Kopf-Hals-Region manifestiert sich das Nasopharynxkarzinom in einem verhältnismäßig jungen Alter, wobei ein junges Erkrankungsalter bei dieser Tumorentität ein positiver prognostischer Faktor ist. Somit ist die langfristige, posttherapeutische Lebensqualität von herausragender Bedeutung. Die vorliegende Studie untersucht deshalb die onkologische Vertretbarkeit einer selektiven Dosisdeeskalation im elektiven Bestrahlungsareal mit dem Ziel der Reduktion von Nebenwirkungen. Nach Berücksichtigung der biologischen Äquivalenzdosen mit entsprechender Umrechnung der vorhandenen Dosiskonzepte zeigt eine Gegenüberstellung von Patienten, die eine Dosis kleiner als 54 Gy versus Patienten, die eine Dosis  $\geq 54$  Gy erhalten haben, einen Überlebensvorteil der Gruppe mit der höheren Dosis. Somit scheint eine Dosis kleiner als 54 Gray für eine Sterilisation von Tumorzellen im elektiven Lymphabflussgebiet wirkungsschwächer zu sein als eine Dosis  $\geq 54$  Gray. Dies konnte in einer EQD2 - justierten Darstellung grenzwertig nicht reproduziert werden.

Die Ergebnisse müssen jedoch vor dem Hintergrund mehrerer Limitationen betrachtet werden. Über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren konnten insgesamt nur fünfzig Patienten mit Nasopharynxkarzinom und einer primär kurativ intendierten Therapie identifiziert werden. Diese Kohorte ist zu klein, um auf alleiniger Basis der vorliegenden Daten eine eindeutige Therapieempfehlung aussprechen zu können. Der lange Rekrutierungszeitraum von über 30 Jahren geht mit einer technischen Weiterentwicklung der Strahlentherapie von 2D- über 3D-Technik, bildgeführter Strahlentherapie und schließlich IMRT- und VMAT-Technik einher. Die verschiedenen Techniken bedingen unterschiedliche Dosisverteilungen im Bestrahlungszielvolumen, die detailliert beleuchtet worden sind.

Insgesamt muss zum jetzigen Zeitpunkt eine Reduktion der Spättoxizität über optimale Gestaltung der Zielvolumina mit Schonung der relevanten Risikostrukturen und Minimierung der Sicherheitsabstände durch tägliche IGRT Bestrahlung, technischer Weiterentwicklung wie 6D Bestrahlungstischen sowie im Einzelfall durch den Einsatz von Protonen realisiert werden. Eine Dosisdeeskalation im low risk Volumen kann nicht empfohlen werden.

Letztlich sind jedoch weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven, wie sie vor allem in Endemiegebieten des Nasopharynxkarzinoms realisiert werden können, erforderlich.

## 6 Danksagung

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ali, M.Y., *Histology of the human nasopharyngeal mucosa*. J Anat, 1965. **99**(Pt 3): p. 657-72.
2. Burt, R.D., T.L. Vaughan, and B. McKnight, *Descriptive epidemiology and survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in the United States*. Int J Cancer, 1992. **52**(4): p. 549-56.
3. Flores, A.D., et al., *Cancer of the nasopharynx in British Columbia*. Am J Clin Oncol, 1986. **9**(4): p. 281-91.
4. Dickson, R.I. and A.D. Flores, *Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 134 patients treated between 1971-1980*. Laryngoscope, 1985. **95**(3): p. 276-83.
5. Lu, S.J., et al., *Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region*. Nature, 1990. **346**(6283): p. 470-1.
6. Vasef, M.A., A. Ferlito, and L.M. Weiss, *Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1997. **106**(4): p. 348-56.

7. Pattle, S.B. and P.J. Farrell, *The role of Epstein-Barr virus in cancer*. *Expert Opin Biol Ther*, 2006. **6**(11): p. 1193-205.
8. Stenmark, M.H., et al., *Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **88**(3): p. 580-8.
9. Lin, Z., et al., *Human papillomavirus 16 detected in nasopharyngeal carcinomas in white Americans but not in endemic Southern Chinese patients*. *Head Neck*, 2014. **36**(5): p. 709-14.
10. Hirayama, T., *Descriptive and analytical epidemiology of nasopharyngeal cancer*. *IARC Sci Publ* (1971), 1978(20): p. 167-89.
11. Landen, M., et al., *Alcohol-attributable mortality among American Indians and Alaska Natives in the United States, 1999-2009*. *Am J Public Health*, 2014. **104 Suppl 3**(Suppl 3): p. S343-9.
12. Lee, A.W., et al., *Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(4): p. 1107-16.
13. Chan J, B.F., McCarron P et al, *Nasopharyngeal Carcinoma*. *Pathology and genetics of head and neck tumours*, 2005: p. 85-97.
14. Sanguineti, G., et al., *Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(5): p. 985-96.
15. Lee, A.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**(2): p. 261-70.
16. Chang, M.C., et al., *Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Radiol*, 2013. **82**(2): p. 366-73.
17. Li, H., C.M. Xie, and X.W. Liu, *[Comparison of the efficacy of diffusion-weighted imaging and PET-CT in diagnosis of nasopharyngeal cancer]*. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2011. **33**(10): p. 791-2.
18. Li, W., et al., *[Value of (99)Tc(m)-MDP SPECT/CT in clinical decision-making for nasopharyngeal carcinoma and a comparison of the values of different imaging techniques for diagnosing skull-base bone invasion]*. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2017. **39**(2): p. 133-137.
19. Yao, X.S., et al., *[Study on the assignment method of intensity modulated radiotherapy plan for nasopharyngeal carcinoma based on MR images]*. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2021. **43**(8): p. 850-855.
20. Pan, J.J., et al., *Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy*. *Cancer*, 2016. **122**(4): p. 546-58.
21. Heng, D.M., et al., *Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer*, 1999. **86**(10): p. 1912-20.
22. Lee, A.W., et al., *Staging of nasopharyngeal carcinoma: from Ho's to the new UICC system*. *Int J Cancer*, 1999. **84**(2): p. 179-87.
23. Sham, J.S. and D. Choy, *Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients*. *Br J Radiol*, 1990. **63**(745): p. 51-8.
24. Teo, P., et al., *Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **36**(2): p. 291-304.

25. Au, J.S., et al., *In-depth evaluation of the AJCC/UICC 1997 staging system of nasopharyngeal carcinoma: prognostic homogeneity and proposed refinements*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(2): p. 413-26.
26. Chua, D.T., et al., *Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis*. *Cancer*, 1996. **78**(2): p. 202-10.
27. Chen, M.K., et al., *Better prediction of prognosis for patients with nasopharyngeal carcinoma using primary tumor volume*. *Cancer*, 2004. **100**(10): p. 2160-6.
28. Lee, C.C., et al., *Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: significance for survival*. *Auris Nasus Larynx*, 2008. **35**(3): p. 376-80.
29. Zaghoul, M.S., et al., *Does primary tumor volume predict the outcome of pediatric nasopharyngeal carcinoma?: A prospective single-arm study using neoadjuvant chemotherapy and concomitant chemotherapy with intensity modulated radiotherapy*. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016. **12**(2): p. 143-50.
30. King, A.D., et al., *Paranasopharyngeal space involvement in nasopharyngeal cancer: detection by CT and MRI*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2000. **12**(6): p. 397-402.
31. Perez, C.A., et al., *Cancer of the nasopharynx. Factors influencing prognosis*. *Cancer*, 1969. **24**(1): p. 1-17.
32. Perez, C.A., et al., *Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **23**(2): p. 271-80.
33. Chu, A.M., et al., *Irradiation of nasopharyngeal carcinoma: correlations with treatment factors and stage*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984. **10**(12): p. 2241-9.
34. Marks, J.E., J.L. Phillips, and H.R. Menck, *The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer*, 1998. **83**(3): p. 582-8.
35. Bakst, R.L., et al., *Hypofractionated dose-painting intensity modulated radiation therapy with chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(1): p. 148-53.
36. Lee, A.W., et al., *Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(1): p. 35-42.
37. Lee, A.W., et al., *Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 75-85.
38. Mesic, J.B., G.H. Fletcher, and H. Goepfert, *Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981. **7**(4): p. 447-53.
39. Ho, K.F., R. Swindell, and C.V. Brammer, *Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly Cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK*. *Acta Oncol*, 2008. **47**(8): p. 1513-8.
40. Fang, F.M., et al., *Health-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma patients with cancer-free survival after treatment*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(4): p. 959-68.
41. Rades, D., et al., *Toxicity of two cisplatin-based radiochemotherapy regimens for the treatment of patients with stage III/IV head and neck cancer*. *Head Neck*, 2008. **30**(2): p. 235-41.

42. Lin, J.C., et al., *Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(5): p. 1127-36.
43. Palazzi, M., et al., *Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1451-8.
44. Teo, P.M., 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**(5): p. 1311-22.
45. Yeh, S.A., et al., *Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(3): p. 672-9.
46. Lucky, S.S., et al., *Patient-Derived Nasopharyngeal Cancer Organoids for Disease Modeling and Radiation Dose Optimization*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 622244.
47. Lee, A.W., et al., *Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **38**(1): p. 43-52.
48. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
49. Carpen, T., et al., *Occupational risk variation of nasopharyngeal cancer in the Nordic countries*. BMC Cancer, 2022. **22**(1): p. 1130.
50. Ruuskanen, M., et al., *Outcome of nasopharyngeal carcinoma in Finland: A nationwide study*. Acta Oncol, 2018. **57**(2): p. 251-256.
51. Sidler, D., et al., *Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT): a Swiss single-institutional experience during 1990-2005*. Swiss Med Wkly, 2010. **140**(19-20): p. 273-9.
52. Perez Plasencia, D., et al., *[Clinical descriptive study of 40 patients with carcinoma of the nasopharynx in advanced stage in an area of low epidemiological risk]*. Acta Otorrinolaringol Esp, 2002. **53**(7): p. 473-80.
53. Ghosh-Laskar, S., et al., *Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results*. Head Neck, 2016. **38 Suppl 1**: p. E1481-7.
54. Gupta, T., et al., *Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma*. PLoS One, 2018. **13**(7): p. e0200137.
55. Ma, Z., et al., *IMRT improves local control in patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional radiotherapy: propensity score-matched analysis*. Jpn J Clin Oncol, 2021. **51**(9): p. 1444-1451.
56. Luo, M.S., G.J. Huang, and H.B. Liu, *Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(24): p. e15951.
57. Xu, M., et al., *Long-term survival outcomes and adverse effects of nasopharyngeal carcinoma patients treated with IMRT in a non-endemic region: a population-based retrospective study*. BMJ Open, 2021. **11**(8): p. e045417.
58. Sun, X.S., et al., *Future of Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma*. Br J Radiol, 2019. **92**(1102): p. 20190209.



## 8 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name	Christian Mircea Grad
Adresse	X
Geburtsdatum	26. September 1977 in Baia-Mare (Neustadt), Rumänien
Familienstand	X

### Schulbildung:

1984 – 1987	Școala generală Nr. 20 Baia-Mare, Rumänien
1987 – 1988	Deutsche Schule Baia-Mare, Rumänien
1988 – 1989	Grundschule Rodenhof Saarbrücken, Saarland
1989 – 1998	Otto-Hahn-Gymnasium Saarbrücken, Saarland

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

Wintersemester 1999/ 2000	Erstimmatrikulation an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg im Studiengang Humanmedizin
Wintersemester 2000/ 2001	Exmatrikulation Magdeburg und Immatrikulation an der Freien Universität (FU) Berlin im Studiengang Humanmedizin
März 2002	Physikum
März 2003	1. Staatsexamen
September 2005	2. Staatsexamen
November 2006	3. Staatsexamen, Ärztliche Prüfung absolviert

### Facharztweiterbildung:

März 2007 – Februar 2008 Chirurgisches Jahr in den Hochtaunuskliniken,  
Standort Usingen.

März 2008 – Mai 2012 Facharztweiterbildung für Urologie im Klinikum Darmstadt.

Seit 05/2012: Facharzt für Urologie

Seit 07/2012: Facharztweiterbildung in Radioonkologie an der  
Universitätsklinik Mainz.

Seit 05/2019: Facharzt für Radioonkologie und Strahlentherapie