

Diplomarbeit

**Nasopharynxkarzinom: Therapeutische Aspekte bei
einer in Europa seltenen Erkrankung**

eingereicht von

Charlotte Elisabeth Hess

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

unter der Anleitung von

Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ulrike Prettenhofer, MSc

Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. med univ. et scient.med. Markus Gugatschka

Graz, den 22.9.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.9.2016

Charlotte Hess eh

Danksagungen

Ich danke meiner Erstbetreuerin Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ulrike Prettenhofer, MSc für Ihre Unterstützung bei der Umsetzung meiner Idee und natürlich bei dem langen Prozess bis zur fertigen Diplomarbeit.

Meinem Zweitbetreuer Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. med univ. et scient.med. Markus Gugatschka danke Ich für seine spontane Zusage und kompetenten Unterstützung bei der Vollendung dieser Arbeit

Insbesondere meinen Eltern, aber auch meiner ganzen restlichen Familie und meinem Freund danke Ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Nasopharynxkarzinom ist ein seltener Tumor in Europa, der meist im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die Strahlentherapie ist entscheidend für die lokoregionäre Tumorkontrolle, eine zusätzliche systemische Chemotherapie verbessert die Prognose.

Methode: Retrospektiv wurden Krankenakten von 46 PatientInnen (mittleres Alter: 56,66; SD \pm 12,80 Jahren), die wegen eines Nasopharynxkarzinoms in den Jahren 2004-2014 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Graz behandelt wurden, analysiert. 17 PatientInnen befanden sich in Stadium IV, 21 in Stadium III und acht in Stadium II. Histologisch hatten 27 PatientInnen ein Plattenepithelkarzinom, 15 PatientInnen ein undifferenziertes Karzinom und vier sonstige histologische Subtypen (Adenoidzystisches-, lymphoepitheliales-, neuroendokrines- und Adenokarzinom). Bei 20 PatientInnen wurde eine Virusassoziation geprüft, davon hatten 12 PatientInnen einen Epstein-Barr-Virus (EBV) positives-, vier PatientInnen ein Humanes-Papilloma-Virus (HPV) positives-Karzinom. Alle PatientInnen erhielten eine lokoregionäre Radiotherapie (65-75 Gy), 38 PatientInnen erhielten eine zusätzliche Chemotherapie, meist mit Cisplatin. Analysiert wurden Gesamt- und rezidivfreie Überlebensraten, Metastasenentwicklung, Akutnebenwirkungen und Spätfolgen.

Ergebnisse: Nach fünf Jahren betrug das Gesamtüberleben 61,8% und das rezidivfreie Überleben 62,9%. 12 von 46 (76,1%) PatientInnen entwickelten Metastasen (10 nach vorherigem Rezidiv). Die Anwendung der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und einer konkomitant zur Radiotherapie gegebenen Chemotherapie ergab die beste Tumorkontrolle. PatientInnen mit virusassoziierten Tumoren zeigten eine bessere Tumorkontrolle (4 von 4 PatientInnen bei HPV Positivität und 9 von 12 PatientInnen bei EBV Positivität sind am Ende des Beobachtungszeitraums noch am leben). Grad 3 Akutnebenwirkung der Radiotherapie waren häufig (76,1 %), eine Xerostomie die wichtigste Spätfolge. Eine sichere Korrelation von Therapiefolgen zu den verschiedenen Behandlungsformen konnte nicht gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die hier erhobenen Ergebnisse sind vereinbar mit denen der internationalen Literatur. Die international übliche Empfehlung (konkomitante Chemotherapie mit IMRT) wurde bestätigt. Das Vorliegen einer Virusassoziation scheint mit einer besseren Prognose einherzugehen und eröffnet möglicherweise neue Therapieoptionen. Damit könnte eventuell die relativ hohe Fernmetastasierungsrate und/oder die hohe Rate an Therapiefolgen reduziert werden.

Abstract

Background: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a rare tumour in Europe and occurs primarily in already advanced stages. Radiotherapy is essential for locoregional control. With additional chemotherapy prognosis can be significantly improved.

Material and Methods: The data of 46 patients which have been treated at the Department of Radiotherapy at the Medical University of Graz between 2004 and 2014 were analyzed. 17, 21 and eight patients had NPC stages IV, III and II, respectively. Histologically, 27 and 15 patients had undifferentiated and squamous cell carcinomas, resp. (4 other). In 20 patients virus association was determined: 12 and 4 carcinomas were Epstein-Barr virus- (EBV) and Human papillomavirus- (HPV) positive. All patients received locoregional radiotherapy with total doses between 65 and 75 gray, 38 patients received additional chemotherapy mostly with cisplatinum. Overall- and relapse-free survival rates, and the rates of distant metastasis, of acute reactions and of late sequelae were analyzed.

Results: Overall and relapse-free survival at 5 years were 61,8% and 62,9% respectively. 12/46 (76,1 %) of patients developed distant metastases, 10 after locoregional relapse. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concomitant application of chemotherapy were associated with better results. Patients with virus-associated carcinomas showed improved tumour control (4/4 with HPV- and 9/12 with EBV positivity) Grade III acute side effects of radiotherapy and late sequela such as xerostomia were frequent and not correlated with specific details of the treatment modalities.

Conclusions: The current data in this analysis are consistent with the international literature. Recommendations include high dose radiotherapy with the application of IMRT and concurrent cisplatinum based chemotherapy. Virus associated carcinoma seemed to result in better prognosis and may potentially offer new treatment options. As a result, the high rate of distant metastases and/or of severe side effects may be reduced in future.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomie.....	2
1.2 Epidemiologie.....	5
1.3 Pathologie.....	5
1.4 Ätiologie.....	6
1.5 Klinische Symptomatik.....	6
1.6 Diagnose	7
1.6.1 Bildgebung.....	7
1.7 Stadieneinteilung.....	8
1.8 Prognostische Faktoren.....	9
1.9 Therapie	10
1.9.1 Radiotherapie.....	10
1.9.2 Chemotherapie.....	13
1.9.3 Behandlungsergebnisse.....	13
1.10 Follow-up.....	14
1.11 Therapie des Rezidivs.....	15
1.12 Therapiefolgen.....	15
2 Material und Methoden	17
2.1 PatientInnen.....	17
2.2 Datenerhebung.....	19
2.3 Behandlungskonzepte.....	20
2.3.1 Primärtherapie.....	21
2.3.1.1 Radiotherapie.....	21
2.3.2 Systemtherapie.....	23
2.3.2.1 Operation.....	24
2.3.3 Therapie der lokoregionären Rezidive.....	25
2.4 Statistik.....	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Overall survival.....	26
3.2 Remission:.....	31
3.3 Lokalrezidiv.....	32

3.4	Metastasen	35
3.5	Prognostische Faktoren.....	38
3.6	Nebenwirkungen	44
3.6.1	Akutenebenwirkungen	44
3.6.2	Spätfolgen der Therapie	50
3.7	Zweittumore.....	52
4	Diskussion.....	53
4.1	Chemotherapie.....	56
4.2	IMRT und Tumorkontrolle.....	57
4.3	IMRT und Therapiefolgen.....	57
4.4	Hämatologische Nebenwirkungen.....	58
4.5	Weitere Therapiefolgen.....	58
4.6	Operation als Therapieoption.....	59
4.7	Virusassoziation.....	59
4.8	Ausblick.....	60
4.9	Zusammenfassung.....	61
5	Literaturverzeichnis.....	62

Glossar und Abkürzungen

CI	-	Konfidenzintervall
COPD	-	chronic obstructive pulmonary disease
CT	-	Chemotherapie
CTV	-	clinical target volume
EBV	-	Epstein-Barr-Virus
GTV	-	gross tumor volume
Gy	-	Gray
HPV	-	Humanen-Papilloma-Virus
IMRT	-	Intensity modulated Radiotherapy
IF	-	Interferontherapie
J.	-	Jahre
LK	-	Lymphknoten
LKH	-	Landeskrankenhaus
M.	-	Monate
MRT	-	Magnetresonanztherapie
NPC	-	Nasopharynxkarzinom
OS	-	Overall survival
Pat.	-	PatientInnen
PEG	-	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	-	Photonen Emissions Tomographie
PET-CT	-	Photonen Emissions Tomographie kombiniert mit einer Computertomographie
PFS	-	progression free survival
PTV	-	planned target volume
RT	-	Radiotherapie
RCT	-	Radiochemotherapie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Anatomie des Halses (4).....	3
Abbildung 2: Anatomische Übersicht Lymphabfluss (5).....	4
Abbildung 3: Thermoplast Bestrahlungsmaske (1).....	11
Abbildung 4: Bestrahlungsplan für die IMRT eines Nasopharynxkarzinoms. Man kann Einzeldosis und Gesamtdosis an primär befallenen (rot 70 Gy) und adjuvant (blau 50 Gy) zu behandelnde Zielvolumina exakt anpassen.....	13
Abbildung 5: Tumorbedingtes Versterben 45 der PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach Art der Radiotherapie.....	28
Abbildung 6: Tumorbedingte Sterbefälle der 45 PatientInnen mit NPC behandelt mittels 3D-Therapie aufgeschlüsselt nach Art der zusätzlichen Chemotherapie.....	30
Abbildung 7: Tumorbedingte Sterbefälle der 45 PatientInnen mit NPC behandelt mittels IMRT aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie.....	30
Abbildung 8: Tumorbedingte Sterbefälle der 45 PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie, unabhängig von der Bestrahlungsart.....	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven des A: Gesamtüberleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Diagnosestellung und B: das tumorspezifische Überleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Beginn der RT.....	32
Abbildung 10: Häufigkeit der Remissionsart aufgeschlüsselt nach Art der durchgeführten Therapie.....	35
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens bei 46 PatientInnen mit NPC.....	36
Abbildung 12: Häufigkeit einer Rezidiventwicklung bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels 3D-Therapie in Abhängigkeit der zusätzlichen Therapie.....	37
Abbildung 13: Häufigkeit einer Rezidiventwicklung bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels IMRT in Abhängigkeit der Art der Chemotherapie.....	37
Abbildung 14: Häufigkeit einer Rezidiventwicklung bei 46 PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie unabhängig von der Art der Radiotherapie. .	38
Abbildung 15: Verteilung der Häufigkeit von Fernmetastasen bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels 3D-Therapie, aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie.....	39
Abbildung 16: Verteilung der Häufigkeit von Fernmetastasen bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels IMRT, aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie.....	40

Abbildung 17: Verteilung der Häufigkeit von Fernmetastasen bei 46 PatientInnen mit NPC bei verschiedenen Chemotherapien, unabhängig von der Art der Radiotherapie.....	40
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Tumorspezifischen- und Rezidivfreien Überleben untersucht auf das Stadium als prognostischen Faktor bei 46 PatientInnen mit NPC.....	43
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, tumorspezifischen- und rezidivfreien Überleben untersucht auf die Histologie als prognostischen Faktor bei 46 PatientInnen mit NPC.....	44
Abbildung 20: Anteil der EBV positiven und negativen NPC an den gesamt getesteten Proben.....	45
Abbildung 21: Anteil der HPV positiven und negativen NPC an den gesamt getesteten Proben.....	45
Abbildung 22: Verteilung der Histologien bei den 16 PatientInnen mit virusassoziiertem NPC.....	46
Abbildung 23: Häufigkeit der Grade der Mukositis in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC.....	49
Abbildung 24: Häufigkeit der Grade der Dermatitis in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC.....	49
Abbildung 25: Häufigkeit der Grade des Geschmacksverlustes in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC.....	50
Abbildung 26: Häufigkeit der Grade der Dysphagie in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC.....	50
Abbildung 27: Häufigkeit und Schwere der Leukopenie aufgeschlüsselt bei der Therapie des NPC bei den 43 PatientInnen.....	51
Abbildung 28: Häufigkeit und Schwere der Anämie aufgeschlüsselt bei der Therapie des NPC bei den 43 PatientInnen.....	52
Abbildung 29: Häufigkeit und Schwere der Thrombopenie aufgeschlüsselt bei der Therapie des NPC bei den 43 PatientInnen.....	52
Abbildung 30: Häufigkeit der Grade der Xerostomie in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadium Einteilung (12).....	8
Tabelle 2: N-Stadium Einteilung (12).....	8
Tabelle 3: M-Stadium Einteilung (12).....	9
Tabelle 4: Staging: Stadium 1-4 (12).....	9
Tabelle 5: Stadieneinteilung Grad 1-4 (12).....	9
Tabelle 6: maximale Strahlendosis der Risikoorgane (2)	12
Tabelle 7: Patientengut der 46 PatientInnen mit Nasopharynxkarzinom.....	19
Tabelle 8: Analyisierte Faktoren bei den 46 PatientInnen mit NPC.....	20
Tabelle 9: Alle durchgeführten Behandlungskonzepte der 46 PatientInnen mit NPC.....	21
Tabelle 10: Details der Radiotherapie bei den 46 PatientInnen mit Nasopharynxkarzinom	22
Tabelle 11: Details der Systemtherapie der 46 PatientInnen mit Nasopharynxkarzinom....	24
Tabelle 12: Operative Behandlung	24
Tabelle 13: Rezidivtherapie bei 14/46 PatientInnen mit Nasophaynxkarzinom.....	25
Tabelle 14: Tumorbedingtes Versterben, lokoregionäre Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung der 46 (45) PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach durchgeführter Therapie.....	27
Tabelle 15: Gesamtüberleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Diagnose	32
Tabelle 16: Tumorspezifisches Überleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Beginn der RT	34
Tabelle 17: Rezidiventwicklung bei den 46 PatientInnen mit NPC.....	36
Tabelle 18: Verteilung der Fernmetastasender PatientInnen mit Metastasen nach Therapie des NPC.....	39
Tabelle 19: Prognostische Faktoren in Bezug auf Gesamtüberleben, P-Werte der Überlebensanalyse ab Diagnose.....	42
Tabelle 20: Prognostische Faktoren in Bezug auf tumorspezifisches Überleben, P-Werte der Überlebensanalyse ab Beginn RT.....	42
Tabelle 21: Prognostische Faktoren in Bezug auf rezidivfreies Überleben, P-Werte der Überlebensanalyse ab Beginn RT.....	42
Tabelle 22: tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei PatientInnen aufgeschlüsselt nach dem primären Stadium	43

Tabelle 23: tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei PatientInnen in Abhängigkeit der Histologie des NPC.....	44
Tabelle 24: Tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei virusassoziierten NPC	47
Tabelle 25: Tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei primär operierten PatientInnen mit NPC.....	47
Tabelle 26: Berichtete Nebenwirkungen bei den 46 PatientInnen bei Therapie des NPC..	48
Tabelle 27: berichtete hämatologische Nebenwirkungen bei Behandlungen.....	51
Tabelle 28: berichtete Spätfolgen nach Therapie der 46 PatientInnen mit NPC.....	54
Tabelle 29: Gesamtüberleben und lokoregionäre Kontrolle nach verschiedenen Therapiestrategien bei NPC.....	58
Tabelle 30: CTC-Score Blutwerte.....	71
Tabelle 31: CTC Nebenwirkungen (20).....	72
Tabelle 32: Lent-Soma chronische Nebenwirkungen (21).....	73

1 Einleitung

Das Nasopharynxkarzinom, ein Karzinom des Nasopharynxepithels, wurde erstmals 1921 von Schmincke und Regaud (3) beschrieben. Diese Tumorentität, die gehäuft in Südost-Asien, Nord-Afrika und Alaska, *seltener in Österreich* und Westeuropa anzutreffen ist, zeigt einen Altersgipfel in der 6 Lebensdekade. *Ätiologisch* kommen verschiedene Umweltfaktoren, genetische Faktoren und eine Virusgenese in Frage. Die Diagnose erfolgt zumeist histologisch durch eine Biopsie, nicht selten in Zusammenhang mit einer positiven EBV-Serologie. Bei Erstdiagnose weisen bereits viele PatientInnen eine fortgeschrittene inoperable Erkrankung mit lokoregionärer Metastasierung auf, in Einzelfällen sogar eine Fernmetastasierung in Knochen oder Lunge. Die Behandlung erfolgt üblicherweise durch eine *konkomitante Radiochemotherapie*. Die *Heilungschancen* bei nicht metastasierten PatientInnen sind gut, verschlechtern sich aber massiv bei Auftreten eines Rezidivs oder von Fernmetastasen.

Akutnebenwirkungen, wie Mukositis, Dermatitis und *Spätkomplikationen* wie Xerostomie, Fibrosen (z.B. im Bereich der Subkutis, im Kiefergelenk oder im Larynx) und rezidivierende Otitiden sind meist auf die hohe Strahlendosis zurückzuführen, die für eine ausreichende Tumorkontrolle erforderlich ist. Daher werden weltweit Anstrengungen unternommen neue und schonendere Therapieoptionen und -kombinationen zu erforschen.

Ziel dieser Arbeit ist die Datenerfassung und Auswertung der Ergebnisse des Therapiekonzepts in der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms bei PatientInnen an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Universität Graz. Besonderes Augenmerk soll dabei auf das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungsrate gelegt werden.

1.1 Anatomie

Der Nasopharynx ist ein offener kubischer Raum, der sich im Anschluss an die Nasenhöhle und die Choanen bis auf die Höhe der Uvula hinabstreckt. Nach inferior stellt der pharyngeale Isthmus die Grenze zum Oropharynx dar. Das Dach und die hintere Wand werden von der Basis des Sphenoids, dem Clivus und dem ersten cervicalen Wirbel gebildet. Der Boden besteht aus der superioren Oberfläche des weichen Gaumens. Die Eustachische Röhre öffnet sich in die laterale Wand des Nasopharynx und formt an dieser Stelle einen Kamm, den Torus tubarius. Posterior von diesem befindet sich die Rosenmüller Grube. Die laterale und posteriore Wand werden durch die Fascia pharyngeobasilaris verstärkt, welche mit der Schädelbasis verwachsen ist. Es gibt Foramina und Fissuren an der Schädelbasis, über welche sich das Nasopharynxkarzinom unter Umständen in den Schädel ausbreiten kann. Hervorzuheben seien hier das Foramen lacerum und ovale, da bei diesen eine sehr enge anatomische Beziehung zu dem Sinus cavernosus und den Kranialnerven 3 und 4 besteht. (2) In Abbildung 1 ist dies bildlich noch einmal dargestellt.

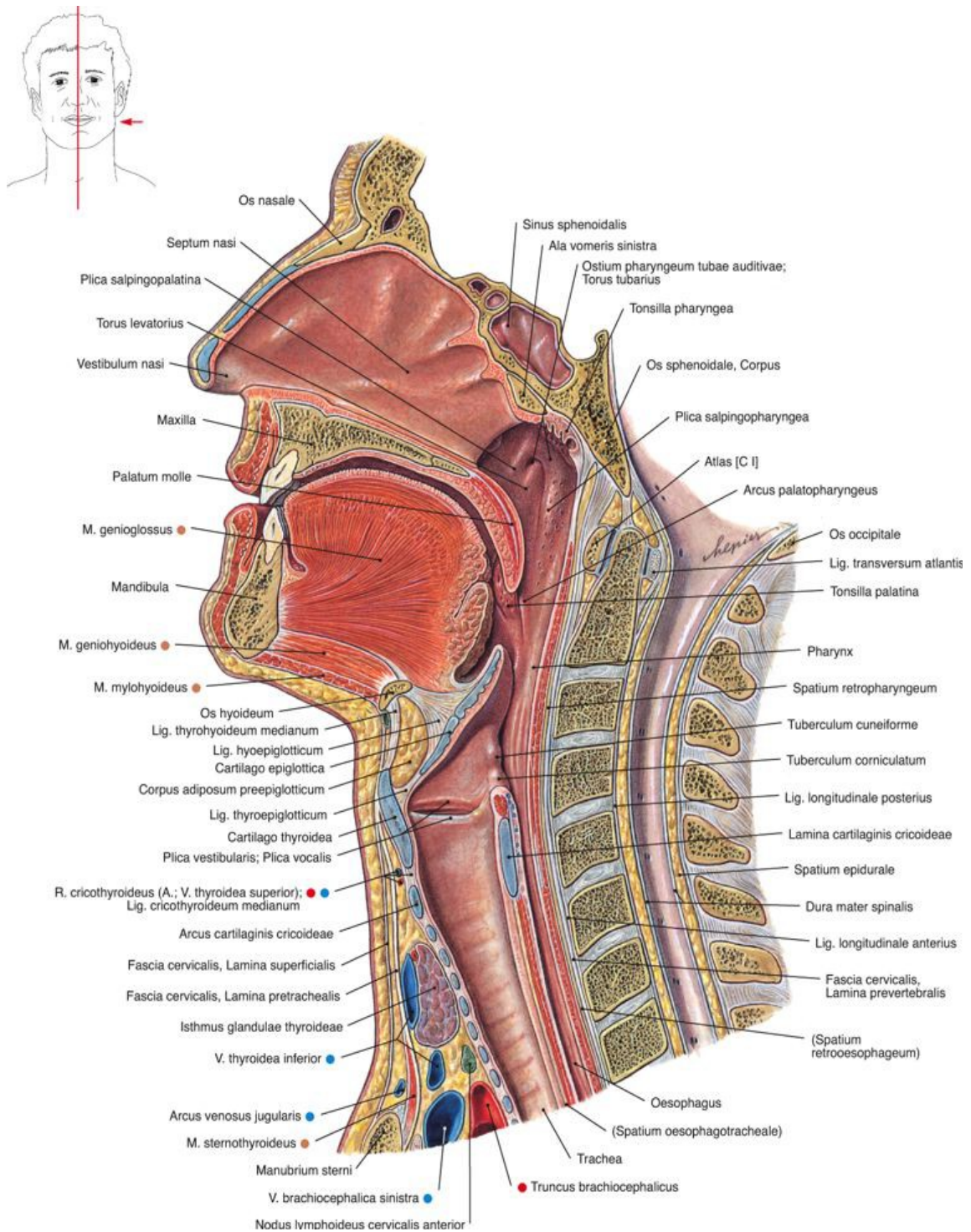


Abbildung 1: Übersicht Anatomie des Halses (4)

Die Ausbreitung des Tumors kann per continuitatem, lymphogen und hämatogen erfolgen. Die lokale Ausbreitung ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors in Schädelbasis, Oropharynx, Mittelohr, Orbita, Nasennebenhöhlen, Tonsillen, C1-Wirbel

und kraniale Nerven 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11. 85-90% der PatientInnen weisen bei Diagnose eine lymphogene Metastasierung in die ipsilateralen Lymphknoten auf. Bei 50% der PatientInnen besteht bereits ein bilateraler Lymphknotenbefall. (2) Der Lymphabfluss im Nasopharynxbereich (siehe Abb. 2) führt über mehrere Bahnen in den Para- und Retropharyngealraum (Rouvier-Lymphknoten 9,12) sowie über die Lymphknoten occipital und nuchal und über eine Lymphknotenkette im Bereich des N.Accessorius. (2)

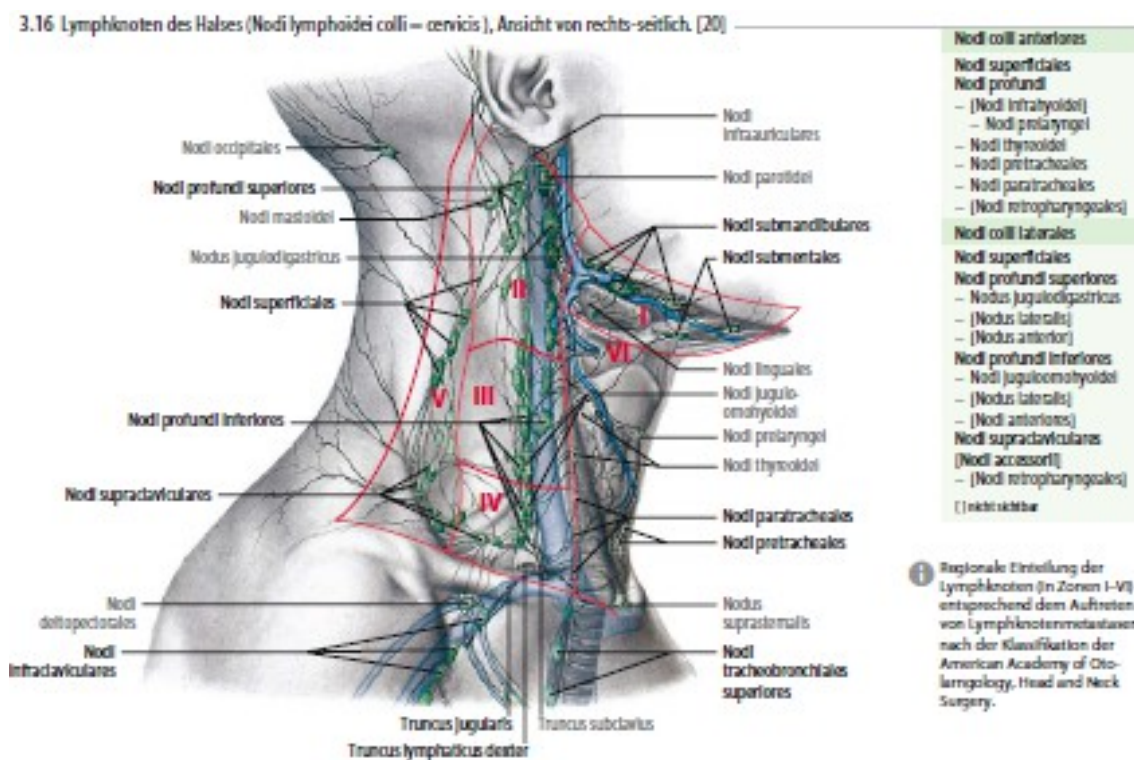


Abbildung 2: Anatomische Übersicht Lymphabfluss (5)

Die hämatogene Metastasierung ist zum Zeitpunkt der Diagnose eher selten anzutreffen (3-6%), erhöht sich jedoch im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auf 18-50%. (2) Knochenmetastasen sind häufiger anzutreffen als Leber- und Lungenmetastasen, wobei letztere eine bessere Prognose aufweisen. Selten kommt es zu Hirn- und Hautmetastasen. Je ausgeprägter der Lymphknotenbefall, desto höher ist das Risiko für Fernmetastasierung.

Die Schleimhaut des Nasopharynx wird von respiratorischem Flimmerepithel gebildet, ein variabler Grad an Metaplasie des Epithels wird als Normalbefund erachtet. Das Gewebe ist reich an lymphatischem Gewebe und Lymphfollikeln. (2)

1.2 Epidemiologie

Das Nasopharynxkarzinom ist in den meisten Teilen der Welt ein seltener Tumor. Die Inzidenz liegt in den USA und Japan bei 0,6/100.000/Jahr, in Westeuropa bei 0,5-1/100.000/ Jahr (6) und in Hong Kong und Guandong Provinz in Südchina bei 26,9/100.000/Jahr. Männer erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Frauen, allerdings ungefähr im gleichen Alter. In der Niedrigrisiko-Gruppe gibt es zwei Altersgipfel bei 15-25 Jahren und 50-59 Jahren. In der Hochrisiko-Gruppe gibt es einen Altersgipfel in der 4-5 Lebensdekade. (2)

1.3 Pathologie

Die meisten malignen Tumore im Nasopharynx sind Karzinome des Plattenepithels (80-99%). Selten sind es Adenokarzinome, Plasmazytome, Melanome und Sarkome. Die World Health Organization hat 2005 bezüglich des Nasopharynxkarzinom histopathologische Kriterien veröffentlicht, welche 3 Hauptgruppen inkludieren. (3, 7)

- *Verhornendes Plattenepithel* ist charakterisiert durch das Vorhandensein von Keratin Perlen oder intrazellulärem Keratin. Dabei kann eine Korrelation mit dem Humanen-Papilloma-Virus (HPV) vorliegen.
- *Nicht-verhornendes Plattenepithel* ist gekennzeichnet durch das vollständige Fehlen von Keratin Formationen. Diese Gruppe kann in einen *differenzierte* und einen *undifferenzierte Subtyp* unterteilt werden. Der undifferenzierte Typ ist stark assoziiert mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV).
- *Basaloides Plattenepithelkarzinom* ist sehr selten <0,2%. Es ist gekennzeichnet durch eng gepackte kleine Tumorzellen, welche sich läppchenförmig formieren und ab und zu pallisadenförmige Muster mit Plattenepithelkarzinom Elementen aufweisen.

Das lymphoepitheliale Karzinom, oder Lymphoepitheliom, wird als eine morphologische Variante des undifferenzierten Karzinoms betrachtet, in welchem viele Lymphozyten unter den Tumorzellen gefunden werden können. Die histologischen Grenzen sind nicht strikt. Es können verschiedene Gruppen nebeneinander auftreten.

Die Geographie, Rasse und Herkunft haben eine Auswirkung auf den Tumortyp. So liegt die Häufigkeit des nicht-verhornenden Karzinoms in Hong Kong bei 99%, in den USA allerdings nur bei 75%. (2)

1.4 Ätiologie

Für die Entstehung des Nasopharynxkarzinoms werden multifaktorielle Ursachen angenommen. Deren drei wichtigsten ätiologischen Faktoren sind:

- *Genetik*: Es wird vermutet dass verschiedene HLA Haplotypen eine Rolle spielen, z.B. A2, B46 und B17. (2)
- *Umweltfaktoren* wie zum Beispiel gesalzener Fisch, Alkohol, Zigarettenrauch, Staub und Formaldehyd. Tabakrauch spielt in Nichtendemiegebieten eine größere Rolle als in Endemiegebieten. (8)
- *Viren*: Hier sind besonders das Epstein-Barr-Virus, welches besonders stark mit dem nicht-verhornenden, undifferenzierten Typ assoziiert ist sowie das Humane-Papilloma-Virus, welches bei dem verhornenden Typ vorkommt. (2)

1.5 Klinische Symptomatik

PatientInnen mit Nasopharynxkarzinomen können verschiedene Symptome aufweisen. Aufgrund der Tumormasse im Nasopharynx kommt es zu Epistaxis, nasaler Obstruktion und Ausfluss. Des Weiteren führt eine lateralposteriore Ausbreitung des Tumors teilweise zu einer Dysfunktion der Eustachische Röhre und damit zu akustischen Beschwerden (9) beispielsweise Tinnitus. (7)

Eine superiore Ausbreitung und Erosion der Schädelbasis kann eine Lähmung der kraniellen Nerven 5,6 verursachen und führt unter Umständen zu Kopfschmerzen, Diplopie, Gesichtsschmerz und Taubheit. Die Schwellungen im Bereich des Nackens und Kieferwinkel weisen auf metastasierte zervikale Lymphknoten hin. Symptome wie Gewichtsverlust und Anorexia sind primär selten, und deuten meist auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin.

Aufgrund der unterschiedlichen, zum Teil atypischen Symptome wird das Nasopharynxkarzinom meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Eine retrospektive Studie zeigte, dass bei Diagnosestellung eines Nasopharynxkarzinoms eine Nackenschwellung bei 76%, eine nasale Dysfunktion bei 73%, aurale Dysfunktion bei 62% sowie ein Kopfschmerz bei 35% der PatientInnen vorlag. (2)

1.6 Diagnose

Bei oben genannten Symptomen wird folgendes Vorgehen zur Diagnosefindung empfohlen: Eine gezielte Anamnese sowie eine physikalische Untersuchung sind die Basis. Im Besonderen sollte eine Palpation der Lymphknoten und eine Testung der kraniellen Nerven, sowie eine Gehör- und Visustestung erfolgen. Laborserologisch ist eine EBV-Serologie mit Bestimmung des Immunglobulin A, des Antiviralen Antigen sowie eine Bestimmung des EBV-DNA Levels im Serum sinnvoll. Desweiteren ist eine Bestimmung der Nierenwerte, des großen Blutbildes und der Leberwerte zu befürworten. (2) Eine definitive Diagnose kann nur mit einer positiven Biopsie des Tumors gestellt werden, unterstützt durch die Bildgebung. (7) Die Biopsie des Tumors kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden. (2)

1.6.1 Bildgebung

Die Panendoskopie liefert Informationen über die oberflächliche Tumorausbreitung im Nasopharynx und den angrenzenden Schleimhäuten, kann jedoch keine Aussagen über die Tiefeninvasion in das umgebende Gewebe abgeben. Daher ist eine weitere Bildgebung dringend indiziert. Zur Definition der Tumorgöße ist die Magnetresonanztomographie der Computertomographie vorzuziehen, da sie in der Lage ist, Tumormasse von gesundem Weichteilgewebe zuverlässiger abzugrenzen. Ebenso können mit der Magnetresonanztomographie die tiefen cervikalen und retropharyngealen Lymphknoten genauer beurteilt und eine Knochenmarksinfiltration ausgeschlossen werden. (9)

Die Dünnschicht-Computertomographie im Knochenfenster hingegen ist sehr aussagekräftig in der Beurteilung einer möglichen Knocheninfiltration, falls durch die MRT der Zustand der Schädelbasis nicht zufriedenstellend geklärt werden kann. Diese Differenzierungen sind maßgeblich im Rahmen der Bestimmung der genauen Tumorausdehnung und der Metastasensuche und damit auch für das weitere Procedere wichtig. Bei der Diagnose von Fernmetastasen hat sich gezeigt, dass Computertomographie- und Magnetresonanztomographie keine weiteren Informationen liefern, genau wie auch Knochenscans, Leber Szintigraphie, Abdomen-Ultraschall und Knochenmarksbiopsien. Eine Metastasensuche ist bei PatientInnen in Stadium N0 oder T1 nicht indiziert. Bei Hoch-Risiko Patienten (N3) muss eine Metastasensuche erfolgen. (2) Am besten ist das PET-CT für diese Untersuchung geeignet. Das PET-CT kann auch bei

einem positiven Lymphknoten und unbekanntem Primum ein Nasopharynxkarzinom nachweisen, ebenso wenn vorher die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und die Panendoskopie einen negativen Befund lieferten. (10)

Um den Behandlungserfolg nach der Behandlung festzustellen, haben Computertomographie und Magnetresonanztomographie nur eine niedrige Sensitivität und eine moderate Spezifität um Tumorreste zu beschreiben. Die Positronenemissionstomographie ist sensitiver als die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie um Reste und Rezidive eines Tumors zu entdecken. (7)

In Endemieeregionen scheint ein Screening eine hilfreiche Möglichkeit um Nasopharynxkarzinome in frühen Stadien zu diagnostizieren. Im Moment laufen Studien zur Überprüfung der genauen Verfahrensweise und Umsetzbarkeit. (9) In Westeuropa ist dies aufgrund der niedrigen Inzidenz nicht indiziert. (7)

1.7 Stadieneinteilung

Es haben sich verschiedene Staging-Systeme etabliert. In Europa und den USA wird das System der American Joint Committee on Cancer Staging and End Result Reporting/International Union Against Cancer (AJC/UICC) bevorzugt (siehe Tabelle 1-5).

T1	Tumor begrenzt auf Nasopharynx
T2	Tumorausbreitung auf das Weichteilgewebes des Oropharynx und/oder Nasenraum
T2a	ohne parapharyngeale Ausbreitung
T2b	mit parapharyngealer Ausbreitung
T3	Tumor infiltriert Knöchernen Strukturen oder den paranasalen Sinus
T4	Tumorausbreitung intrakraniell, Orbita, kraniellen Nerven, Fossa infratemporalis oder Hypopharynx

Tabelle 1: T-Stadium Einteilung (12)

Nx	Keine Informationen vorhanden
N0	Keine regionalen Lymphknoten Metastasen
N1	Unilaterale Metastasen in Lymphknoten, 6cm oder kleiner; Ausbreitung oberhalb der Fossa supraclavicularis
N2	Beidseitige Metastasen in Lymphknoten 6 cm oder kleiner; Ausbreitung oberhalb der Fossa supraclavicularis
N3	Metastasen in Lymphknoten
N3a	Größer als 6cm
N3b	Ausbreitung in die Fossa supraclavicularis

Tabelle 2: N-Stadium Einteilung (12)

Mx	Keine Informationen vorhanden
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3: M-Stadium Einteilung (12)

Stage 0	T1 s	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2a	N0	M0
Stage IIb	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stage III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IVa	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IVb	Jedes T	N3	M0
IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Staging: Stadium 1-4 (12)

Histologischer Grad	
Gx	Histologischer Grad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Moderat differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 5: Stadieneinteilung Grad 1-4 (12)

1.8 Prognostische Faktoren

Das TNM Staging System ist der wichtigste prognostische Faktor. Ein fortgeschrittenes T-Stadium korreliert mit einer geringeren lokalen Kontrolle. Ein fortgeschrittenes N-Stadium steigert das Risiko für Fernmetastasen. Beides führt zu einem verminderten Gesamtüberleben. Weitere Faktoren, die die Prognose verschlechtern sind Knochenerosionen, Paralyse der Kranialnerven und die Infiltration kaudaler

Lymphknotenlevel. (13, 2) Der histologische Typ des Tumors, sowie die Bestrahlungsart und -dosis sind entscheidend für den Therapieerfolg. (7) Die paranasopharyngeale Ausbreitung als prognostischer Faktor ist umstritten. (2)

Es gibt aufgrund des T und N Stadium verschiedene prognostische Kategorien:

- T1-2 N0-1 relativ gutes Behandlungsergebnis
- T3-4 N0-1 hauptsächlich lokale Rezidive
- T1-2 N2-3 hauptsächlich regionale und Fernmetastasierungen
- T3-4 N2-3 lokale, regionale und Fernmetastasen bzw. Rezidive

Auch das Alter und das Geschlecht sind prognostische Faktoren. Frauen und Personen unter 40 Jahren weisen eine bessere Prognose auf. (13) EBV ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamt-, rezidivfreie- und metastasenfreie Überleben. (14) Die günstige prognostische Signifikanz von HPV-positiven Tumoren soll ähnlich sein wie die EBV-positiver Tumore. (15) Die zirkulierende EBV-DNA zeigte eine positive Korrelation mit dem Erkrankungsstadium und den klinischen Events. (7)

1.9 Therapie

Aufgrund der besonderen Lage des Tumors ist eine chirurgische Intervention schwer möglich, allerdings ist diese Therapie in Einzelfällen sinnvoll. (3) Primär wird eine komkomitante Radiochemotherapie durchgeführt. Das Vorhandensein von Fernmetastasen spricht im Allgemeinen für eine palliative Therapie. (2)

1.9.1 Radiotherapie

Das Nasopharynxkarzinom zählt zu den strahlensensiblen Tumoren, somit ist die Radiotherapie die Therapie der Wahl. Es wird eine Bestrahlung mit circa 70 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy an fünf Tagen pro Woche durchgeführt. Das makroskopische Tumolvolumen (GTV=Gross tumor volume) umfasst das durch die Diagnostik bestimmte Tumolvolumen. Das klinische Volumen (CTV=clinical target volume) ist der Bereich, in dem sich statistisch gesehen zusätzlich mikroskopische Tumorzellen befinden können. Dieser sogenannte Sicherheitsabstand beträgt ca. 5-10mm und kann in Bereichen von Risikoorganen kleiner ausfallen und bei ca. 1mm liegen. Das CTV sollte folgende Gebiete

umfassen: den gesamten Nasopharynx, die Region der parapharyngealen Lymphknoten, die cervicalen und supraclaviculären Lymphknoten beidseits, den Clivus, die Schädelbasis, die Fossa pterygoidea, den Sinus sphenoidalis, das hintere Viertel oder Drittel der Nasenhöhle und das hintere Viertel oder Drittel des Sinus maxillaris.

Das Planungsvolumen (PTV=Planning target volume) ist das CTV plus einem Sicherheitsabstand von 3-7 mm, abhängig von der Fixierung der Person. Bei einer Fixierung mittels Thermoplastmaske (siehe Abb. 3) sollte ein Sicherheitsabstand von 3-7 mm gewählt werden. Bei einer stereotaktischen Fixierung kann dieser auf 1 mm reduziert werden. Auch im Bereich verschiedener Risikoorgane kann der Sicherheitsabstand verkleinert werden. Dieser Abstand ist nötig, da es aufgrund von Lagerungsungenauigkeiten zu einer räumlichen Lageverschiebung kommen kann. Die Lagerung der/s PatientenIn sollte in Rückenlage stattfinden. Die Spitze der Uvula sowie die Basis des Hinterhaupts werden parallel zur Ebene der Strahlenachse eingestellt.



Abbildung 3: Thermoplast Bestrahlungsmaske (1)

Die Bestrahlung des Nasopharynxkarzinoms erfolgt in der Regel mittels Dreidimensionaler Mehrfeldertechnik (3D-Technik), oder Intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT). (9) Basis ist stets eine exakte Definition der oben genannten Zielvolumina auf der Basis eines Planungs-Computertomographen. Diagnostische

Aufnahmen mittels MRT oder PET-CT können mit Hilfe bestimmter Verfahren der Bildüberlagerung („Matching“) für die Zielvolumendefinition genutzt werden. Mit speziellen Programmen zur Computertomographieplanung werden individuell Einstrahlrichtungen und Einblendungen der einzelnen Felder kalkuliert. Bei der IMRT wird jedes Feld in kleine Subfelder mit verschiedenen Intensitäten (durch Bewegungen von bestimmten Metalllamellen) unterteilt. Außerdem kann bei bestimmten Formen der IMRT (Volumetric Arc Therapy) die Anzahl der Einstrahlrichtungen fast beliebig variiert werden. (Beispiel eines Bestrahlungsplans in Abb. 4 dargestellt) Dies geschieht während der Rotation des Bestrahlungsgeräts um den Patienten „Rapid arc“. So kann die Dosisverteilung dreidimensional an fast beliebige Zielvolumina optimal angepasst werden. Bei der IMRT ist die Vorgabe der zu applizierenden Einzel- und Gesamtdosis in den Zielvolumina und die Maximaldosis in den kritischen Organen erforderlich, um den optimalen Bestrahlungsplan durch die Planungssysteme berechnen zu können. Dadurch wird die Grundlage einer optimalen Schonung der Organe gelegt. Die Strahlendosis an den kritischen Organen sollte bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms die in Tabelle 6 dargestellten Werte nur in Ausnahmefällen überschreiten. (2)

Eine Strahlendosis von ca. 65-75 Gy über sieben Wochen auf den Primärtumor, sowie 65-70 Gy auf die infiltrierten Hals Lymphknoten sollte angestrebt werden. Bei negativen Lymphknoten wird der regionale Lymphabfluss prophylaktisch mit einer Dosis von 50-60 Gy bestrahlt.

Risikoorgan	Maximaldosis
Rückenmark	Max. <45 Gy
Chiasma opticum	Max. < 54 Gy
Nervi optici	Max. < 54 Gy
Hirnstamm	Max. <54 Gy
Kiefergelenke	Max. <70 Gy
Speicheldrüsen	Mittlere Dosis 26 Gy
Temporallappen	Max. < 60 Gy
Linse	Max. < 25 Gy
Cochlea	Mittlere Dosis <45 Gy

Tabelle 6: maximale Strahlendosis der Risikoorgane (2)

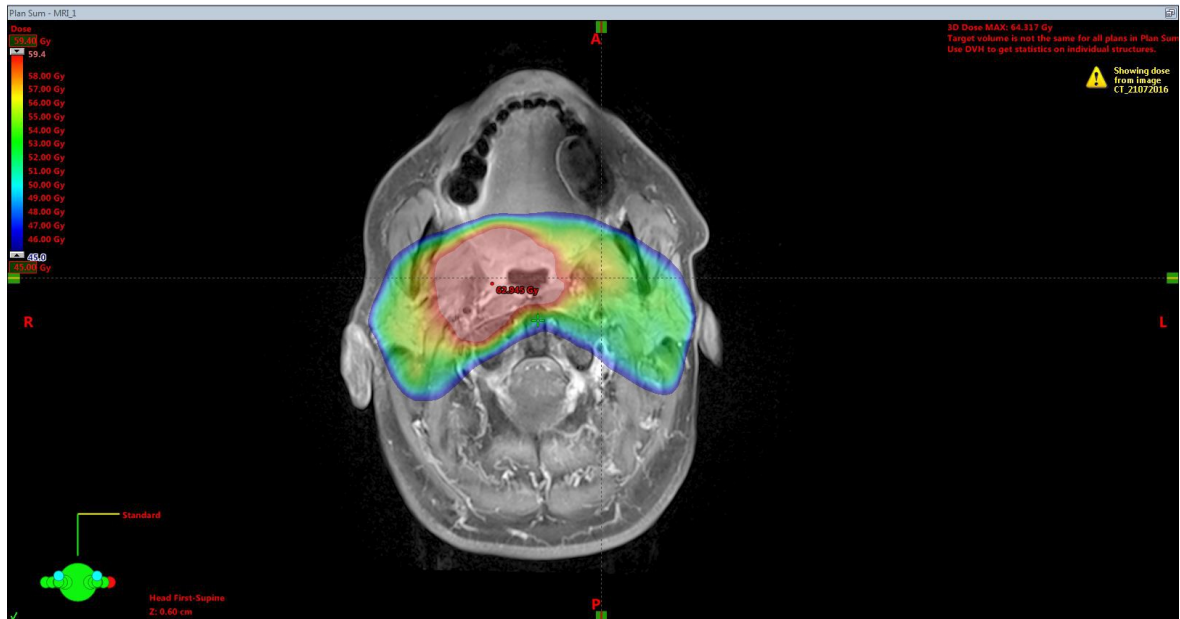


Abbildung 4: Bestrahlungsplan für die IMRT eines Nasopharynxkarzinoms. Man kann Einzeldosis und Gesamtdosis an primär befallenen (rot 70 Gy) und adjuvant (blau 50 Gy) zu behandelnde Zielvolumina exakt anpassen

1.9.2 Chemotherapie

Obwohl das Nasopharynxkarzinom zu den chemotherapiesensiblen Tumoren gezählt wird, ist die Chemotherapie derzeit nur Standardtherapie bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (Stadium III, IV). Die Therapie der Wahl ist die konkomitante Chemotherapie, eine zusätzliche adjuvante beziehungsweise neoadjuvante Therapie ist möglich. Hierbei wird meist Cisplatin mit einer Dosierung von $100\text{mg}/\text{m}^2$ verwendet und an den Tagen 1, 22 und 43 während der Bestrahlung verabreicht. Folgt danach eine adjuvante Chemotherapie wird diese meist mit Cisplatin ($100\text{ mg}/\text{m}^2$) an Tag 1 und 5-FU ($1000\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$) an Tag 1-4 in 3 Zyklen alle 4 Wochen durchgeführt. Kommt es im Laufe der Therapie zu einer Ototoxizität kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. (2)

1.9.3 Behandlungsergebnisse

Diese Therapie führt im Allgemeinen zu einer dauerhaften Tumorkontrolle bei T1-T2 Tumoren von bis zu 75-90% und bei T3-T4 Tumoren bis zu 50-75%. Zu einer Kontrolle der Tumormasse im Lymphknoten kommt es bei N0-N1 Tumoren in 90%. Bei N2-N3 sinkt die Tumorkontrolle auf 70%. (7) Auch bei N0 ist eine Lymphknotenbestrahlung sinnvoll, da dies zu einer erniedrigten Rezidivrate von 40% auf 11% führt (16). Perez et al. zeigten, dass Patienten mit einem T1-T2 Tumor mit einer Dosis von >70 Gy eine 100% Tumorkontrolle haben, wobei PatientInnen, die mit einer erniedrigten Dosis von 66-70 Gy bestrahlt wurden, eine 80% Tumorkontrolle aufwiesen. Jedoch haben höhere Dosen und größere Zielvolumina bei T3-T4 Tumoren kein verbessertes Outcome. (17) Eine Fraktion über zwei Gy erhöht das Risiko von Therapiefolgen, besonders einer Temporallappennekrose. Die Bestrahlung sollte möglichst ohne Unterbrechungen erfolgen. Vikram et al legten dar, dass bei PatientInnen welchen die Radiotherapie ≥ 21 Tage unterbrochen worden war, ein schlechteres Outcome aufzeigten als jene ohne oder mit kurzen Unterbrechungen (34% vs 67%). (18) Bei PatientInnen mit geplanter Induktionschemotherapie sollte der Bestrahlungsbereich an die Ausdehnung des Tumors vor der Chemotherapie angepasst werden. (2) Multivariate Analysen haben gezeigt, dass die Zahl der Chemotherapiezyklen als einziger unabhängiger Faktor mit einem verlängerten Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und einer Reduktion der Fernmetastasierung assoziiert war. Die konkomitante Radiochemotherapie führte zu einem Anstieg der Akutnebenwirkungen, allerdings blieb die Zahl der Spätfolgen unverändert. (19)

1.10 Follow-up

Nach der Therapie werden kontinuierliche Kontrollen durchgeführt, endoskopisch (mit und ohne Biopsien) und mit Computertomographie/Magnetresonanztomographie (mit und ohne PET). Dies sollte alle 4-6 Monate in den ersten 3-5 Jahren organisiert werden. Die sensitivste und zuverlässigste Untersuchung für die Detektion von Fernmetastasen bei EBV positiven Karzinomen ist die Bestimmung der EBV-DNA im Serum. In Studien zeigte sich, dass die EBV-DNA Kopien meist schon erhöht waren, bevor es zu klinischen Auffälligkeiten kam. (7) Auch bei der Durchführung einer Chemotherapie veränderte sich der Spiegel der EBV-DNA. Daher könnte die EBV-DNA als früher prognostischer Marker für eine erfolgreiche Therapie herangezogen werden.

Für die initiale Nachsorge empfiehlt sich die Nasopharyngoskopie, da sie bezüglich Resttumor, beziehungsweise Rezidivs sensitiver ist als Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Die Computertomographie und Magnetresonanztomographie eignen sich um die Ausdehnung des Rezidiv/Resttumors zu bestimmen. Die Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile PET-CT kann geeignet sein um eine Unterscheidung zwischen einem Rezidiv/Resttumor oder einer radioinduzierten Fibrose zu treffen. (2)

1.11 Therapie des Rezidivs

Eine kurative Therapie ist in der Regel bei einem Rezidiv nicht mehr möglich. Die Therapie ist abhängig von der Größe des Rezidivtumors. Zusätzlich zur Teletherapie kann eine Brachytherapie durchgeführt werden, welche direkt am Tumor hohe Strahlendosierungen erlaubt, bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes, aufgrund der geringen Reichweite der Strahlung. Eine Brachytherapie ist auch bei einem persistierenden Tumor, welcher initial ein T2 Stadium aufwies, eine Option. Des Weiteren ist auch eine stereotaktische Bestrahlung, eine Bestrahlung via IMRT und eine intraoperative Bestrahlung möglich. Bei Tumoren mit Infiltration der Umgebung ist eine stereotaktische Radiotherapie der Brachytherapie vorzuziehen. Bei PatientInnen mit persistierenden Lymphknoten ist eine radikale Neck Dissection die Therapie der Wahl, wenn keine Fernmetastasen vorhanden sind. (2)

1.12 Therapiefolgen

Aufgrund des Schädigungspotentials ionisierender Strahlung und den hohen verwendeten Dosen kommt es im umliegenden gesunden Gewebe zu Entzündungsreaktionen, die als akute Nebenwirkungen bezeichnet werden und sich im Weiteren zu Spätfolgen entwickeln können. Gerade bei Jugendlichen, besteht ein erhöhtes Risiko von Spätkomplikationen. Die Gesamtkomplikationsrate liegt bei konventioneller Therapie bei 31 % - 66 %. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen sind Schmerzen, Mukositis, Dermatitis, eingeschränkte Nasenatmung, Dysphagie, Geschmacksverlust und Anosmie, sowie Blutbildveränderungen. (2)

Zu den häufigsten Spätfolgen gehören die oralen Komplikationen, wie die Xerostomie und eine erhöhte Anfälligkeit für Karies. Daher wird empfohlen vor der Therapie einen Zahnstatus zu erheben und eventuell Sanierungen durchzuführen. Eine Parotis schonende IMRT verringert die Xerostomierate.

Die Temporallappennekrose mit der Temporallappenepilepsie und die kraniale Neuropathie gehören zu den gravierendsten Spätfolgen. Eine Erhöhung der Fraktionsdosis über 2 Gy erhöht das Risiko für eine Temporallappennekrose. Bei Tumoren welche in die Schädelbasis infiltrieren ist das Risiko einer kranialen Neuropathie erhöht.

Das Risiko auraler Komplikationen wird insbesondere bei einer konkomitanten Radiochemotherapie mit dem ototoxisch wirksamen Cisplatin erhöht. Eine Umstellung auf Carboplatin ist in diesem Falle möglich. Die Dosis der Cochlea sollte unter 48 Gy gehalten werden. Rezidivierende Mittelohrentzündungen sind meist bei Abflussbehinderungen des Sekrets nach Entzündungsschädigungen der Eustachischen Röhre nicht zu vermeiden. Die Inzidenz kann durch eine Dosisreduktion auf den äußeren Gehörgang und das Mastoid gesenkt werden. Diese Organe sollten daher als schonenswerte Risikoorgane angesehen werden.

Die Stenose der Arterie Carotis ist eine potentiell lebensgefährliche Komplikation bei PatientInnen, die in der Kopf-Halsregion bestrahlt werden. Hochrisiko PatientInnen (>60 J, Nikotinabusus, Hypertension, Hypercholesterinämie, cerebrovaskuläre Symptome) sollten regelmäßig durch einen Duplex Ultraschall kontrolliert werden. Eine endokrine Dysfunktion (z.B. Hyperprolaktinämie, Hypothyreodismus, Hypoadrenalismus) ist möglich und sollte in der Nachsorge kontrolliert und wenn nötig substituiert werden.

Bestrahlungsinduzierte maligne Tumoren sind mit einer Inzidenz von ca. 0,04% relativ selten. (2) Die Latenzzeit beträgt mehr als 10 Jahre. Meist werden maxilläre Osteosarkome oder andere Weichteil Sarkome diagnostiziert, welche eine schlechte Prognose aufweisen. (49) Es kommt jedoch auch zu einer erhöhten Inzidenz von Zungenkarzinomen mit 0.13% Patient/Jahr. (48)

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnengut

Nach Vorlage eines gültigen Ethikvotums wurden die Krankenakten von PatientInnen mit einem Nasopharynxkarzinom der Jahre 2004-2014 ausgewertet, welche an der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden. Insgesamt ergab sich eine Fallzahl von 46 PatientInnen. Eingeschlossen wurden alle PatientInnen unabhängig von Geschlecht und Alter welche als Erstdiagnose ein Nasopharynxkarzinom aufwiesen. Keiner der PatientInnen hat zuvor eine zytostatische Therapie erhalten. Ausschlusskriterien waren ein vorheriges Tumorleiden, Abbruch der Therapie nach nur einer Radiatio, sowie die Histologie 'Malignes Melanom'. Aufgrund dieser Kriterien wurden drei PatientInnen ausgeschlossen. Das Alter der PatientInnen bei Diagnosestellung lag zwischen 27 und 86 Jahren. Das mittlere Alter betrug 56,66 Jahre.

Die Krankheit wurde nach der Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) klassifiziert (siehe Tabellen 1-5 unter Abschnitt 1.7). Es ergab sich eine Konstellation von acht PatientInnen im Stadium II, 21 in Stadium III und 17 in Stadium IV. Bei neun PatientInnen lag das Nasopharynxkarzinom bei Diagnose mit einer T1 Größe vor, bei 12 PatientInnen mit T2, bei neun mit T3 und bei 16 PatientInnen mit T4. Es gab 34 PatientInnen mit einer Lymphknoteninvasion, davon hatten 10 PatientInnen Stadium N1 und 24 PatientInnen Stadium N2.

Histologisch zeigten sich lymphoepitheliale Karzinome, unverhornte Plattenepithelkarzinome, verhornte Plattenepithelkarzinome sowie undifferenzierte Karzinome, adenoidzystische Karzinome und Adenokarzinome. Der EBV-Status wurde bei 27 PatientInnen nicht dokumentiert, bei 12 PatientInnen wurde der Tumor positiv und bei sechs PatientInnen negativ getestet. Bei 12 PatientInnen wurde der Tumor auf HPV getestet, dabei stellten sich vier Tumoren als positiv und acht als negativ heraus. In Tabelle 7 ist das gesamte PatientInnengut noch einmal ausführlich dargestellt.

Charakteristika	Anzahl der Patienten (%)
Geschlecht	
Männlich	33 (71,7)
Weiblich	13 (28,3)

Charakteristika	Anzahl der Patienten (%)
UICC-Stadium	
I	
II	8 (17,4)
III	21(45,6)
IV	17 (37)
T-Status	
1	9 (19,6)
2	12 (26,1)
3	9 (19,6)
4	16 (34,8)
N-Stadium	
0	12 (26,1)
1	10 (21,7)
2	24 (52,2)
3	0 (0,0)
Histologie	
Plattenepithelkarzinom	27 (58,7)
undifferenziertes Karzinom	15 (32,6)
Sonstige	4 (8,7)
adenoidzystisches Karzinom	1 (2,2)
lymphoepitheliales Karzinom (Schmincke-Tumor)	1 (2,2)
Adenokarzinom	1 (2,2)
neuroendokrines Karzinom	1 (2,2)
Histologischer Grad (G)	
1	2 (4,4)
2	7 (15,2)
3	23(50)
4	14 (30,4)
EBV-Status	
Positiv	12 (26,1)
Negativ	6 (13,0)
Unbekannt	28 (60,9)

Charakteristika	Anzahl der Patienten (%)
HPV-Status	4 (8,7)
Positiv	8 (17,4)
Negativ	34 (73,9)
Unbekannt	

Tabelle 7: Patientengut der 46 PatientInnen mit Nasopharynxkarzinom

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde mittels der Krankenakten, HNO-, Nachsorge-, histologischen- und radiologischen Befunde durchgeführt. Folgende Daten wurden dafür untersucht und sind in Tabelle 8 sortiert nachzulesen.

PatientInnendaten	Geburtsdatum Alter bei Diagnosestellung Lokalisation des Tumors
Diagnose	Histologie TNM-Stadium UICC Staging Kapseldurchbruch Grading R-Stadium HPV-, EBV- Status
Therapie	Operation (Ja/Nein), Art der Operation Chemotherapie (neoadjuvant, konkomitant, adjuvant) Chemotherapieschema Konkomidante Immuntherapie Immuntherapieschema Zusatztherapie Pausen, Abbrüche oder Änderungen in der Therapie
Radiotherapie	Start, Ende, Pause Dosis geplant, appliziert Bestrahlungsart
Nebenwirkungen	PEG-Sonde akute Nebenwirkungen (Mukositis, Hautreaktion, Übelkeit,

	Dysphagie, Geschmacksverlust) Sonstige aufgetretene akute Nebenwirkungen Spätfolgen (Xerostomie, Heiserkeit, Fibrose, Lymphödem, Trismus, Osteonekrose, Fistel)
Hämatotoxizität	Hb prä RT, HbNadir, LeukoNadir, ThromboNadir
Therapieergebnisse	Gesamtüberleben, ggf. Todesdatum, Todesursache Status nach Chemotherapie und Radiotherapie Rezidiv, Rezidivfreiheit Metastasen Zweitumore
Potentielle Risikofaktoren	Nikotinabusus und Herkunftsland
Kontrollen	Letzte Vorstellung HNO und Strahlentherapie
Prognostische Faktoren	Stadium, Geschlecht, Virusassoziation

Tabelle 8: Analyisierte Faktoren bei den 46 PatientInnen mit NPC

Lokoregionäre Rezidive sind definiert als erneut auftretende, oder progrediente Tumormanifestationen an der initialen Lokalisation. Alle anderen neuauftretenden Manifestationen werden als Metastasen bezeichnet. Diese Differenzierung erfolgte auf Basis der vorliegenden Dokumentationen der klinischen oder bildgebenden Untersuchungen.

Die Tumorremission nach Radiochemotherapie wurde nach 3-6 Monaten analysiert und entweder durch HNO-Untersuchungen (Panendoskopie, Laryngoskopie, wenn nötig auch Bronchoskopie und Ösophagoskopie), einem Kontrastmittel CT, teilweise auch mit einem PET-CT/MRT nachgewiesen. Die komplette Remission wurde definiert als komplette Regression aller Tumormanifestationen.

Die Nebenwirkungen wurden nach CTC-Score und LENT scoring system for chronic side effects aufgezeichnet. Die genauen Definitionen der Grade der Nebenwirkungen befinden sich im Anhang. (20, 21)

2.3 Behandlungskonzepte

In der folgenden Tabelle 9 sind alle durchgeführten Therapien mit der dazugehörigen Anzahl der mit dieser Therapie behandelten PatientInnen dargestellt. Am häufigsten wurde eine konkomitante Radiochemotherapie mittels IMRT durchgeführt.

Therapie	Anzahl der PatientInnen (%)
Alleinige Radiotherapie	3 (6,5)
IMRT	1 (2,2)
3D-Technik	2 (4,3)
Radiotherapie + konkomitante CT	17 (37%)
IMRT	15 (32,6)
3D-Technik	2 (4,3)
Radiotherapie + neoadjuvante CT	4 (8,7)
IMRT	2 (4,3)
3D-Technik	2 (4,3)
RT + neoadjuvante CT + konkomitante CT	9 (19,6)
IMRT	5 (10,9)
3D-Technik	4 (8,7)
RT + konkomitante Immuntherapie	2 (4,3)
IMRT	1 (2,2)
3D-Technik	1 (2,2)
Operation + RT	3 (6,5)
IMRT	2 (4,3)
3-D Technik	1 (2,2)
Operation + RT + konkomitante CT	5 (10,9)
IMRT	3 (6,5)
3D	2 (4,3)
Operation+ IMRT + neoadjuvante CT + Immuntherapie	1 (2,2)
Operation + 3D-Technik+ neoadjuvante CT + konkomitante CT	1 (2,2)
Operation + 3D-Technik + neoadjuvante CT	1 (2,2)

Tabelle 9: Alle durchgeführten Behandlungskonzepte der 46 PatientInnen mit NPC

2.3.1 Primärtherapie

2.3.1.1 Radiotherapie

	Anzahl der Patienten (Prozent)
Radiotherapie	
IMRT	30 (65,2)
3D-Technik	16 (34,8)
Brachytherapie+3D-Technik	2
Dosis in Gy	
75*	2 (4,3)
70,4	6 (13,0)
70,2	1 (2,2)
70	32 (69,6)
68,2	1 (2,2)
66	2 (4,3)
60	2 (4,3)
Komplette Dosis appliziert	
ja	41 (89,1)
nein	5 (10,9)
RT- Pause	
ja	12 (26,1)
nein	33 (71,7)
keine Angabe	1 (2,2)
RT-Pause Anzahl der Tage:	
1	6 (50)
2	1 (6,3)
3	2 (16,7)
4	1 (6,3)
5	1 (6,3)
7	1 (6,3)

Tabelle 10: Details der Radiotherapie bei den 46 PatientInnen mit Nasopharynxkarzinom

* biologisch äquivalente Dosis bei Kombination Photonentherapie/Brachytherapie

Die Radiotherapie wurde an der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Landeskrankenhauses Graz durchgeführt. Die grundlegende Behandlung wurde nach den momentan empfohlenen Behandlungskonzepten, wie in Abschnitt 1.9.1 beschrieben, durchgeführt. Die Radiotherapie wurde mittels 3D-Mehrfeldphotonentherapie (3D-Technik) (16 PatientInnen) oder IMRT (30 PatientInnen) durchgeführt. Zwei PatientInnen erhielten primär eine kombinierte Therapie aus Brachytherapie und Photonentherapie. Bei 12 PatientInnen musste die Radiotherapie wegen starker Nebenwirkungen pausiert werden. Diese Pausen betrugten in sechs Fällen nur einen Tag. Die längste Unterbrechung der Radiotherapie waren sieben Tage bei einer/m PatientIn. Bei 32 PatientInnen wurden die Tumore mit 70 Gy bestrahlt. Die Spanne lag bei 60-75 Gy (siehe Tabelle 10). Alle Patienten bekamen eine Dosis von mindestens 45 Gy auf die regionalen Lymphknoten. Bei 41 PatientInnen konnte die geplante Dosis appliziert werden (siehe Tabelle 10).

2.3.2 Systemtherapie

Art der Chemotherapie	Anzahl der Patienten (Prozent)
Konkomitante Chemotherapie	
ja	32 (69,6)
nein	14 (30,4)
Cisplatin 100 mg/m ²	26 (81,3)
Carboplatin/5FU	3 (9,4)
Carboplatin/AUC	1 (3,1)
Carboplatin	1 (3,1)
Cisplatin/5FU	1 (3,1)
Neoadjuvante Chemotherapie	
ja	15 (32,6)
nein	31 (67,4)
TCF (Docetaxel/Cisplatin/5FU)	7 (46,7)
Cisplatin/ 5FU	6 (40)
Hainsworth protokoll (Paclitaxel/Carboplatin/ (Eposid))	1 (6,7)
TCF mit Carboplatin	1 (6,7)

Art der Chemotherapie	Anzahl der Patienten (Prozent)
Konkomitante Immuntherapie	
ja	3 (6,5)
nein	43 (93,5)
Erbix	
Erbix	3 (100)

Tabelle 11: Details der Systemtherapie der 46 PatientInnen mit Nasopharynxkarzinom

Die PatientInnen wurden nach unterschiedlichen Chemotherapieschemata behandelt, wie in Tabelle 11 beschrieben, da die Behandlungen an verschiedenen Kliniken in der gesamten Steiermark durchgeführt wurden. 32 PatientInnen wurden mit einer konkomitanten Radiochemotherapie behandelt. Das Chemotherapeutikum Cisplatin wurde mit der Dosis 100 mg/m² an den Tagen 1, 22, und 43 verabreicht. Bei drei PatientInnen war eine konkomitante Radiochemotherapie auf Grund der Begleiterkrankungen nicht möglich. Sie bekamen eine konkomitante Immuntherapie mit Erbitux.

In 15 Fällen wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Entweder mit Cisplatin/5-Fluoruracil (sechs PatientInnen) oder nach dem TCF-Schema (Docetaxel/Cisplatin/5-Fluoruracil)(sieben PatientInnen). Bei jeweils einer/einem PatientIn wurde eine neoadjuvante Therapie nach dem TCF-Schema mit Carboplatin, statt Cisplatin, und eine Chemotherapie nach dem Hainsworth Protokoll (Paclitaxel (1.Tag), Carboplatin, Etoposid) gegeben.

Bei der neoadjuvanten Chemotherapie, gab es nur eine Person bei der aufgrund der Nebenwirkungen eine Umstellung von Cisplatin auf Carboplatin plus Erbitux stattfinden musste. Bei der konkomitanten Chemotherapie gab es eine Person, die aufgrund einer Mukositis nur 75% des dritten Zyklus Cisplatin bekommen konnte. Bei einer Person wurde von Cisplatin auf Carboplatin umgestellt und bei drei PatientInnen konnten nur zwei Zyklen Cisplatin gegeben werden.

2.3.2.1 Operation

Operation	
ja	11(23,9)
nein	35 (76,1)
Art der Operation	
Funtional endoscopic sinus surgery	1
Neck-Dissection	2
Tumorabtragung	4
Tumorabtragung + Neck Dissection	2
Lymphknotenextirpation	2

Tabelle 12: Operative Behandlung

Eine Operation wurde bei elf PatientInnen durchgeführt. In vier Fällen kam es zu einer Tumorabtragung im Bereich des Nasopharynx, bei zwei PatientInnen zu einer Tumorabtragung mit einer radikalen Neck Dissection und in weiteren zwei Fällen wurde eine alleinige radikale Neck Dissection durchgeführt. Alle weiteren Operationsarten sind in Tabelle 12 dargestellt.

2.3.3 Therapie der lokoregionären Rezidive

Rezidiv	
ja	14 (30,4)
nein	32 (70,6)
Therapie	
keine Therpaie	2 (14,3)
Chemotherapie	5 (35,8)
Radiochemotherapie	2 (14,3)
OP, Radiochemotherapie	2 (14,3)
Radiotherapie	1 (7,1)
Immun-/Chemotherapie	2 (14,3)

Tabelle 13: Rezidivtherapie bei 14/46 PatientInnen mit Nasophaynxkarzinom

14 PatientInnen erlitten ein Rezidiv. Es wurden verschiedene Rezidivtherapien, welche in Tabelle 13 genau beschrieben sind durchgeführt. Zwei PatientInnen erhielten keine Rezidivtherapie.

2.4 Statistik

Über das Kaplan-Meier-Verfahren wurden das Gesamtüberleben, das tumorspezifische und das rezidivfreie Überleben berechnet und Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Für das Gesamtüberleben wurde als Startpunkt der Tag der histologischen Diagnose gewählt, für das tumorspezifische und rezidivfreie Überleben der erste Tag der Radiotherapie als Startpunkt definiert. Desweiteren wurden statistische Signifikanztest über den Einfluss von Stadium, Histologie, Geschlecht und Viruspositivität auf das Gesamt-, tumorspezifische und rezidivfreie Überleben durchgeführt.

3 Ergebnisse

46 PatientInnen sind in der Statistik enthalten, jedoch sind im Gesamtüberleben und tumorspezifischen Überleben nur 45 PatientInnen berücksichtigt, da über einen Patienten keine Lebensdaten erhoben werden konnten. Allerdings wurde bei dieser Person eine Metastase und ein Rezidiv dokumentiert. Daher ist er /sie in der Statistik des Rezidivs und der Metastasen enthalten. Das mediane Follow up betrug 45,7 Monate.

3.1 Overall survival

Am Stichtag, den 30.5.2015 lebten von den 46 PatientInnen noch 27, 18 waren verstorben, davon 15 tumorbedingt. Die anderen drei PatientInnen verstarben an Meningitis mit Sepsis, COPD und Globaler Herzinsuffizienz.

Therapieart	PatientInnen-Anzahl	Tumorbedingt verstorben (%)	Lokoregionäres Rezidiv (%)	Fernmetastasen (%)
3D Radiotherapie				
alle	16 (15 bei Tumorbeding)	8 (53,3)	9 (56,3)	6 (37,5)
ohne CT	4	2 (50)	2 (50)	1 (25)
+ neoadj. CT	2 (1 tumorbedingt)	1 (100)	1 (50)	2 (100)
+ konk. CT	4	1 (25)	2 (50)	1 (25)
+ neoadj. + konk. CT	5	3 (60)	3 (60)	2 (40)
IMRT				
alle	30	7 (23,3)	6 (20)	6 (20)
RT ohne CT	5	1 (20)	0 (0)	1 (20)
+ neoadj. CT	2	1 (50)	1 (50)	0 (0)
+ konk. CT	18	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)
+ neoadj. + konk. CT	5	3 (60)	3 (60)	3 (60)

Chemotherapie				
neoadjuvant	5 (4 bei tumorbedingt verstorben)	3 (75)	3 (60)	2 (40)
konkomitant	22	3 (13,6)	4 (18,2)	3 (13,6)
neoadj.+ konk.	10	6 (60)	6 (60)	5 (50)

Tabelle 14: Tumorbedingtes Versterben, lokoregionäre Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung der 46 (45) PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach durchgeführter Therapie

In der Tabelle 14 wird aufgezeigt, dass eine Radiotherapie mittels IMRT ein besseres Gesamtüberleben, eine geringere Rezidivrate und auch eine geringere Metastasenentstehung nach sich zog, als eine Behandlung mit einer 3D-Photonentherapie. Dies wird graphisch in Abbildung 5 verdeutlicht.

Auch eine Behandlung mit einer konkomitanten Chemotherapie zeigte im Vergleich mit einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie ein vermindertes tumorbedingtes Versterben, eine geringere Rezidivrate, sowie weniger Metastasen (siehe Tabelle 14 sowie Abbildungen 6,7 und 8). Auch in Kombination zeigte eine Radiotherapie mittels IMRT und eine konkomitante Chemotherapie das beste Gesamtüberleben, sowie die geringste Rezidiv- und Metastasenentwicklung. (Siehe Abbildung 7, 13, 15, Tabelle 14).

Es verstarben 50% der PatientInnen welche eine Mehrfeldtechnik erhielten, allerdings nur 23,3% mit einer IMRT.

Tumorbedingtes Versterben aufgeschlüsselt nach Art der Radiotherapie

unabhängig von Zusatztherapien

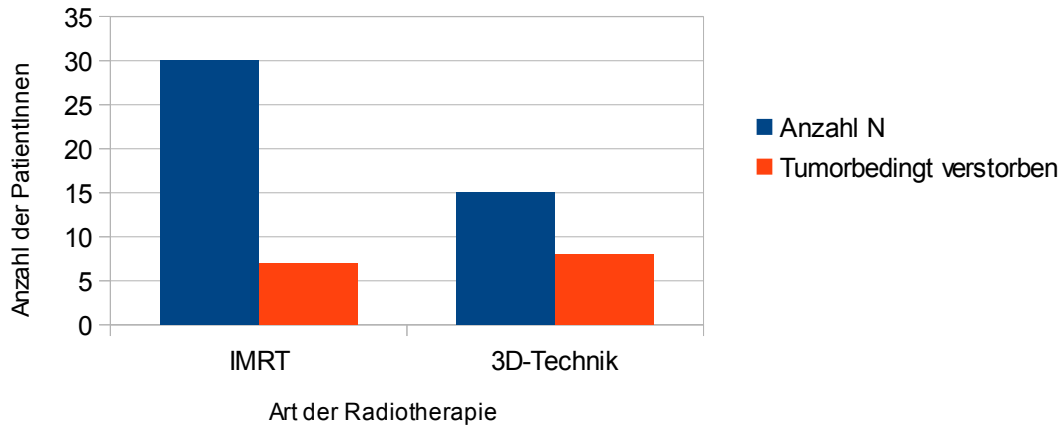


Abbildung 5: Tumorbedingtes Versterben 45 der PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach Art der Radiotherapie

Tumorbedingte Sterbefälle bei 3D-Bestrahlung aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

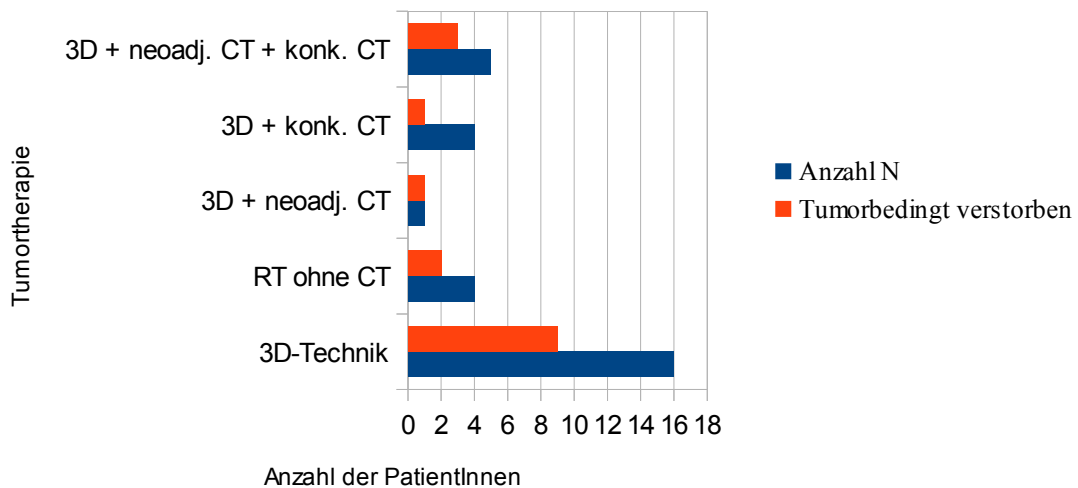


Abbildung 6: Tumorbedingte Sterbefälle der 45 PatientInnen mit NPC behandelt mittels 3D-Technik aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

Tumorbedingte Sterbefälle bei IMRT-Bestrahlung aufgeschlüsselt nach Zusatztherapie

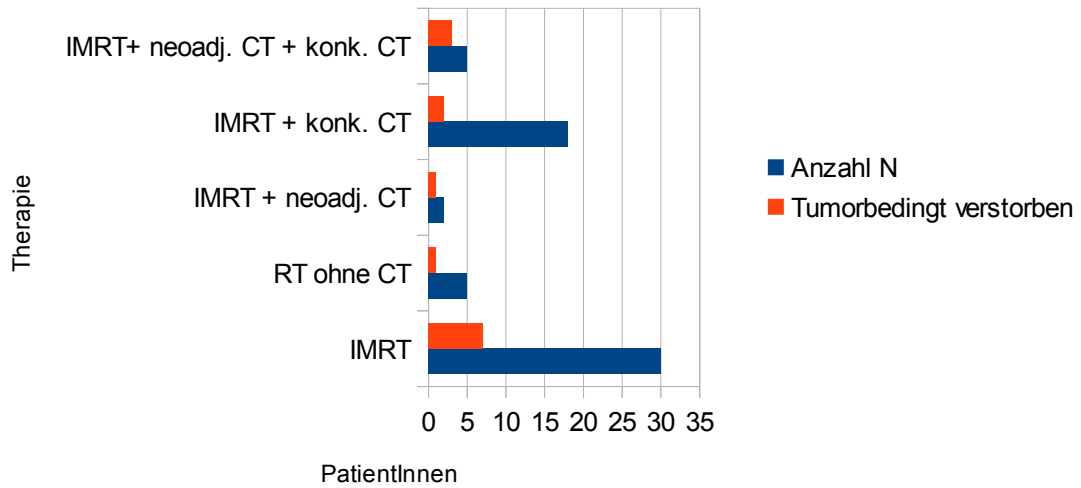


Abbildung 7: Tumorbedingte Sterbefälle der 45 PatientInnen mit NPC behandelt mittels IMRT aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

Tumorbedingte Sterbefälle aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie unabhängig der Bestrahlungsart

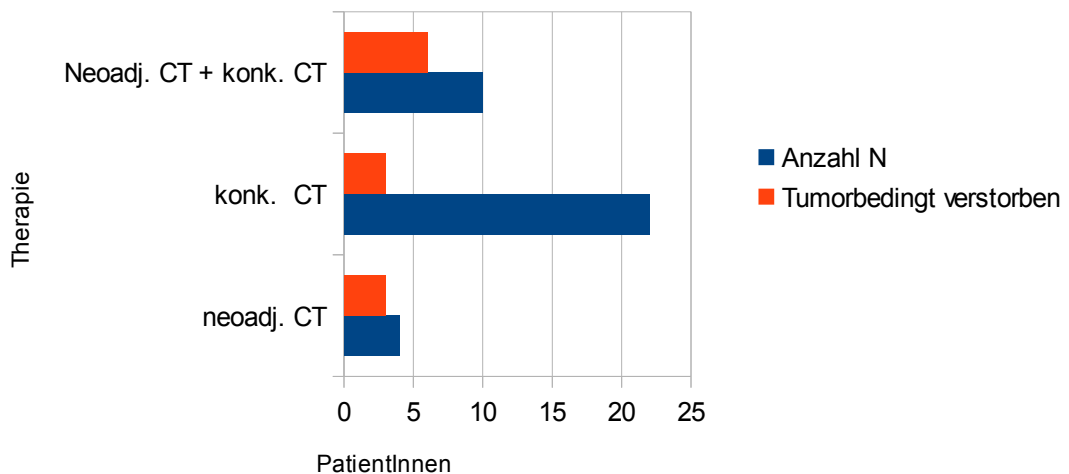


Abbildung 8: Tumorbedingte Sterbefälle der 45 PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie, unabhängig von der Bestrahlungsart

Das Gesamtüberleben der PatientInnen betrug 37% nach 10 Jahren nach der Diagnose. Die Abbildung 9 A zeigt die Kaplan Meier Kurven für das Overall-survival ab Diagnose. Hier fällt im Besonderen auf, dass die PatientInnen auch noch spät an dem Tumor verstarben. Die meisten der PatientInnen verstarben 5- 10 Jahre nach Diagnosestellung. Während nach 2 Jahren noch 85,2% am Leben sind, sind es nach 4 Jahren nur noch 61,8%. Von den 15 am Tumor verstorbenen PatientInnen sind 2 weiblich. Somit sterben 15,4% der Frauen und 39,4 % der Männer an der Erkrankung. Dies war in diesem Kollektiv jedoch nicht signifikant. (siehe Abschnitt 3.5, Tabellen 19, 20, 21)

Abbildung 9 B zeigt das tumorspezifische Überleben ab Beginn der Radiotherapie, auch hier wird kein Plateau erreicht und die Patienten verstarben noch nach Jahren nach der Diagnose am Tumor und nicht an anderen Erkrankungen. Die Ergebnisse sind tabellarisch mit Konfidenzintervallen im Einzelnen noch einmal in Tabelle 15 und 16 dargestellt.

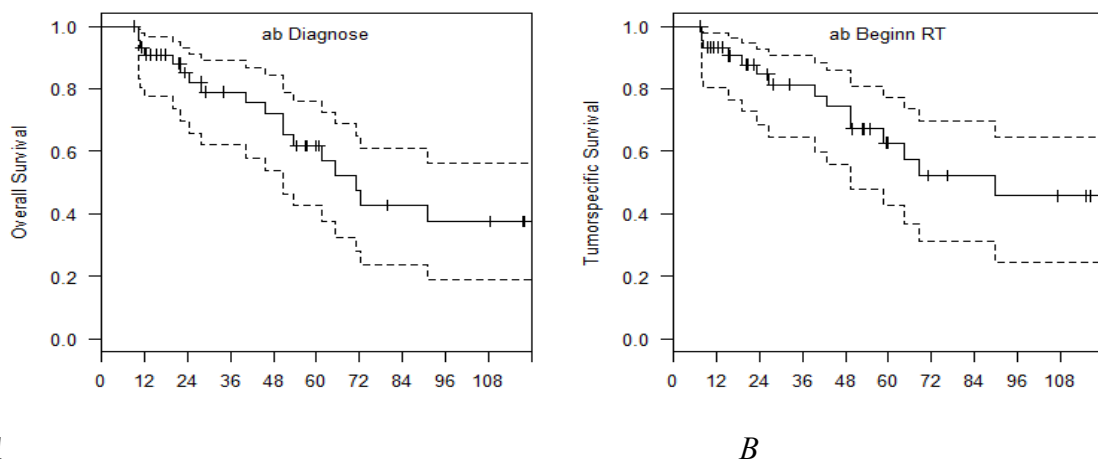


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven des A: Gesamtüberleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Diagnosestellung und B: das tumorspezifische Überleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Beginn der RT

Zeit (in Monaten)	PatientInnen- anzahl	Events	Überleben	Standardfehler	Untere 95% CI	Obere 95% CI
0	45	0	1.000	0.0000	1.000	1.000
12	40	3	0.932	0.0380	0.803	0.977
24	28	3	0.852	0.0565	0.697	0.931
36	23	2	0.790	0.0673	0.619	0.890
60	14	5	0.618	0.0859	0.428	0.761
120	4	5	0.374	0.1000	0.187	0.562

Tabelle 15: Gesamtüberleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Diagnose

Zeit (in Monaten)	PatientInnen- anzahl	Events	Überleben	Standardfehler	Untere 95% CI	Obere 95% CI
0	45	0	1.000	0.0000	1.000	1.000
12	38	3	0.932	0.0380	0.803	0.977
24	27	3	0.846	0.0588	0.685	0.928
36	23	1	0.813	0.0649	0.644	0.907
60	12	5	0.627	0.0893	0.428	0.773
120	4	3	0.457	0.1070	0.245	0.647

Tabelle 16: Tumorspezifisches Überleben der 45 PatientInnen mit NPC ab Beginn der RT

3.2 Remission:

18 der PatientInnen befanden sich nach der Radiotherapie und/oder Radiochemotherapie in Vollremission, 27 in Teilremission und bei einem Patienten kam es zu keiner sicheren Veränderung der Tumormasse nach der Behandlung.

Von den 18 PatientInnen in Vollremission wurden sieben mit 3D-Technik und von den 27 in Teilremission neun mittels 3D-Technik behandelt. Das heißt 56,3 % der PatientInnen, welche mit der 3D-Technik behandelt wurden, kamen in Teilremission und genauso viele unter einer Radiotherapie mittels 3D-Technik erlitten ein Rezidiv.

Bei der Behandlung mit IMRT befanden sich elf PatientInnen (36,6%) der 30 mit IMRT behandelten PatientInnen in Vollremission, 18 PatientInnen (60 %) in Teilremission und bei einem PatientIn (3,3%) kam es zu keiner Veränderung. Allerdings bekamen hier nur

sechs PatientInnen (20%) ein Rezidiv. Diese Ergebnisse werden in Abbildung 10 noch einmal genau nach Art der Therapie aufgeschlüsselt aufgezeigt.

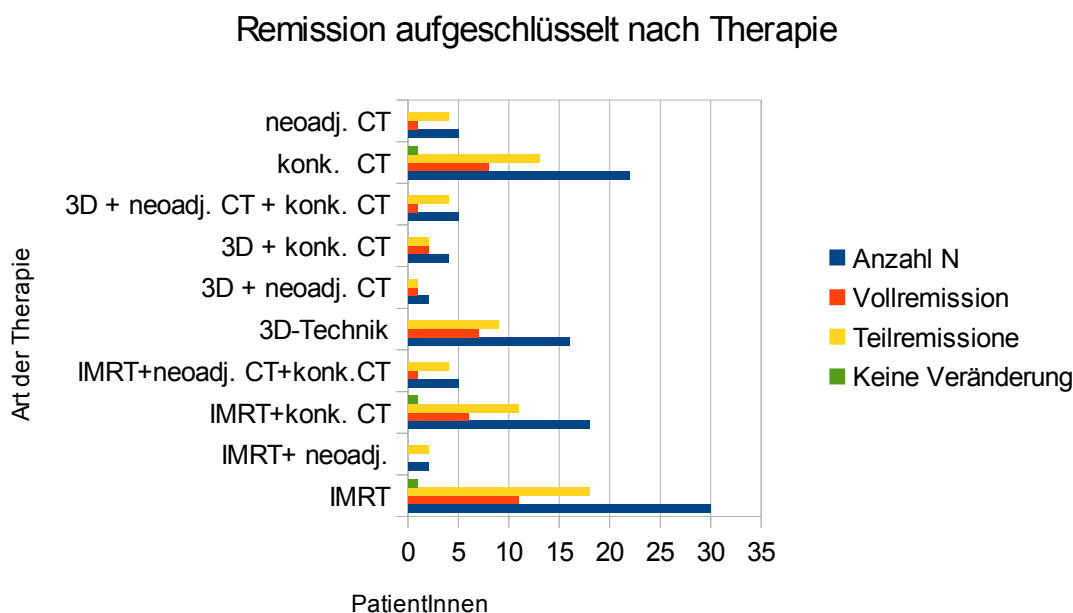


Abbildung 10: Häufigkeit der Remissionsart aufgeschlüsselt nach Art der durchgeführten Therapie

3.3 Lokalrezidiv

14 PatientInnen der 38 PatientInnen, welche sich bei Diagnosestellung in Stadium III oder IV befanden erlitten ein Lokalrezidiv (0 von 8 aus Stadium II). Von diesen 14 PatientInnen verstarben 13 PatientInnen an den Folgen der Krankheit. In Abbildungen 12, 13, 14 ist dies ausführlich in Abhängigkeit zu der durchgeführten Therapie dargestellt. Am wenigsten Lokalrezidive traten bei konkomitanter Radiochemotherapie mittels IMRT auf. Lokalrezidive erschienen frühzeitig innerhalb der ersten 3 Jahre nach Beginn der Radiotherapie. Bei Abbildung 11 zeichnet sich ein Plateau ab (in Tabelle 17 sind die Konfidenzintervalle zu Abb. 11 dargestellt). Nach drei Jahren entwickeln die PatientInnen keine Rezidive mehr. Zwei PatientInnen erhielten keine Rezidivtherapie. Therapiert wurden zwei PatientInnen mit einer Kombination aus Operation und Radiochemotherapie, eine/r der PatientInnen verstarb tumorbedingt. Fünf PatientInnen bekamen als

Rezidivtherapie eine Chemotherapie, sie verstarben alle an der Folge der Krankheit. Einer wurde mit verschiedenen Chemotherapien und Immuntherapien (mit Erbitux) behandelt, auch dieser Patient verstarb. Zwei PatientInnen erhielten eine Radiochemotherapie, entwickelten Fernmetastasen und beide verstarben. Im Mittel entwickelten die PatientInnen nach 17,7 Monaten nach der Diagnose ein Rezidiv, frühestens nach neun Monaten und am spätestens nach 31 Monaten.

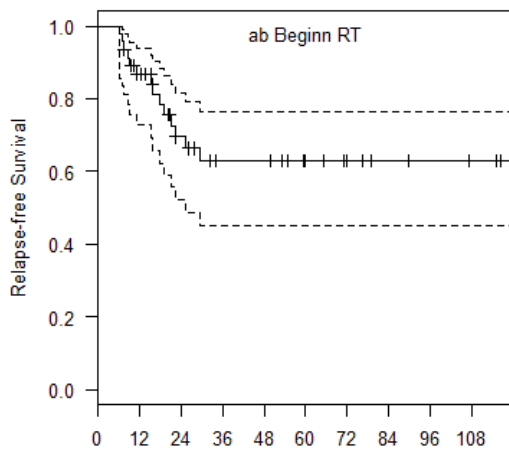


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens bei 46 PatientInnen mit NPC

Zeit (in Monaten)	PatientInnenanzahl	Events	Überleben	Standardfehler	Untere 95% CI	Obere 95% CI
0	46	0	1.000	0.0000	1.000	1.000
12	36	6	0.867	0.0507	0.727	0.938
24	22	6	0.695	0.0749	0.522	0.816
36	16	2	0.629	0.0812	0.449	0.764
60	11	0	0.629	0.0812	0.449	0.764
120	2	0	0.629	0.0812	0.449	0.764

Tabelle 17: Rezidiventwicklung bei den 46 PatientInnen mit NPC

Rezidive bei 3D-Therapie, aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

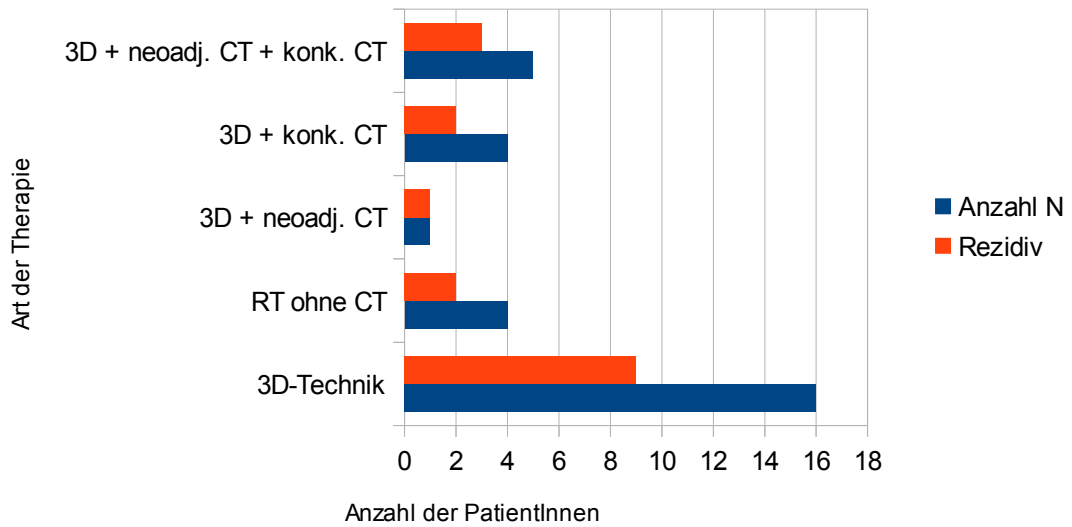


Abbildung 12: Häufigkeit einer Rezidiventwicklung bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels 3D-Therapie in Abhängigkeit der zusätzlichen Therapie

Rezidive bei IMRT aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

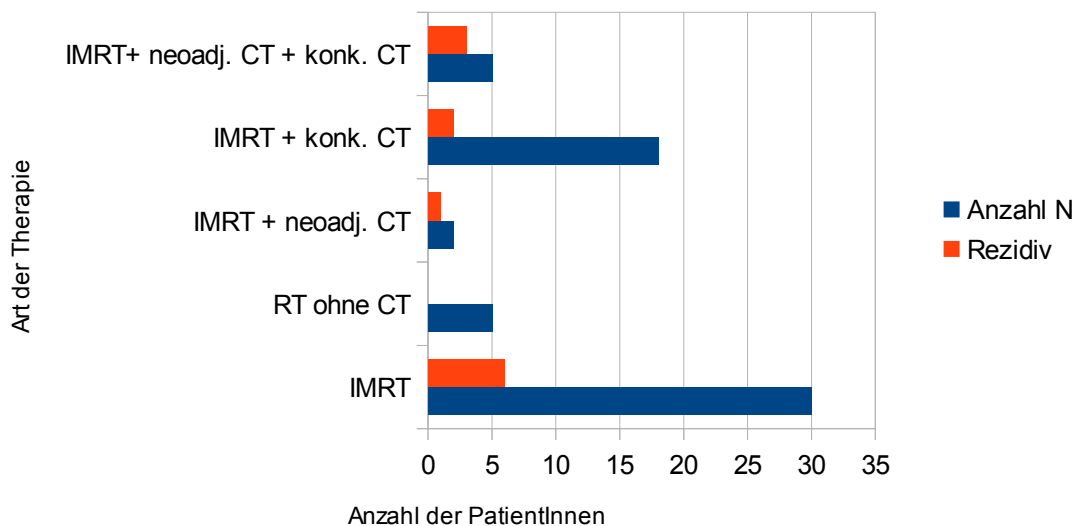


Abbildung 13: Häufigkeit einer Rezidiventwicklung bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels IMRT in Abhängigkeit der Art der Chemotherapie

Rezidive aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

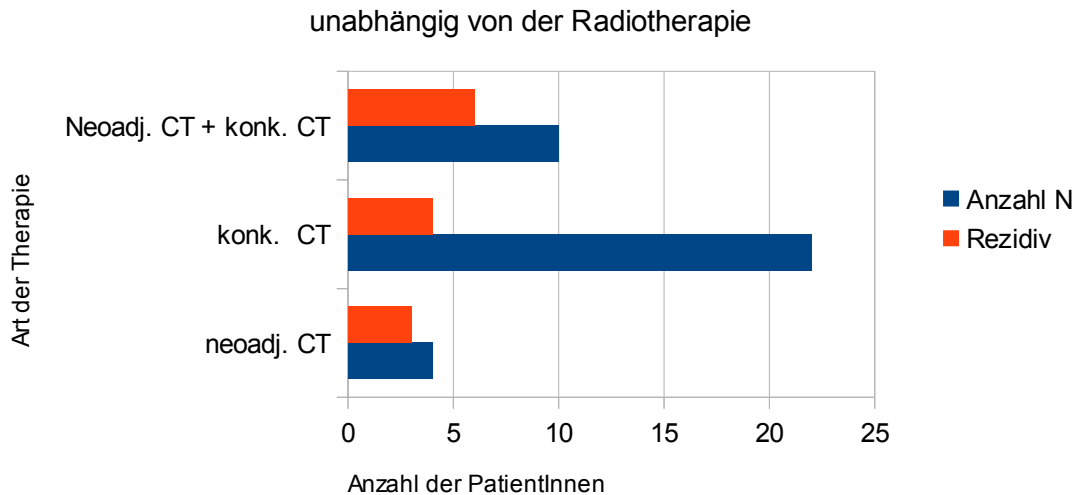


Abbildung 14: Häufigkeit einer Rezidiventwicklung bei 46 PatientInnen mit NPC aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie unabhängig von der Art der Radiotherapie

3.4 Metastasen

12 PatientInnen entwickelten nach Beendigung der Therapie Metastasen, acht PatientInnen Fernmetastasen und sieben PatientInnen Lymphknotenmetastasen. Fünf PatientInnen davon zeigten multiple Metastasen auf, sieben PatientInnen nur auf ein Organ beschränkte Metastasen. 10 PatientInnen befanden sich bei Diagnosestellung in Stadium III oder IV, zwei PatientInnen in Stadium II. Drei PatientInnen waren bei Diagnosestellung N0 getestet worden. Die Metastasen entstanden im Durchschnitt 23,7 Monate nach der Diagnosestellung, frühestens nach 15 Monaten und spätestens nach 45 Monaten. Nur zwei PatientInnen mit Metastasen zeigten kein lokoregionäres Rezidiv am Ort des Primärtumors auf. Die Fernmetastasen lagen ohne bestimmten Prädilektionsort vor (Tabelle 18). Nur eine Patientin mit einer LK-Metastase, welche 20 Monate nach Diagnosestellung auftrat lebte am Ende des Beobachtungszeitraums noch. Sie wurde mit einer Salvage-Operation therapiert. Die Patientin hatte einen T2 N0 Status bei Diagnosestellung. Die restlichen PatientInnen mit Metastasen sind verstorben, über einen Patient kann keine Aussage

getroffen werden. In Abbildung 16,17,18 wird das Auftreten einer Metastase in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie aufgeschlüsselt aufgezeigt.

Fernmetastasen:

Parotis	1
Leber	1
Pleura	1
Knochen	1
Lunge	2
Hirn	1
Haut	2

Tabelle 18: Verteilung der Fernmetastasen der PatientInnen mit Metastasen nach Therapie des NPC

Fernmetastasen bei 3D-Technik aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

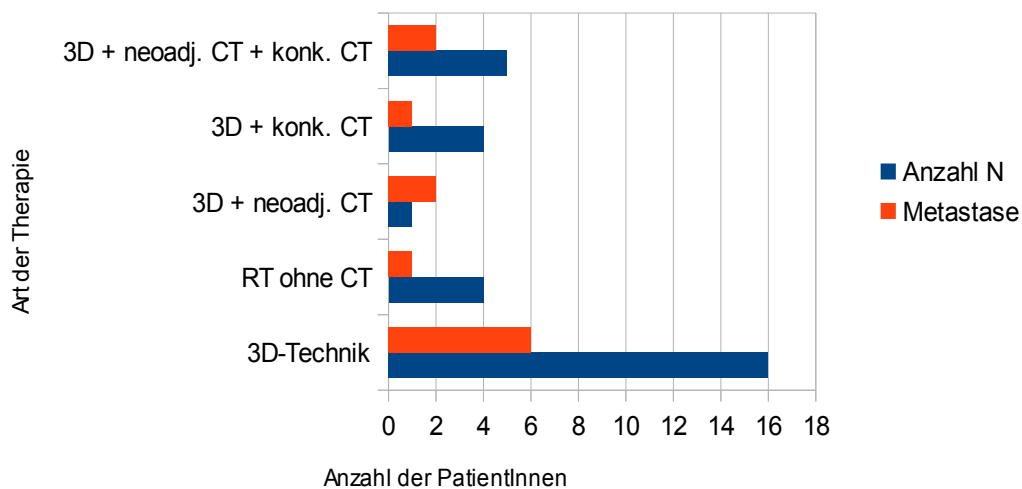


Abbildung 15: Verteilung der Häufigkeit von Fernmetastasen bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels 3D-Therapie, aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

Fernmetastasen bei IMRT aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

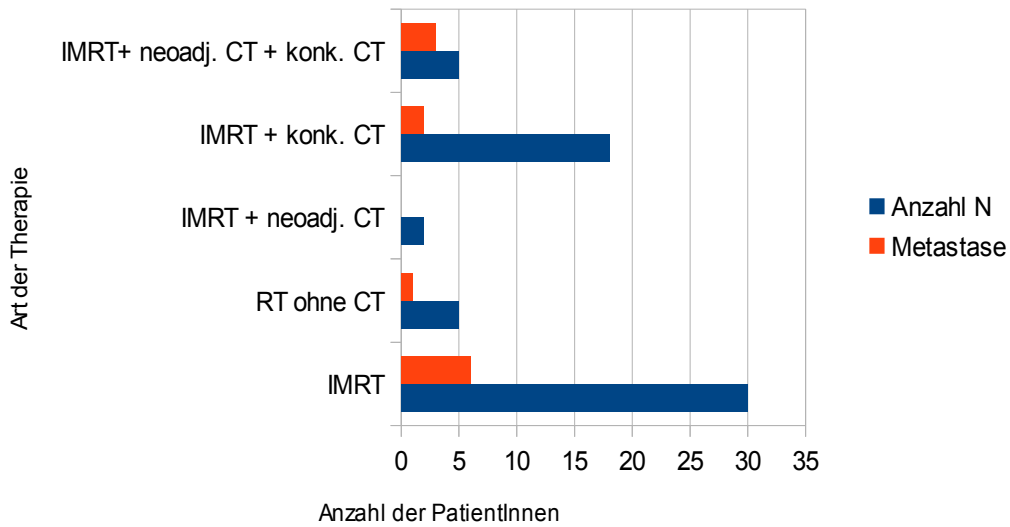


Abbildung 16: Verteilung der Häufigkeit von Fernmetastasen bei 46 PatientInnen mit NPC bei Radiotherapie mittels IMRT, aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

Fernmetastasen aufgeschlüsselt nach Art der Chemotherapie

unabhängig von der Art der Radiotherapie

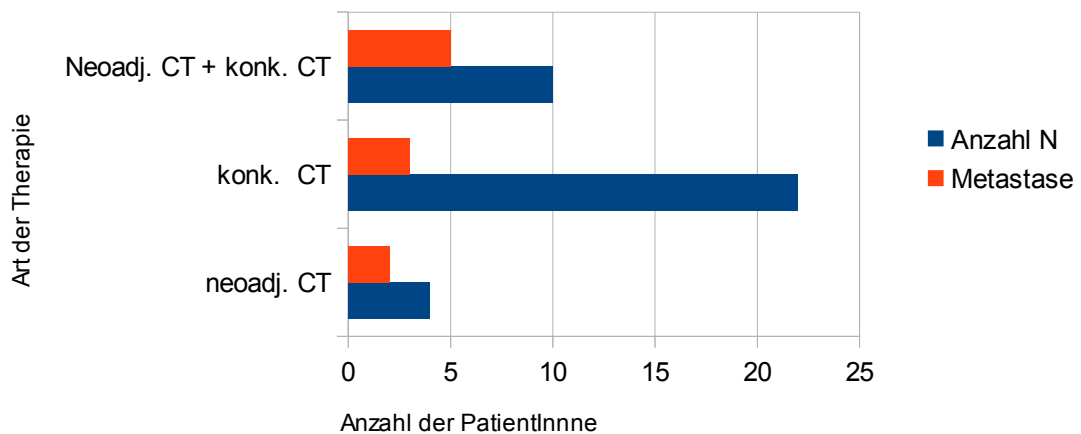


Abbildung 17: Verteilung der Häufigkeit von Fernmetastasen bei 46 PatientInnen mit NPC bei verschiedenen Chemotherapien, unabhängig von der Art der Radiotherapie

3.5 Prognostische Faktoren

Ein/e von acht PatientInnen mit einem primären Stadium II und 14 von 37 PatientInnen mit einem primären Stadium III/IV sind tumorbedingt verstorben (siehe Tabelle 22). Entsprechend hat das Stadium in der univariaten und multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Im Besonderen das Stadium III und IV versus Stadium II haben einen signifikanten Einfluss in der univariaten- und multivariaten Analyse auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben, allerdings nicht auf das tumorspezifische Überleben (siehe Tabelle 19-21, Abbildung 18)

In Tabelle 23 zeigt sich, dass Plattenepithelkarzinome in Bezug auf das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben eine schlechtere Prognose aufwiesen als undifferenzierte Karzinome. Die Rezidivrate war bei dem Plattenepithelkarzinom und undifferenzierten Karzinom in etwa gleich. Jedoch war auch eine erhöhte Rate an Metastasen bei dem Plattenepithelkarzinom zu beobachten (25,9% zu 13,3%). Die Histologie hat in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, sowie auf das tumorspezifische Überleben, allerdings hat diese keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (Abbildung 19).

Alle anderen untersuchten prognostischen Faktoren haben weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die genauen P-Werte werden in Tabelle 19-21 dargestellt.

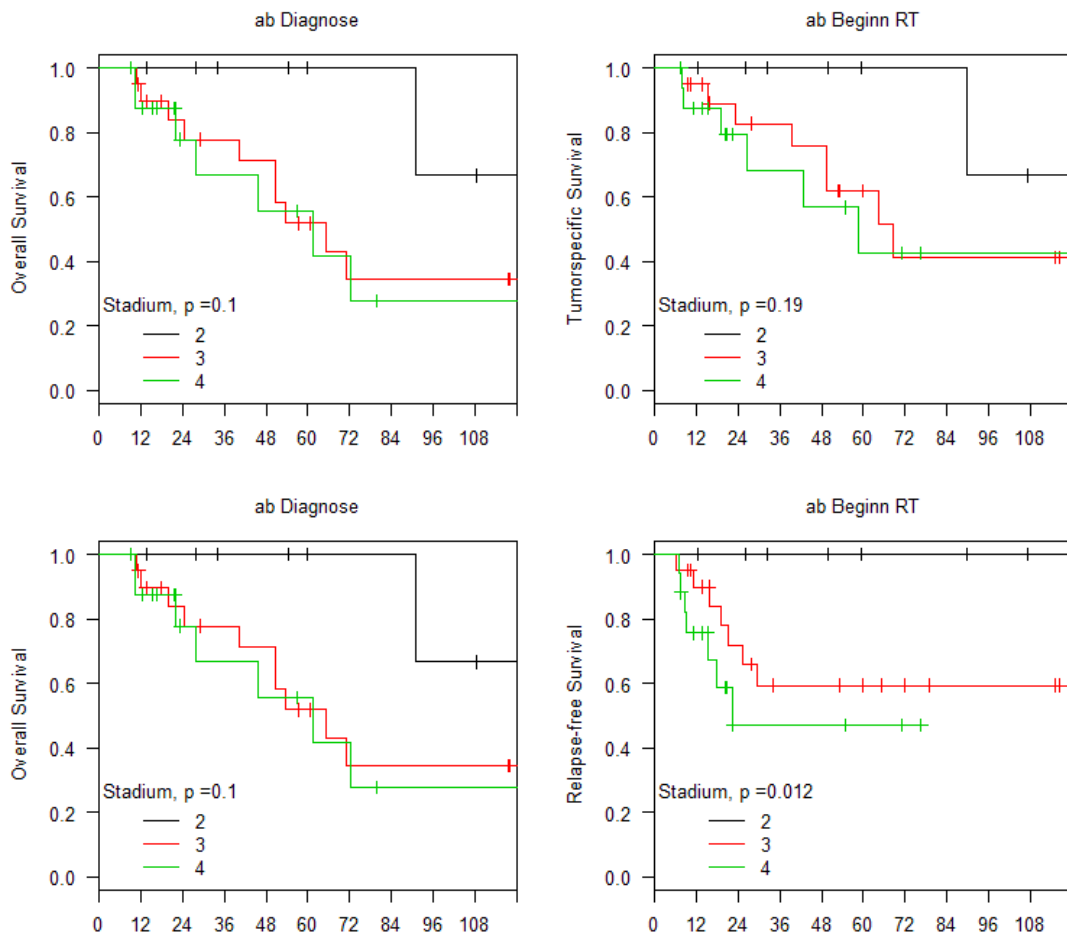


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Tumorspezifischen- und Rezidivfreien Überleben untersucht auf das Stadium als prognostischen Faktor bei 46 PatientInnen mit NPC

	p.univariate	p.multivariate
St. III,IV	0.038	0.028
Histologie	0.13	0.038
nG	0.75	0.17
EBV	0.18	0.4
HPV.p16	1	1
Geschlecht	0.12	0.17

Tabelle 19: Prognostische Faktoren in Bezug auf Gesamtüberleben, P-Werte der Überlebensanalyse ab Diagnose

	p.univariate	p.multivariate
Stadium III,IV	0.082	0.094
Histologie	0.1	0.043
nG	0.5	0.18
EBV	0.52	0.27
HPV.p16	1	1
Geschlecht	0.21	0.32

Tabelle 20: Prognostische Faktoren in Bezug auf tumorspezifisches Überleben, P-Werte der Überlebensanalyse ab Beginn RT

	p.univariate	p.multivariate
Stadium III,IV	0.0071	0.0088
Histologie	0.25	0.089
nG	0.72	0.3
EBV	0.76	0.19
HPV.p16	0.61	1
Geschlecht	0.13	0.2

Tabelle 21: Prognostische Faktoren in Bezug auf rezidivfreies Überleben, P-Werte der Überlebensanalyse ab Beginn RT

Stadium	Anzahl PatientInnen in	Pat. Verstorben	Tumorbedingt verstorben (%)	Rezidiventwicklung (%)	Metastasen (%)
II	8	1	1 (12,5)	0	2 (25)
III/IV	38	17	14	14	10

Tabelle 22: tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei PatientInnen aufgeschlüsselt nach dem primären Stadium

Histologie	Patientenanzahl N	Verstorben (%)	Tumorbedingt verstorben(%)	Rezidive (%)	Metastasen (%)
Plattenepithelkarzinom	27 (26 PatientInnen bei verstorben tumorbedingt)	12 (44,4%)	9 (34,6%)	8 (29,6%)	7 (25,9%)
Undifferenziertes Karzinom	15	3 (20%)	3 (20%)	4 (26,6%)	2 (13,3%)

Tabelle 23: tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei PatientInnen in Abhängigkeit der Histologie des NPC

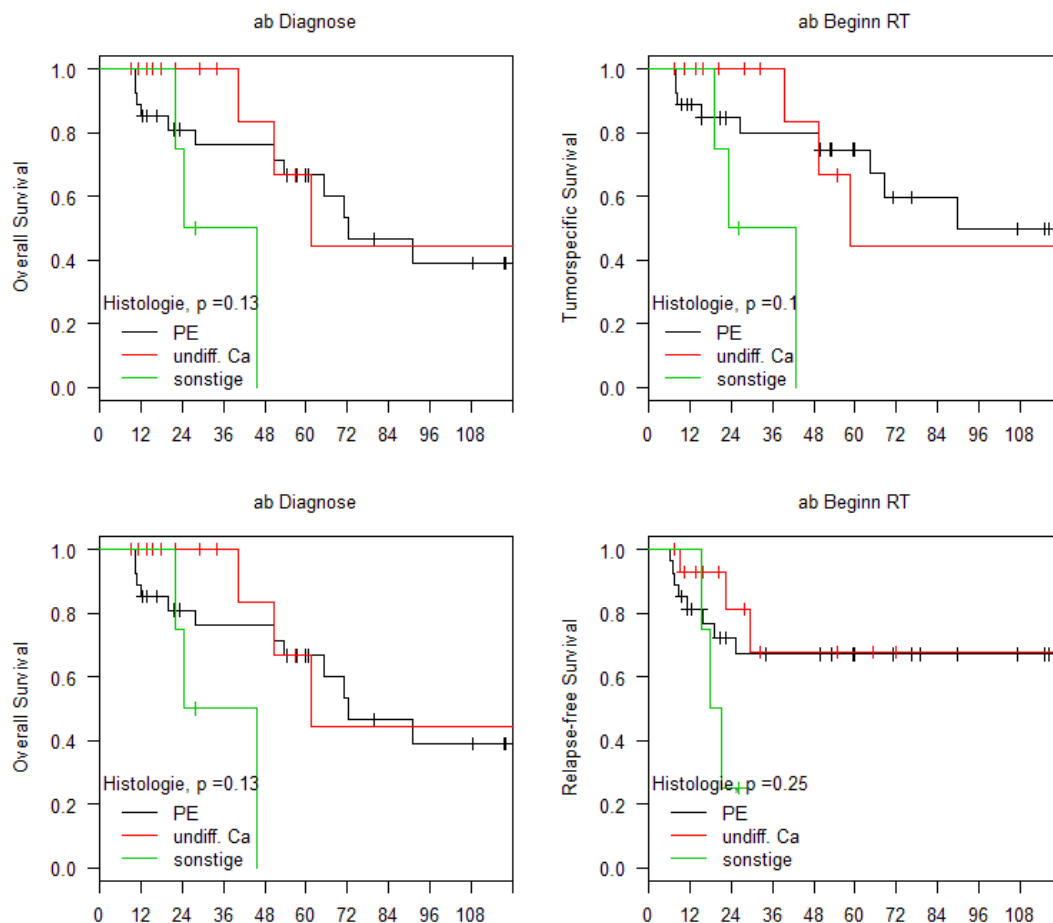


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, tumorspezifischen- und rezidivfreien Überleben untersucht auf die Histologie als prognostischen Faktor bei 46 PatientInnen mit NPC

Anteil der EBV positiven und negativen Karzinome an den gesamt getesteten Proben

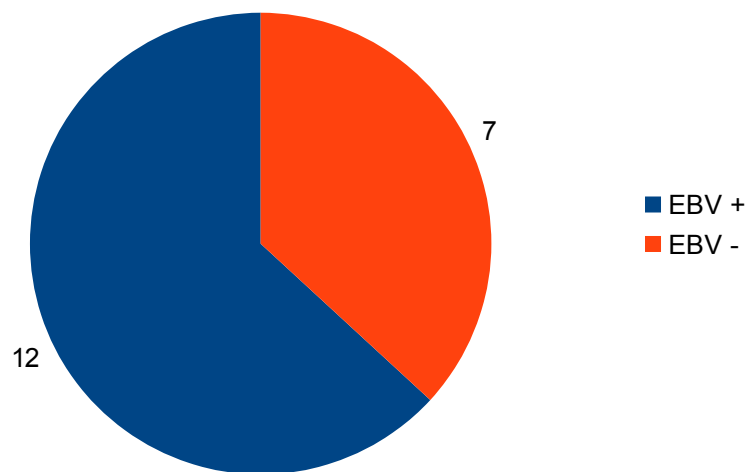


Abbildung 20: Anteil der EBV positiven und negativen NPC an den gesamt getesteten Proben

Anteil der HPV positiven und negativen Karzinome an den gesamt getesteten Proben

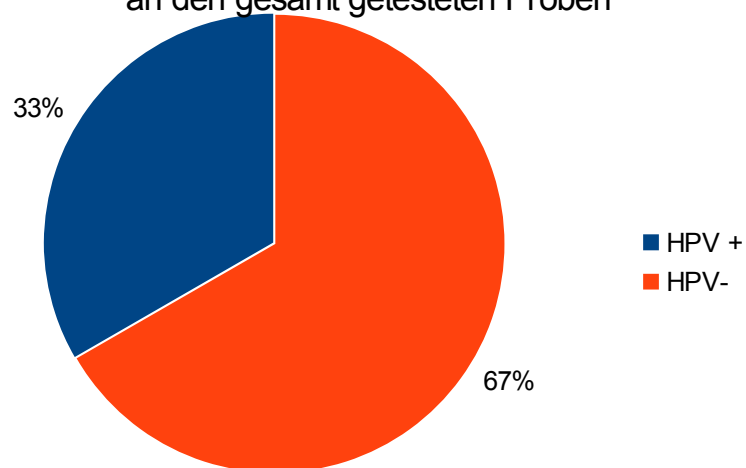


Abbildung 21: Anteil der HPV positiven und negativen NPC an den gesamt getesteten Proben

Eine Virusassoziation wurde bei 20 der 46 PatientInnen getestet, meist ab dem Jahre 2010, vereinzelt bereits auch schon 2004/2007-2009. Bei 19 der 20 PatientInnen wurde der Tumor auf das Epstein-Barr-Virus getestet, 12 davon fielen positiv auf (Abb.20). Bei 12 der 20 PatientInnen wurde eine Testung auf das Humane-Papilloma-Virus durchgeführt, hier kam es bei vier PatientInnen zu einem positiven Ergebnis (Abb. 21). Das mediane Alter der PatientInnen mit einem HPV positiven Tumor belief sich auf 71 Jahren im Gegensatz zu den EBV positiven Tumoren, dort zeigte sich das mediane Alter der PatientInnen bei 45 Jahren. Die Geschlechterverteilung ist bei den HPV positiven Tumoren 50% zu 50% und bei den EBV positiven Tumoren sind es ca. 40% weibliche Patientinnen zu 60% männliche Patienten.

Histologisch, dargestellt in Abbildung 22, waren sieben der zwölf EBV-positiven Nasopharynxkarzinome Plattenepithelkarzinome und fünf undifferenzierte Karzinome. Bei den HPV-positiven Nasopharynxkarzinomen waren jeweils zwei Plattenepithelkarzinome und zwei undifferenzierte Karzinome.

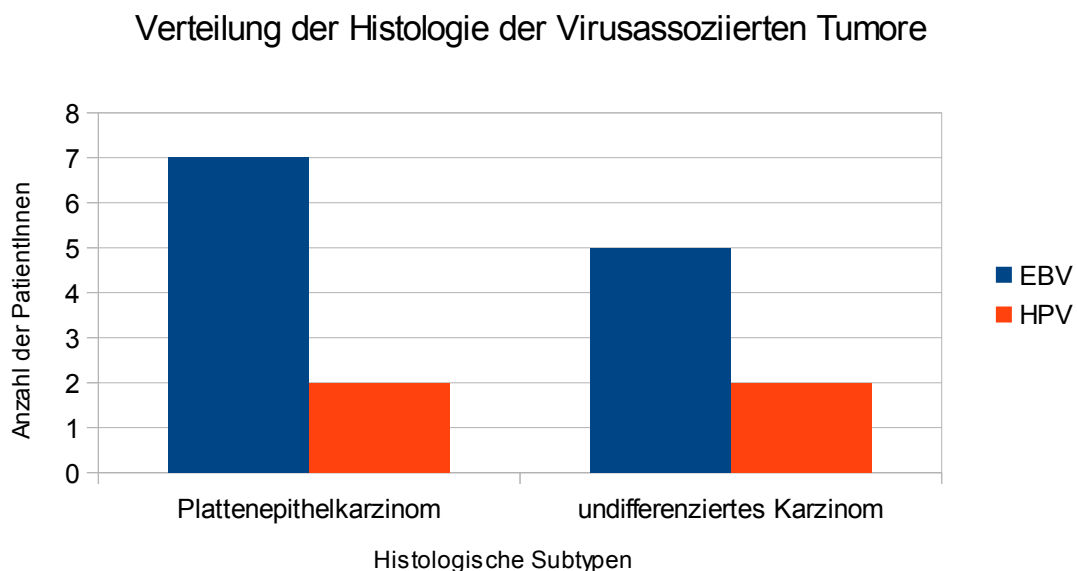


Abbildung 22: Verteilung der Histologien bei den 16 PatientInnen mit virusassoziiertem NPC

Wie in Tabelle 24 beschrieben sind zwei der 12 PatientInnen mit EBV positiven Tumoren tumorbedingt verstorben, keiner mit einem HPV positiven Tumor. Ein Rezidiv und im Anschluss auch Fernmetastasen entwickelten drei der EBV PatientInnen und keiner der HPV positiven PatientInnen.

Virus	Anzahl N	Tumorbedingt verstorben (%)	Rezidiv (%)	Metastasen (%)
EBV positiv	12	2 (16,7%)	3 (25%)	3 (25%)
HPV positiv	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 24: Tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei virusassoziierten NPC

Elf PatientInnen erhielten primär eine Operation. Zwei der vier PatientInnen, die primär eine Neck-Dissection erhielten, entwickelten im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv, drei PatientInnen erlitten eine Metastase und diese drei PatientInnen verstarben im Verlauf der Erkrankung tumorbedingt.

Anzahl PatientInnen mit Operation	Tumorbedingt verstorben (%)	Rezidiv (%)	Metastasen (%)
11 (10 PatientInnen bei tumorbedingt verstorben)	4 (40%)	4 (36,6%)	4 (36,6%)

Tabelle 25: Tumorbedingtes Versterben, Rezidiventwicklung und Metastasenentwicklung bei primär operierten PatientInnen mit NPC

3.6 Nebenwirkungen

3.6.1 Akutenebenwirkungen

Zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen zählten Mukositis, Dermatitis, Dysphagie und der Verlust des Geschmacksinns. 35 PatientInnen erlitten einen Nebenwirkungsgrad 3 oder höher in einer der ausgewerteten Akutenebenwirkungen. Dies ist genau aufgeschlüsselt in Tabelle 26 ersichtlich.

20 PatientInnen erhielten bereits vor der Bestrahlung eine prophylaktische perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) gelegt, daher ist die Auswertung des Grades der Dysphagie schwierig. Keiner der anderen 26 PatientInnen benötigte während der Bestrahlung aufgrund von starker Dysphagie eine PEG-Sonde.

Bei der Aufschlüsselung der Nebenwirkungen nach der Therapie zeigte sich, dass bei der Radiotherapie mittels IMRT der Schweregrad der Mukositis (Abb. 23), sowie der Dermatitis (Abb.24) geringer ausfällt (weniger Grad 3 und 4) als bei einer Therapie mit 3D-Technik. Bei der Dysphagie (Abb.26) und dem Geschmacksverlust (Abb.25) ist dies nicht zu beobachten. Die zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie führt zu keiner Verschlechterungen der Nebenwirkungen im Vergleich zu einer alleinigen konkomitanten Chemotherapie. Siehe Abbildungen 23-26.

Art der Nebenwirkung	Anzahl der PatientInnen (%)
Mukositis	
Grad 1	3 (6,5)
Grad 2	22 (47,8)
Grad 3	15 (32,6)
Grad 4	6 (13)
Dermatitis	
Grad 1	11 (23,9)
Grad 2	17 (37)
Grad 3	11 (23,9)
Grad 4	2 (4,3)
nicht berichtet	5 (10,9)
Dysphagie	
Grad 1	4 (8,7)
Grad 2	19 (41,3)
Grad 3	18 (39,1)
Grad 4	1 (2,2)
nicht berichtet	4 (8,7)
Geschmacksverlust	
Grad 1	18 (39,1)
Grad 2	16 (34,8)
nicht berichtet	12 (26,1)

Tabelle 26: Berichtete Nebenwirkungen bei den 46 PatientInnen bei Therapie des NPC

Häufigkeit der Mukositis aufgeschlüsselt nach der Therapie

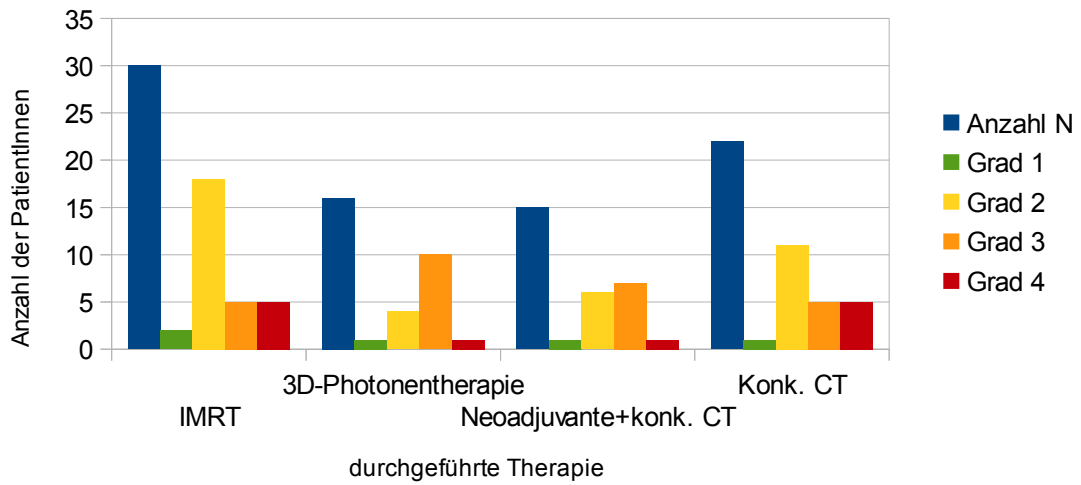


Abbildung 23: Häufigkeit der Grade der Mukositis in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC

Häufigkeit der Dermatitis aufgeschlüsselt nach der Therapie

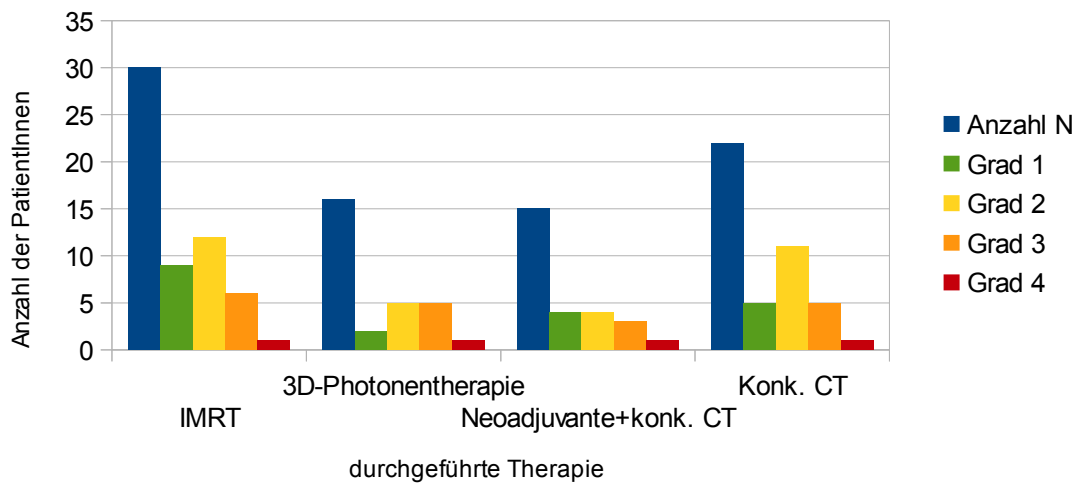


Abbildung 24: Häufigkeit der Grade der Dermatitis in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC

Häufigkeit des Geschmacksverlusts aufgeschlüsselt nach der Therapie

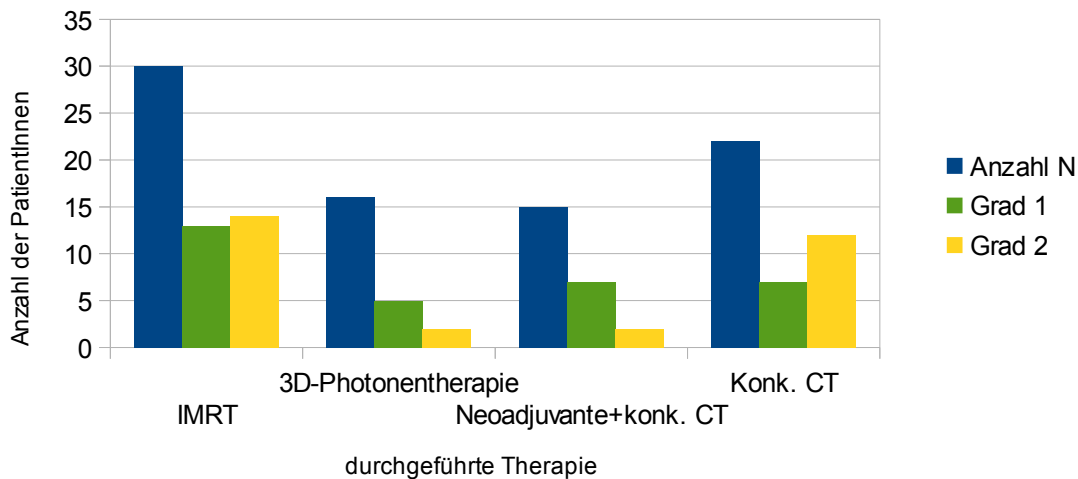


Abbildung 25: Häufigkeit der Grade des Geschmacksverlustes in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC

Häufigkeit der Dysphagie aufgeschlüsselt nach der Therapie

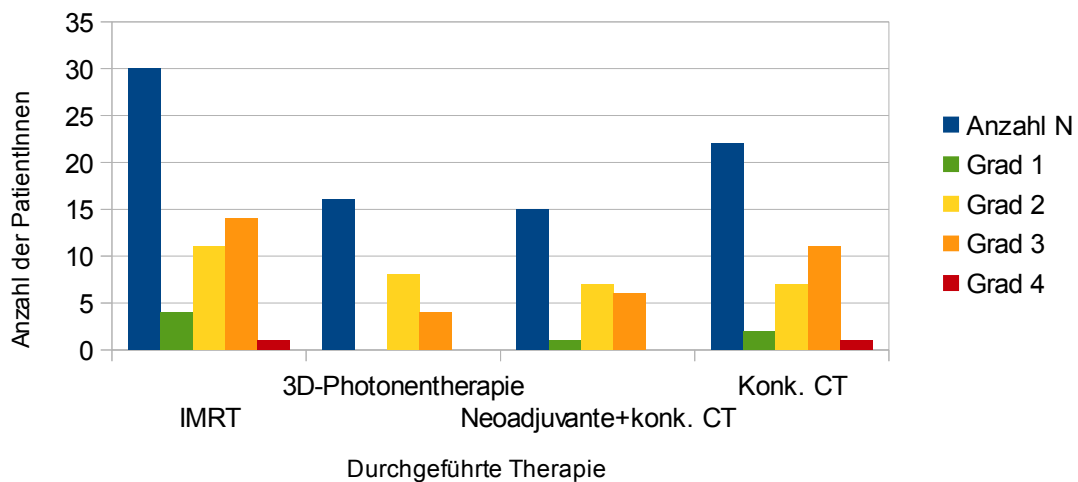


Abbildung 26: Häufigkeit der Grade der Dysphagie in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC

Acht PatientInnen bekamen während der Bestrahlung eine hämatologische Nebenwirkungen mit dem Schweregrad 3. Am häufigsten war eine Störung der Leukozytenfunktion zu finden. Dies war bei sieben PatientInnen der Fall. Nur ein/e PatientIn hatte einen Hb von 7,8 und somit eine Grad 3-Toxizität. Bei drei PatientInnen waren keine Blutprobenergebnisse dokumentiert. Aufgeschlüsselt nach der Therapie zeigten sich auch bei den hämatologische Nebenwirkungen keine wesentliche Verschlechterung bei einer zusätzlichen neoadjuvanten Chemotherapie (siehe Abbildungen 27, 28, 29).

Hämatologische Nebenwirkung	Anzahl PatientInnen (%)
Leukozyten	
Grad 1	8 (18,6)
Grad 2	15 (34,9)
Grad 3	7 (16,3)
Norm	13 (30,2)
Hämoglobin	
Grad 1	1 (2,3)
Grad 2	10 (23,3)
Grad 3	6 (14)
Norm	26 (60,4)
Thrombozyten	
Grad 1	8 (18,6)
Norm	35 (81,4)

Tabelle 27: berichtete hämatologische Nebenwirkungen bei Behandlungen

Leukopeniegrade aufgeschlüsselt nach der Therapie

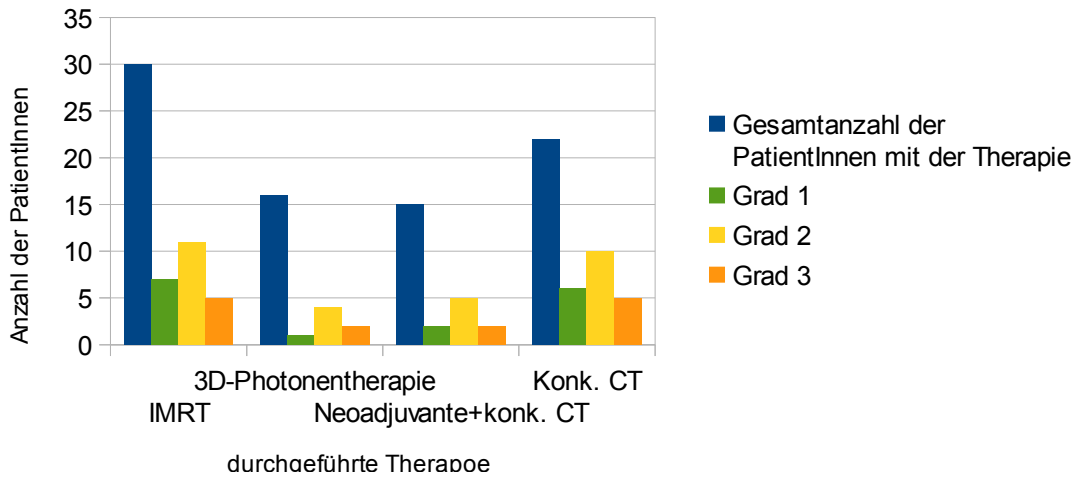


Abbildung 27: Häufigkeit und Schwere der Leukopenie aufgeschlüsselt bei der Therapie des NPC bei den 43 PatientInnen

Anämiegrade aufgeschlüsselt nach Therapie

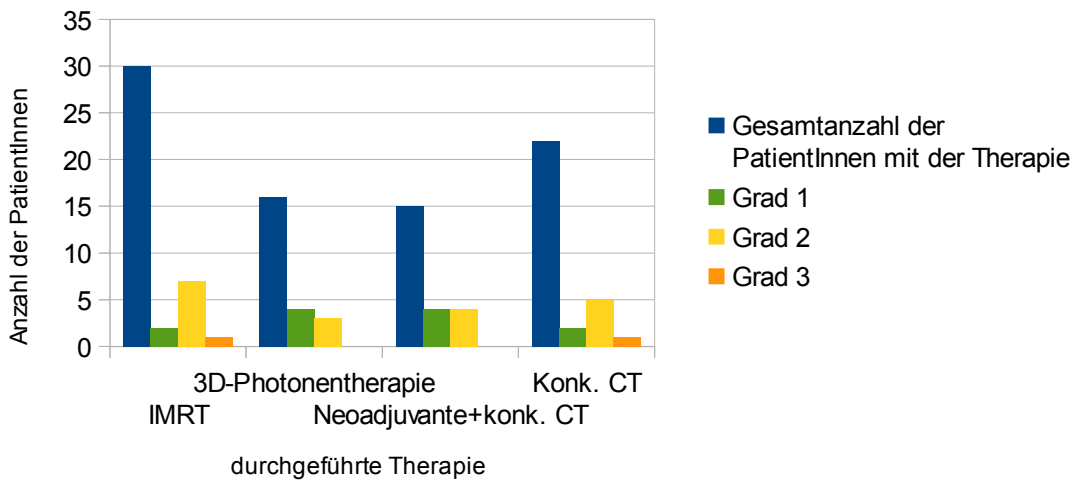


Abbildung 28: Häufigkeit und Schwere der Anämie aufgeschlüsselt bei der Therapie des NPC bei den 43 PatientInnen

Thrombopeniegrade aufgeschlüsselt nach der Therapie

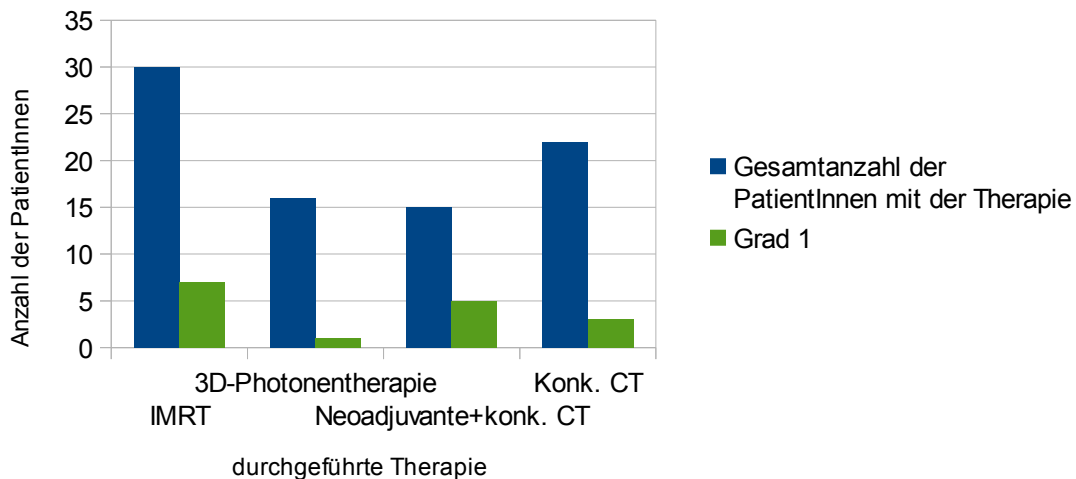


Abbildung 29: Häufigkeit und Schwere der Thrombopenie aufgeschlüsselt bei der Therapie des NPC bei den 43 PatientInnen

Desweiteren litten vier PatientInnen zusätzlich unter auralen Nebenwirkungen mit Schwerhörigkeit und Hörminderung, sowie Tinnitus. Drei dieser PatientInnen erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin, der/die vierte PatientIn erhielt keine zusätzliche Chemotherapie. Fünf PatientInnen entwickelten ophtalmologische Nebenwirkungen (erhöhten Tränenfluss, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Konjunktivitis). Außerdem kam es zu einer Entwicklung von peripherer Polyneuropathie, Peroneusparese und neuropathischen Schmerzsymptomatik. Daneben entwickelten zwei PatientInnen Exikosen. Ferner wurden bei vereinzelt PatientInnen eine erosive Corpusgastritis, Soorösophagitis, Kopfschmerzen und nasale Regurgitationen dokumentiert.

3.6.2 Spätfolgen der Therapie

Wie aus Tabelle 28 ersichtlich litten die PatientInnen am häufigsten unter einer Xerostomie, einem Lymphödem, sehr selten unter einem Trismus oder einer Osteonekrose als Spätfolge. Die Xerostomie trat unabhängig von der Bestrahlungsart ungefähr gleich häufig auf, wie in Abbildung 30 dargestellt (IMRT: 80% zu 3-D Therapie: 81,3%). Bei 51

Lymphödemen kam es zu einer Verschiebung des Schweregrades. Bei der IMRT litten 30% unter einer Grad 1 Nebenwirkung und 16,7% unter Grad 2, bei der 3D-Therapie kam es jedoch nur bei 6,3% zu einer Grad 1 und bei 31,3% zu einer Grad 2 Nebenwirkung. Dies spiegelte sich beim Lymphödem auch bei der Unterscheidung zwischen zusätzlicher neoadjuvanter Chemotherapie (Grad 1: 20%; Grad 2: 40%) und alleiniger konkomitanter Chemotherapie wieder (Grad 1: 27,3%; Grad 2:13,6%).

Nebenwirkung	Patientenanzahl (%)
Xerostomie	
Grad 1	13
Grad 2	27
nicht berichtet	6
Trismus	
Ja	3 (6,5)
Nicht berichtet	43 (93,5)
Lymphödem	
Grad I	10 (21,7)
Grad II	10 (21,7)
Nicht berichtet	26 (56,5)
Osteonekrose	
Ja	1 (2,2)
Nicht berichtet	45 (97,8)
Fibrose	
Grad I	3 (6,5)
Grad II	1 (2,2)
Nicht berichtet	42 (91,3)

Tabelle 28: berichtete Spätfolgen nach Therapie der 46 PatientInnen mit NPC

PatientInnen mit Entwicklung einer Xerostomie aufgeschlüsselt nach Therapie

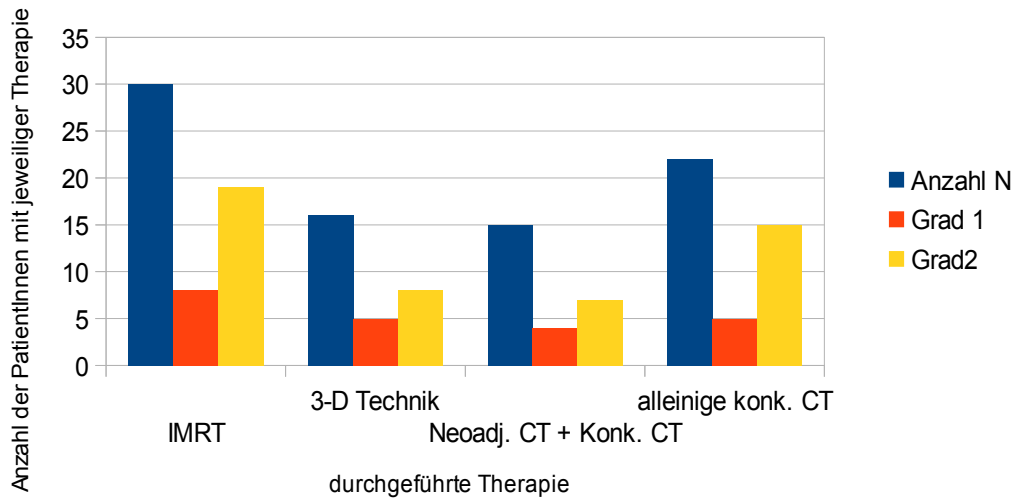


Abbildung 30: Häufigkeit der Grade der Xerostomie in Abhängigkeit der Therapie bei PatientInnen mit NPC

3.7 Zweittumore

Zwei Patienten bekamen Zweittumore. Ein Patient bekam einen Morbus Bowen, sowie multiple Basaliome drei Jahre nach seiner Nasopharynxkarzinomdiagnose. Dieser Patient verstarb allerdings nicht tumorbedingt. Der zweite Patient entwickelte ein Prostatakarzinom fünf Jahre nach Diagnose des Nasopharynxkarzinom. Es entwickelte sich bei keinem/keiner PatientIn ein Zweittumor im Bestrahlungsgebiet.

4 Diskussion

Das Nasopharynxkarzinom ist ein zwar in Europa seltener, jedoch aus vielfacher Hinsicht, insbesondere aus Sicht der Radiotherapie, interessanter Tumor. Aufgrund der Lokalisation und der primären Ausdehnung wird der Tumor nur selten operativ behandelt, die Radiotherapie ist die entscheidende lokoregionäre Tumorthherapie, die zusätzliche Systemtherapie verbessert die Prognose signifikant. Das Nasopharynxkarzinom war der erste Tumor bei dem eine Virusassoziation festgestellt wurde. (22) Lokalisations- und Therapiebedingt kommt es häufig zu akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen, daher sind eine ständige Therapieoptimierung und – evaluation unerlässlich.

Eingeschlossen in diese Studie wurden 46 PatientInnen mit einem Nasopharynxkarzinom, welche in den Jahren 2004-2014 an der Strahlentherapie der Universitätsklinik Graz behandelt wurden. Histologisch handelte es sich hauptsächlich um Plattenepithelkarzinome und undifferenzierte Karzinome, in den Stadien III (21 Pat.) oder IV (17 Pat.). Meist wurde mit einer konkomitanten Radiochemotherapie mit Cisplatin behandelt. Die Radiotherapie Dosis betrug zwischen 65-75 Gy mit einer Fraktionierung von 2 Gy und wurde mit 3D-Mehrfeldphotonentherapie sowie IMRT und in zwei Fällen auch mit einer zusätzlichen Brachytherapie durchgeführt. Da die Chemotherapie von verschiedenen Kliniken in der gesamten Steiermark durchgeführt wurde ist kein einheitliches Schema benutzt worden. Über 80% der PatientInnen erhielten jedoch eine konkomitante Radiochemotherapie mit Cisplatin. Damit entsprach die Behandlung im Wesentlichen den internationalen Behandlungskonzepten und den technischen Entwicklungen der Präzisionsbestrahlung.

Die 1-Jahres Gesamtüberlebensrate betrug in Graz 93,2 % und fiel beim 5-Jahres Überleben auf 61,8 % und beim 10-Jahres Überleben auf 37,4 %. Bei fast allen PatientInnen kam es 3-6 Monate nach der Radiochemotherapie mindestens zu einer Teilremission der lokoregionären Tumormanifestationen (komplette Remission bei ca. 40% der PatientInnen). Eine erneute Tumorprogression erlitten 30,4% der PatientInnen, diese entstanden ausschließlich in den ersten drei Jahren nach Beendigung der Therapie.

Bei 12 PatientInnen (26,1%) entwickelten sich Metastasen, davon verstarben bis auf eine/n PatientIn alle an der Erkrankung. Bis auf zwei PatientInnen erlitten diese vorher eine lokoregionäre Progression. Der weitere Verlauf der Tumorerkrankung war allerdings sehr unterschiedlich, sodass sich erst nach sieben Jahren ein Plateau in den Überlebenskurven zeigte (s. Abb 9). In unserem Kollektiv konnte ein überwiegender Befall von Knochen oder Lungen (wie in der Literatur berichtet (2)) nicht beobachtet werden, jedoch der häufige Befall mehrerer Organe. (23) Bis auf diese Ausnahme bewegen sich die in dieser Arbeit präsentierenden Ergebnisse weitgehend im Rahmen der Internationalen Literatur.

Autor	Jahr	UICC-Stadium				Patient enzahl	Studien- beschreibung	Überlebensrate	
		%						%	
		I	II	III	IV		CRT	CRT	RT
Al-Sarraf OS 5 J. PFS 5 J. (24)	1998 2001			9	91	147	CRT CRT Cisplatin alle 3 Wo. + adj. Cisplatin 5 FU bzw. RT 70 Gy	67% 58%	37% 29%
Chen 5 OS 5 PFS (25)	2013			36	64	316	CRT Cisplatin 1x/Wo +RT+adj. CT Cisplatin/5FU RT Allein 66Gy	72% 68 %	62% 57%
Chen OS 5 J. DMFS 5 J (19).	2011	87		13		230	RCTCisplatin 1x/Wo RT 60.70Gy	94,5% 94,8%	85,6% 83,9%
Wolff OS 5J.	1992- 2008		8	34	58	26	R(C)T 56-70,4 Gy	74%	

Autor	Jahr	UICC-Stadium %	Patient enzahl	Studien- beschreibung	Überlebensrate %
LRC 5J.				CT,R(C)T+ IF	100% 87%
Mertens NPC- 1991- GPOH OS 9J. LRC 9J. (26)	2005	1(I) 58 (II-IV)	59	CT,RT, IF 59,4 Gy	95% 91%
Mertens NPC- 2003- GPOH OS 30 M EFS 30 M (27)	2012	1(I) 44 (II-IV)	45	Neoadj. CT+ konk. RCT 54-59 Gy+IF	97,1% 92,4%
Graz OS 1 J. OS 5 J. OS 10J. PFS 10J	2004- 2014	8 21 17	46	Konkomitante RCT 60-70 Gy, teilw. neoadj. CT, teilw. Adj. CT	93% 62 % 37 % 69,6%

Tabelle 29: Gesamtüberleben und lokoregionäre Kontrolle nach verschiedenen Therapiestrategien bei NPC

Wie aus der Tabelle 29 hervorgeht, wurden günstigere Ergebnisse als in unserem Kollektiv nur erzielt, wenn die PatientInnenkollektive häufiger niedrige Stadien (19), jugendliche PatientInnen (26, 27) enthielten, oder wenn grundsätzlich andere systemtherapeutische Ansätze (28) verwendet wurden.

4.1 Chemotherapie

Der wesentliche Aspekt der bisherigen Erfahrung ist jedoch, dass der Einsatz von einer *zusätzlichen Chemotherapie* eine erhebliche Verbesserung der Ergebnisse bringen konnte. So kam es zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 10 % bei Chen (19, 25) bis zu 30% bei Al-Sarraf (37% bei RT auf 67% bei RCT). (24)

Im *Stadium II* wird eine zusätzliche Systemtherapie generell nicht empfohlen, obwohl eine Studie zeigte, dass es zu einer circa 10% Steigerung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens kam. Auch eine Senkung der Metastasierungsrate um etwa 10% wurde dort beobachtet. (19) In unserem Kollektiv überlebten alle PatientInnen in Stadium II, die eine konkomitante Chemotherapie erhalten hatten (4 von 4) und drei von vier PatientInnen bei denen auf eine zusätzliche Chemotherapie verzichtet wurde.

Unstrittig ist die Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien III und IV. Diese sollte -wie auch in Graz überwiegend praktiziert- *konkomitant zur Radiotherapie* durchgeführt werden und das Zytostatikum Cisplatin enthalten. Ein zusätzlicher Effekt anderer Zytostatika wurde bisher nicht sicher bewiesen. Der Verzicht auf eine konkomitante Chemotherapie führt zu deutlich ungünstigeren Ergebnissen - auch, wenn stattdessen eine neoadjuvante Induktionschemotherapie, oder eine adjuvante Chemotherapie gegeben wird. Diese Erkenntnisse wurden in zwei Meta-Analysen von Langendijk 2004 und Blanchard 2015 zusammenfassend dargestellt. (29, 30) Entsprechend sind drei von vier behandelten PatientInnen des LKH Graz, die eine *alleinige neoadjuvante Chemotherapie* erhalten haben, ihrem Tumorleiden erlegen.

Auch eine *vor der konkomitanten Chemotherapie applizierte neoadjuvante Chemotherapie* ergab in dem Grazer Kollektiv ungünstigere Ergebnisse als die alleinige konkomitante Chemotherapie. Diese Ergebnisse sind allerdings möglicherweise auch durch eine ungünstige Patientenselektion bedingt, da andere Autoren über eine außerordentlich gut Tumorkontrolle mit dieser Behandlungssequenz berichten (26, 27, 28). Insgesamt ist die neoadjuvante Chemotherapie jedoch auch in der Literatur umstritten; es konnte eine Verbesserung des 3-Jahres-Gesamtüberlebens gezeigt werden, allerdings war dieses bei längeren Nachbeobachtungszeiten nicht mehr signifikant. (31) Zudem ist zu beachten, dass es sich bei den PatientInnen bei Mertens et al. um Jugendliche mit häufig EBV assoziierten

undifferenzierten Karzinomen handelte, die zusätzlich eine Interferon Erhaltungstherapie erhalten haben. (26, 27) Wie erste Ergebnisse an einem limitierenden Patientenkollektiv zeigten, könnte diese Behandlungsform eventuell auch die Heilungsraten bei erwachsenen PatientInnen bei undifferenziertem Karzinom verbessern (28).

Bei dieser Therapiestrategie, die dem Protokoll der NPC-91-GPOH (26) für Jugendliche folgte, wurde zudem die Maximaldosis auf 59,4 Gy begrenzt. Zumindest in diesem Kollektiv konnte gezeigt werden, dass eine *Reduktion der Strahlendosis* zu keiner schlechteren Tumorkontrolle geführt hat, andererseits jedoch das Risiko für Akutnebenwirkungen und Spätfolgen verringerte. Ob diese Dosisreduktion generell bei PatientInnen nach zusätzlicher neoadjuvanter Chemotherapie durchgeführt werden kann, ist derzeit jedoch als ungesichert und somit als experimentell anzusehen. Entsprechend wurden in dem PatientInnenkollektiv des LKH Graz, wie in der Literatur beschrieben, Gesamtdosen von 65-75 Gy verabreicht, mit konventioneller Fraktionierung von 2 Gy täglich.

4.2 IMRT und Tumorkontrolle

Die *günstigsten Ergebnisse* wurden in dem Grazer Kollektiv *mittels IMRT und konkomitanter Chemotherapie* erzielt. Mit dieser Behandlungsform überlebten 18 von 23 PatientInnen. Dieses liegt in Übereinstimmung mit aktuellen Literaturdaten, welche den positiven Effekt von modernen Bestrahlungstechniken aufzeigen. (32) Die Metaanalyse von Zhang legte eine signifikante Steigerung des Gesamtüberlebens und der lokalen Tumorkontrolle dar (33, 34). Dies wurde insbesondere auch bei fortgeschrittenen Tumoren (Stadium T3, T4) festgestellt. (35)

4.3 IMRT und Therapiefolgen

Nach der Literatur hat der Einsatz der *IMRT* auch einen positiven Effekt auf die *Akutnebenwirkungen und Spätfolgen*. Insbesondere soll sie ein Schutz der Ohrspeicheldrüse und somit eine Reduktion der *Xerostomie* bieten. In unserem Kollektiv war die Rate der Xerostomie in allen Behandlungsgruppen sehr hoch (insgesamt über 75%, vorwiegend Grad II). Erheblich niedriger waren bei Anwendung der IMRT die *Akutnebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten*. Akutnebenwirkungen ≥ 3 der Haut sanken durch Anwendung der IMRT im Vergleich zur 3D-Radiotherapie von fast 37,6 % auf 23,3% und von den Schleimhäuten von 68,8% auf 34,4%. Die stärkeren Auswirkungen

der Nebenwirkungen bei der 3D-Bestrahlung führten in unserem Kollektiv nicht zu längeren Behandlungspausen, sodass dieser Effekt kaum für die schlechteren Ergebnisse bei der Tumorkontrolle verantwortlich sein konnte. Entscheidend dürfte vielmehr die präzisere Definition der Zielvolumina sein (die eine unverzichtbare Voraussetzung bei der IMRT ist), sowie auch die homogenere Dosisverteilung. Die Pausen waren im Allgemeinen maximal sieben Tage (bei IMRT) und fünf Tage (bei 3D-Technik), meist jedoch nur einen Tag lang. Vikram et al zeigten auch, dass es nur zu einem schlechteren Outcome kam, wenn die Radiotherapiepausen über 21 Tage lang sind. (18)

4.4 Hämatologische Nebenwirkungen

Im Vergleich zu Akutreaktionen an Haut und Schleimhäuten sind hämatologische Akutnebenwirkungen deutlich seltener. Am ehesten kommt es zu einer Leukopenie (Grad 3: 16,3%, keine Grad 4 Toxizität). Relevante entzündliche Komplikationen oder Blutungen wurden in keinem Fall beobachtet. Wesentliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiemodalitäten waren ebenfalls nicht erkennbar. Insbesondere schien eine neoadjuvante Chemotherapie vor einer konkomitanten Chemotherapie während Radiotherapie keine zusätzliche hämatologische Verschlechterung zu ergeben. Ein solcher Effekt wurde in den Studien, die eine neoadjuvante und konkomitante Chemotherapie beinhalteten ebenfalls nicht beschrieben. Eine entsprechende Problematik wurde allerdings bei einer adjuvanten Chemotherapie nach vorheriger konkomitanter Radiochemotherapie aufgezeigt. (36) Eine relevante Erniedrigung des Hämoglobins konnte in unserem Kollektiv nicht festgestellt werden (Grad 3 <5% in allen Behandlungsgruppen). Insofern ist aus diesem Kollektiv nicht zu eruieren, ob ein niedriger Hämoglobin-Wert ein ungünstiger Prognosefaktor für die Tumorkontrolle darstellt. Ein solcher Zusammenhang war zum Beispiel von Christiansen et al bei Kopf-Hals-Tumoren vermutet worden. (37)

4.5 Weitere Therapiefolgen

Bei den restlichen dokumentierten Nebenwirkungen/Langzeitfolgen war das Patientenkollektiv zu klein, um eine Unterscheidung zwischen den Behandlungsmöglichkeiten treffen zu können. Eine Temporallappennekrose wurde nicht beobachtet. Chen et al zeigten, dass Spätfolgen gleich häufig auftraten, unabhängig davon ob eine Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Allerdings zeigte sich ein Anstieg von Neuropathien und Hörschäden, welche allerdings auf die Gabe

des Chemotherapeutikums zurückzuführen waren. (25) Eine Überprüfung anhand der Grazer Daten ist nicht möglich da fast alle PatientInnen eine Radiochemotherapie bekommen hatten. An Zweittumoren wurden lediglich ein Prostatakarzinom und multiple Basaliome festgestellt. Auch dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur, die im Gegensatz zu anderen Kopf-Hals Tumoren bei Nasopharynxkarzinomen Zweittumore (z.B. Im Bestrahlungsvolumen oder in der Lunge 38) nur selten aufweist. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass für das Nasopharynxkarzinom Risikofaktoren, wie Alkohol und Nikotin eine geringere Rolle spielen könnten.

4.6 Operation als Therapieoption.

Die primäre Operation ist aufgrund des schwierigen Zugangsweg und der oft nicht vollständigen Tumorentfernung nicht zu empfehlen. (2,39) In unserem Kollektiv verstarben 40% der primär operierten PatientInnen an den Folgen der Tumorerkrankung. Eine vollständige Tumorentfernung war bei keinem der PatientInnen möglich. Auch drei von vier PatientInnen welche vor der Radiotherapie eine Neck Dissection bekommen haben verstarben im Verlauf an der Erkrankung. Chirurgische Intervention mittels radikaler Neck Dissection ist jedoch Methode der Wahl bei (persistierenden) Lymphknotenmetastasen, wenn keine Fernmetastasen vorliegen. (40) Auch in unserem Kollektiv konnte eine Person mit einer einzelnen Lymphknotenmetastase erfolgreich operiert werden.

4.7 Virusassoziation

Beginnend mit dem Jahr 2009 wurden zwanzig der Nasopharynxkarzinome, der in unserem Kollektiv behandelten 46 PatientInnen, histologisch auf eine *Virusassoziation* getestet. Von diesen Karzinomen waren 12 EBV- und 4 HPV positiv. Lediglich drei der 12 EBV-positiven PatientInnen erlitten ein lokoregionäres Rezidiv – und im Verlauf eine Fernmetastasierung - von denen in der Folge zwei bisher tumorbedingt verstorben sind. Keine/r der HPV positiven PatientInnen bekam ein Rezidiv oder eine Metastasierung. Dies ist insofern in Übereinstimmung mit der Literatur, als eine EBV Positivität bei Nasopharynxkarzinomen in Europa häufiger als eine HPV Positivität zu beobachten ist (41) und jene auch häufiger mit einer günstigeren Prognose einhergeht. (42) Im Gegensatz zu HPV positiven Oropharynxkarzinomen, welche eine bessere Prognose aufweisen als HPV negative Oropharynxkarzinome (43) wird in der Literatur nicht durchgängig über

eine bessere Prognose der Nasopharynxkarzinome bei HPV-Positivität berichtet. (15, 42, 44, 45) Daher könnten die in unserem Kollektiv sehr günstigen Ergebnisse für HPV assoziierte Nasopharynxkarzinome durch die geringe Patientenanzahl und die noch kurze Nachbeobachtungszeit bedingt sein.

Nach diesen Daten ist davon auszugehen, dass die etwa von Mertens et al. (27) berichtete außerordentlich hohe Tumorkontrolle nicht allein durch die adjuvante Interferontherapie, sondern auch durch eine hohe Rate an EBV positiven (28 pos./ 5 neg. von 45 PatientInnen) Nasopharynxkarzinomen begünstigt wurde. Interessant ist, dass in unserem Kollektiv eine EBV-Assoziation eher bei jüngeren, eine HPV-Assoziation eher bei älteren PatientInnen gefunden wurden. Die Ergebnisse von Mertens et al, die eine maximale Gesamtdosis von 60 Gy zur Reduktion der Therapiefolgen verwendeten, werfen jedoch die Frage auf, ob nicht auch bei Erwachsenen mit virusassoziierten NPC die derzeit empfohlene Gesamtdosis von 65-75 Gy reduziert werden kann.

4.8 Ausblick

Die Virusassoziation und die damit verbundenen molekulargenetischen Ansatzpunkte werden auch in Zukunft unsere Erkenntnisse über die Therapie des Nasopharynxkarzinoms wesentlich erweitern und möglicherweise auch die Radiotherapie und die Systemtherapie beeinflussen. Zudem wurde gezeigt, dass die im Blut zirkulierende EBV-DNA ein wichtiger prognostischer Faktor und auch Tumormarker für das Nasopharynxkarzinom bei EBV positiven Tumoren sein kann. (46) So zeigte Lo, dass der Plasma EBV DNA Level eine hohe Spezifität (93%) und Sensitivität (97%) hat, um den Verlauf des Nasopharynxkarzinom zu beurteilen. (47)

Es gibt eine Vielzahl von molekularbiologisch basierten Ansätzen, die Systemtherapie des NPC (mit und ohne Virusassoziation) zu modifizieren. Allen gemeinsam ist, dass sie die klinischen Ergebnisse bisher nicht überzeugend verbessern konnten. Dies gilt unter anderem für die zusätzliche Gabe von Bevacizumab und Cetuximab. Auch andere Immuntherapeutische Ansätze blieben bis jetzt experimentell. (32) Dennoch dürften solche Ansätze insbesondere notwendig sein um das Metastasierungsrisiko von derzeit 30% zu senken.

4.9 Zusammenfassung

Das Nasopharynxkarzinom ist eine in Europa (und damit auch am LKH-Universitätsklinikum Graz) seltene, gleichwohl aus radioonkologischer Sicht in vielfacher Hinsicht interessante Tumorerkrankung: Wegen meist fehlender Operationsmöglichkeiten ist die Radiotherapie die entscheidende lokoregionäre Tumorthherapie, auch gibt es gut belegte Interaktionen mit der systemischen Tumorthherapie und interessante Daten zu prädiktiven Faktoren. Dabei dürften insbesondere Erkenntnisse zur Virusassoziation und zu spezifischen molekulargenetischen Veränderungen auch zukünftige Ansatzpunkte für die Forschung zu anderen Tumoren - insbesondere zu anderen Kopf-Hals-Tumoren - bieten.

Unsere Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen denen der internationalen Literatur: Die hochdosierte Radiotherapie ist der wesentliche Baustein für die lokoregionäre Tumorkontrolle, die konkomitante Chemotherapie ist entscheidend für die Optimierung der Prognose. Mit Anwendung der IMRT ergibt sich die beste Tumorkontrolle; außerdem wird so die Basis für die optimale Schonung der gesunden Organe gelegt. Die Virusassoziation (insbesondere mit EBV) scheint ein günstiger prognostischer Faktor zu sein und könnte möglicherweise zu einer Modifikation der therapeutischen Ansätze führen.

5 Literaturverzeichnis

1. Court LE, Wolfsberger L, Allen AM, James S, Tishler RB. Clinical experience of the importance of daily portal imaging for head and neck IMRT treatments. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics* 2008; 9(3):2756.
2. Halperin EC, Perez CA, editors. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet journal of rare diseases* 2006; 1:23.
4. Sobotta J, Putz R. *Anatomie des Menschen: Der komplette Atlas in einem Band : allgemeine Anatomie, Bewegungsapparat, innere Organe, Neuroanatomie ; [Online-Zugang + interaktive Extras]*. 22., neu bearb. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2007. (Studentconsult) [cited 2016 Aug 12].
5. Tillmann B. *Atlas der Anatomie*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2005 [cited 2016 Aug 12].
6. Dellian M. Malignome des Nasopharynx [cited 2016 Aug 15].
7. Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet* 2005 [cited 2015 Sep 18]; 365(9476):2041–54.
8. Bruce JP, Yip K, Bratman SV, Ito E, Liu F. Nasopharyngeal Cancer: Molecular Landscape. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(29):3346–55.
9. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet* 2015 [cited 2015 Sep 24].
10. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *The cancer journal from Scientific American* 1999; 5(4):214–8.
11. Kontny U, Franzen S, Behrends U, Buhrlen M, Christiansen H, Delecluse H et al. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents - Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klinische Padiatrie* 2016; 228(3):105–

12. Marvaretta M Stevenson. Nasopharyngeal Cancer Staging; 2016 [cited 2016 Aug 29]. Available from: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/2048007-overview>.
13. Sham JS, Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *The British journal of radiology* 1990; 63(745):51–8.
14. Peng H, Chen L, Zhang Y, Guo R, Li W, Mao Y et al. Survival analysis of patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma according to the Epstein-Barr virus status. *Oncotarget* 2016; 7(17):24208–16.
15. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, Rath TJ, Assaad AM, Chiosea SI. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head & Neck* 2014; 36(4):511–6.
16. Lee AW, Poon YF, Foo W, Law SC, Cheung FK, Chan DK et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1992; 23(2):261–70.
17. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1992; 23(2):271–80.
18. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. failure at the primary site. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 1985; 11(8):1455–9.
19. Chen Q, Wen Y, Guo L, Liu H, Huang P, Mo H et al. Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: Phase III Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2011; 103(23):1761–70. Available from: URL:<http://jnci-oxfordjournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/103/23/1761.full>.
20. Common Toxicity Criteria CTC. Microsoft Word - ctc-v2.0_r2.9_5-21-99_for PDF.doc 1999 Apr 30 [cited 2016 Aug 15].
21. LENT SOMA Tables 1995 [cited 2016 Aug 15].
22. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer* 2014; 33(12):581–90.

23. Ong YK, Heng DM, Chung B, Leong SS, Wee J, Fong KW et al. Design of a prognostic index score for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *European Journal of Cancer* 2003; 39(11):1535–41.
24. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16(4):1310–7.
25. Chen Y, Sun Y, Liang S, Zong J, Li W, Chen M et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer* 2013; 119(12):2230–8. Available from: URL:<http://onlinelibrary-wiley-com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/cncr.28049/full>.
26. Mertens R, Granzen B, Lassay L, Bucsky P, Hundgen M, Stetter G et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 2005; 104(5):1083–9.
27. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, Lassay L, Deutz P, Vorwerk P et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 2012; 118(19):4892–900.
28. Wolff HA, Rodel RMW, Gunawan B, Overbeck T, Herrmann MKA, Hennies S et al. Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long-term follow-up with special reference to adjuvant interferon-beta in undifferentiated carcinomas. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2010; 136(1):89–97.
29. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22(22):4604–12.
30. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: An update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2015; 16(6):645–55.

31. Ng WT, Chang ATY, Lee SWM, Sze HCK, Lee AWM. Chemotherapy for Nasopharyngeal Cancer: Neoadjuvant, Concomitant, and/or Adjuvant. *Current treatment options in oncology* 2015; 16(9):44.
32. Lee AWM, Ma BBY, Ng WT, Chan ATC. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(29):3356–64.
33. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral oncology* 2015; 51(11):1041–6.
34. Lai S, Li W, Chen L, Luo W, Chen Y, Liu L et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 80(3):661–8.
35. Moon SH, Cho KH, Lee C, Keum KC, Kim Y, Wu H et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 2016; 192(6):377–85.
36. Dong YY, Xiang C, Lu JX, Su YX, Pan YF, Cai R et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A matched-pair multicenter analysis of outcomes. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 2016; 192(6):394–402.
37. Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jackel MC, Steiner W et al. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 63(5):1368–77.
38. Wolff HA, Wolff CRM, Hess CF, Jung K, Sennhenn-Kirchner S, Hinterthaler M et al. Second primary malignancies in head and neck cancer patients: high prevalence of curable-stage disease. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 2013; 189(10):874–80.

39. Wilson CP. The Approach to the Nasopharynx. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1951; 44(5):353–8.
40. Wang S, Lou J, Chen J, Zhang S, Guo L. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy: options of surgical methods and regions. *World journal of surgical oncology* 2016; 14:89.
41. Robinson M, Suh Y, Paleri V, Devlin D, Ayaz B, Pertl L et al. Oncogenic human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: an observational study of correlation with ethnicity, histological subtype and outcome in a UK population. *Infectious agents and cancer* 2013; 8(1):30.
42. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, Walline HM, Komarck C, Feng FY et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014; 88(3):580–8.
43. Dahlstrom KR, Garden AS, William WN, JR, Lim MY, Sturgis EM. Proposed Staging System for Patients With HPV-Related Oropharyngeal Cancer Based on Nasopharyngeal Cancer N Categories. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(16):1848–54.
44. Atighechi S, Ahmadpour Baghdadabad MR, Mirvakili SA, Sheikhha MH, Baradaranfar MH, Dadgarnia MH et al. Human papilloma virus and nasopharyngeal carcinoma: pathology, prognosis, recurrence and mortality of the disease. *Experimental oncology* 2014; 36(3):215–6.
45. Jiang W, Chamberlain PD, Garden AS, Kim BYS, Ma D, Lo EJ et al. Prognostic value of p16 expression in Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinomas. *Head & Neck* 2016; 38 Suppl 1:E1459-66.
46. Twu C, Wang W, Liang W, Jan J, Jiang R, Chao J et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 67(1):130–7.
47. Lo YM, Chan LY, Lo KW, Leung SF, Zhang J, Chan AT et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer research* 1999; 59(6):1188–91.

48. Teo PM, Chan AT, Leung SF, Chau RM, Yu PK, King WW et al. Increased incidence of tongue cancer after primary radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma--the possibility of radiation carcinogenesis. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 1999; 35(2):219–25.

49. Wagai N, Tawara K. Important role of oxygen metabolites in quinolone antibacterial agent-induced cutaneous phototoxicity in mice. *Archives of toxicology* 1991; 65(6):495–9.

Anhang

CTC Hämatologische Nebenwirkungen

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukozyten (10 ⁹ /l)	4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	100	75,0-99,9	50,0-74,9	25,0-49,9	<25
Hämoglobin (g/100ml)	11,0	10,0-10,9	8,0-9,9	6,5-7,9	<6,5

Tabelle 30: CTC-Score Blutwerte

CTC Akutnebenwirkungen

Nebenwirkung	0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Strahlendermatitis	Keine	Schwaches Erythem oder trockene Desquamatio	Moderates bis Lebhaftes oder ungleichmäßiges feuchte Desquamatio. meist begrenzt auf die Aussenhaut und Falten; moderates Ödem	Konfluierende feuchte Desquamatio 1,5 cm Durchmesser und nicht begrenzt auf die Aussenhaut. Eindrückbare Ödeme	Hautnekrose oder Ulzerationen durch die gesamte Dicke der Dermis, eventuell Blutungen ohne Trauma oder Abrasionen
Dysphagie	Keine	Milde Dysphagie, aber normales Essen	Dysphagie, benötigt pürierte, weiche oder	Dysphagie, benötigt Nahrungssonde, iv.	Kompletter Verschluss (kein Schlucken von Speichel)

		möglich	flüssige Kost	Hydratation oder hyperalimentation	möglich. Ulzerationen mit Blutungen
Xerostomie	Normal	Mild	Moderat		
Mukositis	Keine	Erythem der Mukosa	Unregelmäßige pseudomembranöse Reaktion (normalerweise 1,5 cm Durchmesser und nicht angrenzend	Konfluierende pseudomembranöse Reaktion (angrenzend mit Durchmesser im Durchmesser	Nekrosen oder tiefe Ulzerationen , ev, Blutungen ohne Trauma ode Abrasionen
Nausea	Keine	Essen möglich	Orale Aufnahme signifikant eingeschränkt	Keine Signifikante orale Aufnahme möglich, iv. nötig	
Geschmack	Normal	Leicht beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt		
Osteonekrose	Keine	Asymptomatisch, Diagnose durch Bildgebung	Symptomatisch und Funktion behindernd, aber nicht das alltägliche Leben beeinträchtigt	Symptomatisch, das alltägliche Leben beeinträchtigt	Symptomatisch oder behindernd
Heiserkeit	Normal	Milde oder intermittierende Heiserkeit	Persistierende Heiserkeit, aber Sprechen möglich, ev. mildes bis moderates Ödem	Flüsterndes Sprechen möglich, merkliches Ödem möglich	Merkliche Dyspnoe oder Stridor, tracheostoma oder Intubation notwendig

Tabelle 31: CTC Nebenwirkungen (20)

LENT-soma Spätnebenwirkungen

Nebenwirkung	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Xerostomie	Gelegentliche Trockenheit,	Partielle aber dauerhafte	Komplette Trockenheit,	Komplette Trockenheit,

	normale Feuchtigkeit	Xerostomie, ungenügender Speichelfluss, gelegentlicher Speichelgabe erforderlich, bzw. Kaugummi oder zuckerfreie Bonbons	nicht hindern, Fehlen von Feuchtigkeit, zäher, dickflüssiger Speichel, Häufige Gabe von Flüsseigem Speichel, Kaugummi zuckerfreie Bonbons	behindernd, Fehlen von Feuchtigkeit, belegte Mukosa, Gabe von Flüssigkeiten als Speichelersatz
Geschmack	Gelegentlich, leichte	Intermittierend	Persitierend	
Trismus	Bemerkt, aber unermesslich	Normales Essen möglich, Mundöffnung 1-2 cm, weiche Nahrung	Schwierigkeiten beim Essen, Mundöffnung 0,5-1 cm, flüssige Nahrung nötig	Kein adequate orale Aufnahme mehr möglich <0,5cm, Nahrungssonde nötig
Heiserkeit	Gelegentliche Heiserkeit bei längerem Sprechen	Intermittierende Heiserkeit, normales Sprechen im Alltag möglich, ev. nur flüstern	Persistierende Heiserkeit, ev. Flüstern oder keine Stimme, keine alltägliche Kommunikation möglich	Verlust der Stimme

Tabelle 32: Lent-Soma chronische Nebenwirkungen (21)