

FORTBILDUNG

Toleranzgewinn gegenüber früheren Techniken

Kurative Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren

Die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren beträgt etwa 7/100 000 pro Jahr. Etwa 75% dieser Patienten werden definitiv oder postoperativ bestrahlt. Der Einsatz modulierter Bestrahlungstechniken zur Reduktion von Langzeit-Nebenwirkungen höheren Grades ist bei diesen Patienten von besonderer Bedeutung.

L'incidence des cancers de la tête et du col est d'environ 7/100000 par an. Environ 75% de ces patients sont irradiés définitif ou postopératoire. L'utilisation de techniques d'irradiation modulées afin de réduire les taux d'effets secondaires à long terme de qualité supérieure (G3/4) chez ces patients est particulièrement importante.



Prof. Dr. med.
Gabriela Studer
Zürich



Prof. Dr. med.
Christoph
Glanzmann
Zürich



Dr. Dr. med.
Marius Bredell
Zürich

Die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren (KHT) beträgt etwa 7/100 000 pro Jahr; ~75% dieser Patienten werden definitiv oder postoperativ bestrahlt.

Folgende Meilensteine der RadioOnkologie haben zu entscheidenden Verbesserungen von Tumorkontrollraten und Behandlungstoleranz geführt:

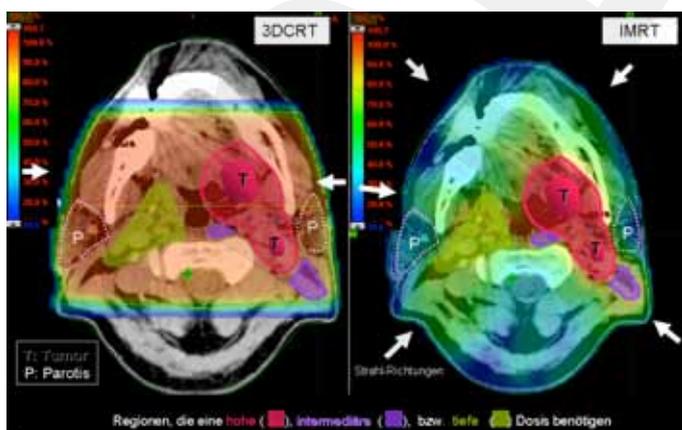


Abb. 1: Bestrahlungssituation vor IMRT (links) und nach IMRT (rechts)

- 1) Technik-gestützte Verbesserungen der Bestrahlungsmethodik, resultierend in einer relevanten Verbesserung der Dosis-Konformität im Tumervolumen bei gleichzeitig reduzierter Dosis auf die umgebenden Normalgewebe, mit positivem Einfluss auf die Therapietoleranz
- 2) Zu den Technik-gestützten Verbesserungen kamen Erweiterungen der Kenntnis der Dosiswirkungszusammenhänge. Dies führte zu einer Dosissteigerung (von ~60Gy auf ≥ 70 Gy) und der Entwicklung neuer Fraktionierungen (Akzelerierung / Hyperfraktionierung mit mehreren Fraktionen/Tag), was die Behandlungsergebnisse zusätzlich verbesserte.
- 3) Simultan zur Radiotherapie applizierte Kombinationsbehandlungen mit Chemotherapeutika und – in jüngster Zeit – Immuntherapien haben die Resultate weiter verbessert (um ~10–15% bei fortgeschrittenen KHT)
- 4) Einen (in Entwicklung befindlichen) weiteren Meilenstein erwarten wir von der laufenden molekularbiologischen Forschung (Biomarker, genetische Profile). Geforscht wird insbesondere noch nach der Möglichkeit prädiktiver Aussagen hinsichtlich Bestrahlungsempfindlichkeit (Tumor und Normalgewebe, Rezidivrisiko bzw. Indikation für eine Radiatio). Grosse Erwartungen

TAB. 1 Krankheitskontrollraten von Mesopharynx-Karzinomen nach IMRT												
Autor	Zentrum	Interval	N	T3/4 (%)	Follow up (Jahr)	LC (%)	LRC (%)	DMFS (%)	DFS (%)	OSA (%)	konk. ChTh (%)	G3/4 Spät-Tox. (%)
Shoushtari et al	U of Virginia	01/02-05/08	112	29	3	90	90	88	82	77	61	na
Mendenhall et al	UoF Gainesville	07/01-03/07	130	36	5	87	84	93	85	76	61	8
Setton et al	MSKCC NY	09/98-04/09	442	31	3	95	na	88	na	85	91	na
Clavel et al	U of Montréal	01/00-12/07	100	30	3	na	95	na	85	92	97	na
Al-Mamgani et al	Erasmus Rotterdam	2000-2011	204	100	5	78	na	na	60	48	83	G3: 16
May et al	H Lee Moffitt, Tampa FL	2004-2012	170	38	3	92	91	na	80	87	86	G3:15, G4:10
eigenes Kollektiv ultimative Kontrolle	USZ	03/02-12/12	319	55	5	75 86	72 83	85	63 70	78	89	4
Total N			1477									
Mittel				46%	3.8 J.	86%	86%	88%	75%	78%	81%	10%

TAB. 2 Krankheitskontrollraten von Mundhöhlen-Karzinomen nach IMRT														
Autor	Zentrum	Interval	N	postop IMRT	ChTh	T3/4	N>/=2	III / IV	LRK		DMFS		OAS	
									postop	definitiv	postop	definitiv	postop	definitiv
Eisbruch et al	U of MI	1997-02	27	most postop	na	na	na	na	59% (3y)	na	na	na	na	na
Yao et al	U of Iowa	2001-05	55	49 (89%)	11%	56%	36%	91%	85% (3y)	na	89% (3y)	na	68% (3y)	na
Studer et al	U of Zurich	2002-07	58	28 (48%)	78%	69%	28%	62%	91% (2y)	43% (2y)	95% (2y)	85% (2y)	83% (2y)	30% (2y), n=30
Gomez et al	MSKCC	2000-06	35	35 (100%)	29%	40%	38%	80%	77% (3y)	keine	85% (3y)	na	74% (3y)	keine
Chen WC et al	Chiayi, Taiwan	2002-05	22	22 (100%)	na	na	7 (32%)	100%	64% (3y)	keine	na	na	67% (3y)	keine
Collan et al	U of Helsinki	2001-07	40	40 (100%)	38%	na	na	na	na	keine	na	na	75% (3y)	keine
Sher D et al	DFCI	2004-09	42	30 (71%)	~76%	45%	30%	64%	91% (2y)	64% (2y)	94% (2y)	83% (2y)	85% (2y)	63% (2y), n=12
Daly M et al	Standford UMC	2002-09	37	30 (81%)	68%	54%	46%	57%	53% (3y)	60% (3y)	81% (3y)	71% (3y)	60% (3y)	57% (3y), n=7
Geretschläger et al	Inselspital Bern	2002-07	53	53 (100%)	55%	38%	43%	na	79% (3y)	none	90% (3y)	none	73% (3y)	keine
eigenes Kollektiv	USZ	2002-12	167	99 (62%)	72%	40%	77%	68%	76% (4y)	40% (4y)	85% (4y)	85% (4y)	78% (4y)	35% (4y), n=44

TAB. 3 Krankheitskontrollraten von Nasopharynx-Karzinomen nach IMRT													
Autor	Land	Interval	Follow up (J.)	n	Stage III/IV (%)	ChTh (%)	LK (%)	RK (%)	DMFS (%)	DFS (%)	OAS (%)	Grad 4 Spät-Tox. (%)	
Kam et al	HongKong	2000-2002	3	63	57	30	92	98	79	NA	90	0	
Bucci et al	USCF	1995-2003	4	118	74	90	96	98	72	NA	74	8	
Chong et al	China	2001-2004	3	118	50	NA	98	NA	88	NA	86	7	
Wolden et al	MSKCC	1998-2004	3	74	77	93	91	93	78	67	83	0	
Kwong et al	HongKong	2000-2004	2	50	100	68	94	95	94	93	92	8	
Fang et al	Taiwan	2002-2004	3	110	53	57	84	84	83	NA	85	NA	
Q225 RTOG	USA	2003-2005	2	68	59	NA	92	90	86	73	79	0	
Fareed et al	SaudiArabia	2006-2011	3	68	86	82	na	na	na	94	na	0	
eigenes Kollektiv	USZ, CH	2002-2012	4	67	85	97	85	90	83	71	83	0	
Total		1995-2012	2-4 J.	736	50-100%	30-97%	84-98%	84-98%	72-94%	67-94%	74-92%	0-8%	

gen bestehen auch bezüglich molekular definierter Substanzen zur selektiven Manipulation der Strahlenempfindlichkeit (Tumor- bzw. Normalzellen).

Zum besseren Verständnis der neueren Bestrahlungsmethodik wird in Abb.1, links, eine Bestrahlungssituation vor und nach der Einführung der sogenannten Intensitätsmodulation (IMRT, Abb.1, rechts) gezeigt: Die bessere Bündelung der Dosis im Tumor ist offensichtlich. Mit der modernen Technik kann die hohe Dosis (rote Areale) besser auf den Tumor gebündelt werden; kritische Organe wie Parotis, Kieferknochen, Schleimhaut oder Myelon werden mit relevant weniger Dosis (blau-grün) belegt, was zu substanziiell weniger ausgeprägten (Grad-3-)Xerostomie, Schluckbeschwerden oder Radio-Osteonekrosen (RON) führte.

Am USZ wurde das IMRT-Programm 2002 klinisch implementiert, ab 2003 wurden alle KHT-Patienten eingeschlossen.

Tumorkontrollraten in der IMRT-Ära

Die verbesserte Toleranz, insbesondere bezüglich der häufigen und subjektiv sehr belastenden Nebenwirkung einer Xerostomie und der Einschränkung der Mukosavolumina mit weniger ausgeprägter Mukositis und deren rasche Abheilung, war schnell auffällig, sodass prospektive randomisierte Studien mit der bisherigen Bestrahlungstechnik Probleme hinsichtlich der Durchführbarkeit und Ethik stellten („Penicillin-Effekt“).

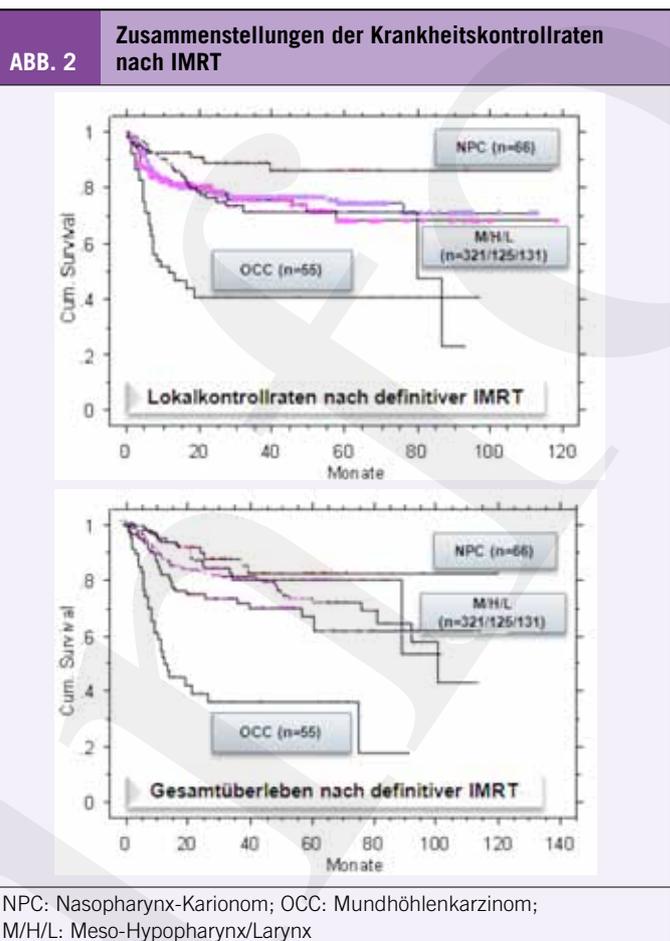
Viele meist retrospektive Analysen zeigten nach Behandlung mit IMRT höhere Tumorkontrollraten als nach 3DCRT (3-dimensionale konventionelle RT). Hierfür sind allerdings wahrscheinlich zusätzliche Faktoren wirksam: Fortschritte in der Diagnostik und der operativen Behandlung sowie der zusätzliche Einsatz konkomittierender Chemotherapie. Die Induktionschemotherapien haben bislang die in sie gesetzten Erwartungen für eine weitere Verbesserung im Vergleich zur alleinigen kombinierten Radiochemotherapie nicht erfüllt; sie sind bislang jedoch noch nicht ausreichend untersucht.

Die Zusammenstellungen der Krankheitskontrollraten von KHT nach IMRT sind in Tab.1-3 sowie in Abb. 2, aufgeführt.

Therapie-Toleranz

Ein ganz wesentlicher Faktor für die Toleranz ist neben der Strahlendosis das ebenfalls mit hoher Dosis belastete Volumen an Normalgewebe. Wahrscheinlich wird die Toleranz dieses hochbelasteten Normalgewebes zusätzlich verbessert, wenn auch das mit mittlerer Dosis bestrahlte Volumen des Umgebungsgewebes abnimmt. Wie eingangs ausgeführt, wird durch die Anwendung der IMRT beides gegenüber der bisherigen Bestrahlung verbessert.

Frühnebenwirkungen treten während der Bestrahlung auf und heilen einige Wochen nach der Bestrahlung, gelegentlich etwas später, wieder ab. Sie betreffen vor allem Gewebe mit rascher Zellerneuerung (Haut/Schleimhaut/Sinneszellen in der Mukosa). Dies resultiert im Kopf-Hals-Bereich in Hautrötung, Mukositis mit entsprechend Schluckschmerzen, Geschmacksverlust, Ernährungsproblemen und dadurch mehr oder weniger stark reduziertem Gesamtbefinden. Bereits bei Einführung der IMRT zeigten die frühen Erfahrungen in auffälliger Weise die bessere Akutverträglichkeit – dies wird auch durch einige retrospektive Analysen in der Literatur bestätigt. Bei sehr ausgedehnten Tumorleiden sind die Akutnebenwirkungen aufgrund des grossen Behandlungsvolumens allerdings nach wie vor ausgeprägt.



Von grösserer Bedeutung ist jedoch die Reduktion der Spätnebenwirkungen: Diese treten nach Monaten bis Jahren auf, zeigen oft eine Persistenz und sind schwierig behandelbar. Die Tendenz zu vermehrter Fibrosierung kann sich als Induration, Vernarbungen, Verengungen und Elastizitätsverlust manifestieren. Nach mittleren Dosen, wie sie oft zur elektiven Bestrahlung lymphatischer Regionen eingesetzt werden, ist das Ausmass bzw. der Schweregrad der unter Fibrosierung genannten Veränderungen oft klinisch nicht relevant.

Eine durch hohe Dosis mögliche ausgeprägte herdförmige Verminderung von Stammzellen in Geweben kann sich zu einer umschriebenen Gewebenekrose entwickeln. Hohe Dosen führen dann auch zu einer ausgeprägteren Fibrosierung mit subjektiven Symptomen. Zu den wichtigen Spätnebenwirkungen im Bereich hochbelasteter Normalgewebe gehören Xerostomie (bereits nach mittleren Dosen), Dysphagie, Kiefernekrose (im Wesentlichen der Unterkiefer), Hirngewebenekrose (nach Bestrahlung im Schädelbasisbereich), Arterienveränderungen.

Im eigenen Patientenkollektiv fand sich eine tiefe Rate von <5% an klinisch relevanten (Grad 3/4) Spätreaktionen (Tab. 4 auf S. 11), gegenüber höheren (bis ~50%) in der Vor-IMRT-Ära (RTOG 9003 (1), SAKK 10/94 (2)).

a) Xerostomie

Risiko für diese belastende Behandlungsfolge und ihr Ausmass sind abhängig vom mitbestrahlten Speicheldrüsenvolumen (grosse Speicheldrüsen (Parotis/Submandibulis) sowie kleine im Bereich der Mukosa).

Mit IMRT ist neben der vielfach möglichen Reduktion des mit hoher Dosis bestrahlten Schleimhautvolumens auch eine Dosisreduktion im Bereich der Parotiden möglich. Dies führt zwar zu ei-

ner passageren Funktionsverminderung, die sich aber innert zirka 2 Jahren meist wieder gut erholt. Dies wurde früh nach klinischer Implementation der IMRT erkannt und nachgewiesen (3), Abb. 3 (4).

b) Dysphagie

Auch Schluckstörungen als aktinische Spätfolge korrelieren – nebst Tumor-bedingter Destruktion der entsprechenden anatomischen Strukturen – positiv mit dem bestrahlten Volumen und der applizierten Dosis an Pharynxmuskeln/Schluckapparat, Zungengrund. Dosis-Volumen-Analysen anderer IMRT-Zentren sowie vom eigenen Kollektiv wiesen die substanzielle Reduktion der Grad-3-Dysphagie nach IMRT nach (5, 6).

c) Radioosteonekrose (RON)

Die RON ist eine schwerwiegende und belastende Komplikation nach KHT-RT von Risiko-Patienten (Tumor nahe Kieferknochen). Mittels IMRT konnte die Rate von ~5–10% nach 3DCRT auf <1% reduziert werden (7). Die Vermeidung von RON ist auch ökonomisch von Relevanz, laufen die Kosten pro Fall, insbesondere bei schweren Fällen, mit aufwändigen chirurgischen Eingriffen leicht gegen 100 000 Franken oder höher – ein Mehrfaches der Zusatzkosten des Einsatzes von IMRT. Die tiefe RON-Grad-2-4-Rate wurde auch von anderen Zentren bestätigt (8).

Als Konsequenz aus der RON-Reduktion konnte die standardmässig erfolgende prä-radiotherapeutische Zahnsanierung deutlich zurückhaltender, das heisst Risiko-adaptiert, erfolgen vor IMRT (9) – dies resultiert in weniger Zahnextraktionen für die Patienten und entsprechend nach abgeschlossener Therapie in besseren Optionen hinsichtlich dentaler Rehabilitation und wahrscheinlich auch dem Überleben von Zahn-Implantaten (in Auswertung).

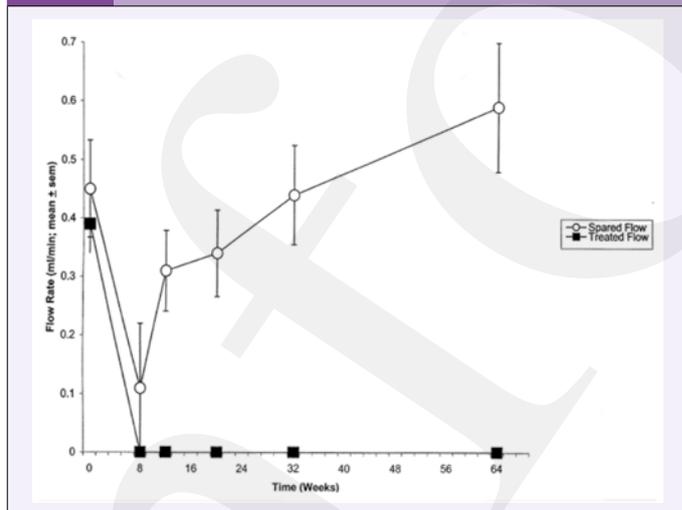
d) Toleranz im Glottisbereich

Dies betrifft vor allem Probleme bezüglich Stimme, Aspiration, Glottisödem, Schluckfähigkeit. Diese Nebenwirkungen zeigten sich in der eigenen Beobachtung als deutlich geringer als in der Vor-IMRT-Ära – der Larynx-Erhalt konnte wie folgt quantifiziert werden: im eigenen Patientengut (10): 85% Laryngektomie-freies Überleben nach 2 Jahren, 2 bzw. 3 von 123 behandelten Patienten benötigten ein permanentes Tracheostoma bzw. eine Laryngektomie wegen laryngealer Schwellung.

Schlussfolgerung

Wie die obenstehende Übersicht zeigt, konnten mittels der neuen Bestrahlungstechniken, erweiterter Kenntnisse zu Dosiswirkungsbeziehungen und Fraktionierung sowie zu Kombinationsbehand-

ABB. 3 Speichelfluss/funktionelle Erholung über die Zeit bestrahler (schwarz) und teilweise geschnittener Parotiden



lungen wesentliche Verbesserungen der Behandlungsergebnisse erzielt werden. Weitere Verbesserungen sind allerdings dringend nötig. Es wird kontrovers diskutiert, ob eine weitere Steigerung der Dosiskonformität (z.B. Protonen) ausserhalb einer engen Patientenselektion (z.B. Kinder/Jugendliche) bessere Behandlungsergebnisse erzielen. Weitere Fortschritte hängen wahrscheinlich sehr von der molekularbiologischen Forschung und deren Nutzbarmachung in die Klinik ab.

Prof. Dr. med. Gabriela Studer
Prof. Dr. med. Christoph Glanzmann
 RadioOnkologie, Universitätsspital Zürich
 Rämistrasse 100, 8091 Zürich
 gabriela.studer@usz.ch

Dr. Dr. med. Marius Bredell
 Kieferchirurgie USZ

Literatur
 am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Der Einsatz modulierter Bestrahlungstechniken erzielte eine substanzielle Reduktion der Langzeit-Nebenwirkungsrate höheren Grades (G3/4) bei KHT-Patienten
- ◆ Der Einsatz modulierter Bestrahlungstechniken erzielte eine substanzielle Reduktion der Frühnebenwirkungsrate bei KHT-Patienten
- ◆ Für die Patienten bedeutet dies weniger passagere Beschwerden unter Behandlung und vor allem weniger persistierende Langzeitprobleme
- ◆ Die prä-radiotherapeutische Zahnsanierung vor IMRT kann konservativer gehandhabt werden als vor 3DCRT (u. a. weniger Zahnextraktionen); die Optionen für die post-radiotherapeutische dentale Rehabilitation werden so optimiert

Message à retenir

- ◆ L'utilisation de techniques de rayonnement modulé a réalisé une réduction substantielle des taux d'effets secondaires à long terme de qualité supérieure (G3/4) chez les tumeurs de la tête et du col
- ◆ Par l'utilisation de techniques de rayonnement modulé une réduction substantielle des effets secondaires précoces chez les patients atteints de tumeurs de la tête et du col a été obtenue
- ◆ Pour les patients, cela signifie moins de plaintes passagères au cours du traitement et surtout moins de problèmes persistants à long terme
- ◆ Le pré-traitement dentaire avant la radiothérapie IMRT peut être manipulé plus conservateur qu'auparavant 3DHCR (moins d'extractions dentaires), les options pour la réhabilitation dentaire post-radiothérapie peut être optimisée

TAB. 4 Spät-Toleranz nach IMRT									
Parameter	RON G2-4	Schleimhaut-Ulkus	PEG	Xerostomie	Tracheostomie	Laryngektomie	Geschmacksverlust	anderes	alle Ereignisse/betroffene Patienten
Diagnose (n/N), % persist.	lat Oro (6/149), 1%	lat Oro (9/149), <1%	lat Oro (7/149), 0%	lat Oro (1/149), 0%	Glottis (1/59), 2%	SGL (2/31), 6%	lat Oro (1/149), <1%	lat Oro (1/149), 0%	
	zentr Oro (5/96), 0%	zentr Oro (3/96), 1%	zentr Oro (8/96), 3%	Hypo (1/69), 0%	Hypo (1/69), 1%		Hypo (1/69), 0%	zentr Oro (3/96), 0%	
	OCC (10/111), 3%	OCC (8/111), 0%	OCC (4/111), 1%	NPC (3/51), 6%			parotid (2/36), 6%	OCC (1/111), <1%	
		Hypo (4/69), 0%	Hypo (5/69), 1%					(sino-)nasal (5/50), 5%	
								NPC (1/51), 0%	
alle	21/356, 6%	28/593, 5%	28/606, 5%	5/476, 1%	2/159, 1%	2/159, 1%	4/512, 2%	7/707, 1%	13% (101 Ereignisse in 92/707 Pat.)
persist. G3/4 Effekte (n)	1% (5)	<1% (2)	<1% (5)	<1% (3)	1% (2)	1% (2)	<1% (3)	<1% (3)	4% (25 Ereignisse in 25/707 Pat.)

Literatur:

1. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;48:7-16, 2000
2. Huguenin P, Beer KT, Allal et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1;22:4665-73, 2004
3. Eisbruch A, Ship J A, Dawson L A et al: Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensitymodulated irradiation of head and neck cancer. *World J Surg* 27: 832-837, 2003
4. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA: Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol.* 37:84-93, 2001.
5. Eisbruch A, Kim HM, Feng FY et al: Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;81:93-99, 2011
6. Peponi E, Glanzmann C, Willi B et al: Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol.* 5;6:1, 2011
7. Studer G, Studer S P, Zwahlen R A et al: Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol.* 182: 283-288, 2006
8. Ben-David M A, Diamante M, Radawski J D, Vineberg K A, et al: Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensitymodulatedradiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68: 396-402, 2007
9. Studer G, Glanzmann C, Studer SP et al: Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 121:216-29, 2011
10. Studer G, Peponi E, Kloeck S et al: Surviving hypopharynx-larynx carcinoma in the era of IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 77:1391-6, 2010