

Moderne Radiotherapie bei HNO-Tumoren

Neue technische Verfahren der Dosisapplikation

HNO-Tumoren bilden eine «Prestigeregion» für den Radio-Onkologen, obwohl diese Tumoren kaum 5 Prozent aller Malignome ausmachen. Durch die Applikationstechnik der Intensitätsmodulierten Radiotherapie und durch den konsequenten Einsatz der interstitiellen Brachytherapie ist – nach der Verbesserung der Behandlungsergebnisse mittels simultaner Chemotherapie – eine weitere Verbesserung der lokalen Heilungsrate zu erwarten. Behandlungsergebnisse sind mit diesen Techniken gegenüber chirurgischen und medikamentösen Behandlungen reduziert.

JÜRGEN CURSCHMANN, PETER MANSER, MICHEL R. NUYENS, CHRISTOS KOLOTAS

Auf den engeren Bereich der HNO-Tumoren entfallen zirka 4 Prozent aller soliden Malignome. Jeder dieser Tumoren stellt hohe Anforderungen an die diagnostische Abklärung, um seine exakte topografische Zuordnung, Ausdehnung und Entität zu ermitteln. Die Interpretation aller Befunde und die Wahl des für den Patienten am besten geeigneten, oft multimodalen Behandlungskonzeptes erfordern das Wissen von mehreren erfahrenen Fachspezialisten. Im Inselspital wird der Befund jedes neu zugewiesenen Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor («H&N-Tumor») vor dem ersten therapeutischen Schritt auf einem interdisziplinären Tumorboard besprochen. Lebensqualität und Schicksal der Patienten mit H&N-Tumoren werden entscheidend durch die lokale Tumorkontrolle bestimmt. Auch in der Vergangenheit konnte hierfür in vielen Fällen die Radiotherapie allein oder in Kombination mit Chemotherapie und/oder Operation erfolgreich eingesetzt werden. Neue technische Verfahren der Dosisapplikation haben vor allem in den letzten drei Jahren zunehmend Einzug in die klinische Routine gehalten und signifikante Fortschritte in der Reduktion von akuten Strahlenreaktionen und Spätfolgen sowie beim Funktionserhalt bewirkt. Es zeichnet sich zusätzlich eine Verbesserung der Tumorkontrollrate ab (1).

Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

Mit der IMRT bietet sich erstmals die Möglichkeit, perkutan mit «massgeschneiderten» Dosisverteilungen zu bestrahlen. Während bei der konventionellen

Bestrahlungstechnik häufig seitlich opponierende Felder zum Einsatz kommen, die in ihrer Konfiguration zwar an das Zielvolumen adaptiert werden, deren Dosisverteilung aber insbesondere in der lateralen Ausdehnung deutlich über das gewünschte Hochdosisgebiet hinausragt – bildlich wie Schuhe, die für die Füße viel zu gross sind –, erfolgt bei der IMRT eine so genannte «inverse Planung». Hierbei wird dem rechnergestützten Planungssystem eine gewünschte Dosisverteilung vorgegeben, die mehrere Bedingungen betreffend Minimal- sowie Maximaldosis im Zielvolumen einerseits und in den angrenzenden kritischen funktionellen Organen andererseits erfüllen muss. Die anschliessende Ermittlung der optimalen Feldmodulationen wird dem Planungscomputer überlassen. Auf diese Weise können auch konkave Volumina mit einer zuvor unerreichbar engen «Anschmiegun» der Referenzisodosen behandelt werden. Von den Voraussetzungen, welche an eine möglichst genau reproduzierbare (weil fraktionierte) Bestrahlung gestellt sind, erweist sich das Gebiet der H&N-Tumoren als prädestiniert für die IMRT. Gründe sind die fehlende Organbewegung in der Zielregion und die gute Fixationsmöglichkeit des Patienten mittels Fünf-Punkt-Maske.

Aus klinischer Sicht stellt sich die Herausforderung zum bestmöglichen Funktionserhalt der in enger Tumornachbarschaft liegenden strahlensensiblen Strukturen wie Speicheldrüsen, Glottis- und Aryhügelregion, Mandibula, Myelon, Cochlea. Beim Nasopharynxkarzinom kommen noch Temporalhirn, Hirnstamm und Chiasma opticum hinzu. Der ab einer

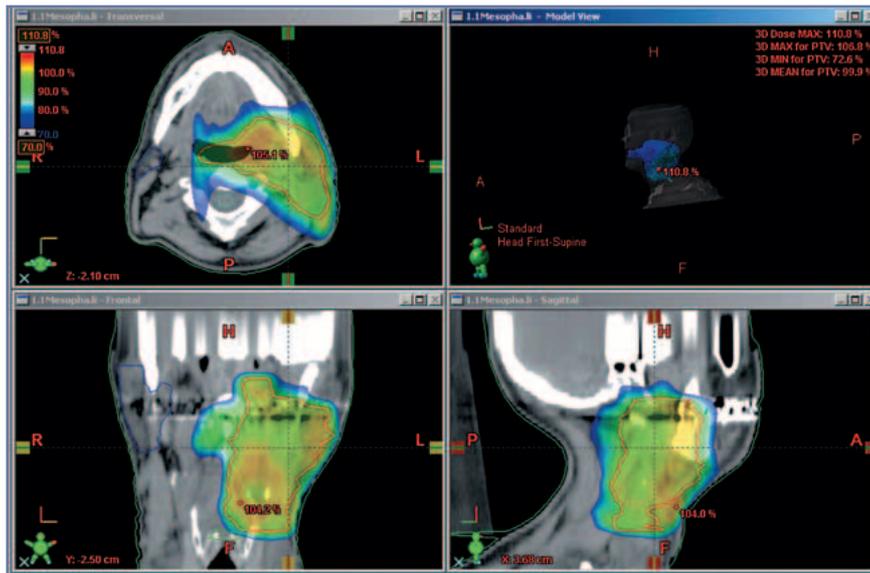


Abbildung 1: Isodosenplan einer IMRT bei Tonsillenkarzinom links, Kategorie T2 N1, in axialer, koronarer und sagittaler Ebene. Die Zielvolumenkontur ist rot gezeichnet, die Farbkodierung der Isodosen ist im Bild oben links angegeben (70% bis 110%).

Parotisdosis von > 26 Gray meist irreversible Sekretionsverlust bewirkt eine Xerostomie mit den bekannten Folgen wie Dysgeusie, akzelerierte Karies, Osteodionekrose der Mandibula, Schluck- und Sprachstörungen. Zur Vermeidung dieser die Lebensqualität dauerhaft massiv beeinträchtigenden Strahlenfolgen bietet die IMRT bisher unbekannte protektive Möglichkeiten (vgl. *Abbildungen 1 und 2*).

Zusätzlich erlaubt die IMRT, strahlenbiologische Überlegungen in die Behandlung einzubeziehen, was durch die Begriffe «Simultaneous Integrated Boost» (SIB) (2) und «Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy» (SMART) (3) beschrieben wird.

Auf der anderen Seite birgt die IMRT aber auch neue Risiken: Durch die Komplexität der Vorgänge öffnen sich potenzielle Fehlerquellen bei Planung und Applikation, und es ergeben sich Schwierigkeiten bei der Qualitätssicherung und Verifikation. Klinische Langzeitergebnisse liegen nur in kleiner Zahl vor. Die IMRT zwingt zudem dazu, die etablierte Zielvolumendefinition und -markierung zu hinterfragen und die modifizierten Dosisvorgaben mit bekannten und neuen klinischen Daten zu korrelieren. Bei jüngeren Patienten gewinnt auch die im Vergleich zur konventionellen Bestrahlungsplanung höhere inte-

grale Volumenbelastung im Niedrigdosisbereich an Bedeutung wegen der potenziellen Mutagenität ionisierender Strahlung. Auch der Stellenwert der IMRT in Kombination mit chirurgischen Eingriffen und interstitieller Brachytherapie (s.u.) sowie die simultane Applikation von Chemotherapie und molekularbiolo-

gischen Modifikatoren bedürfen einer Überarbeitung.

Interstitielle High-Dose-Rate-Brachytherapie

Neben der externen perkutanen Radiotherapie steht dem Radio-Onkologen die interne Bestrahlung mit umschlossenen radioaktiven Strahlern zur Verfügung. Für diese Kurzdistanztherapie, meist als Brachytherapie (BT) bezeichnet, hat sich das Radionuklid Iridium-192 als geeignet erwiesen wegen des steilen räumlichen Dosisabfalls der emittierten Gammastrahlung. Infolge der technischen Fortentwicklung der Applikatorsysteme und der rechnergestützten CT-basierten 3-D-Bestrahlungsplanung stehen heute vielseitig verwendbare Geräte zur Verfügung. Diese führen, mittels Schrittmotor ferngesteuert und automatisiert, hochaktive Iridiumpunktquellen durch die zuvor im Tumorgewebe positionierten und fixierten Schlauchapplikatoren. Durch variable Liegedauern der Iridium-192-Quellen an den einzelnen Haltepunkten versetzen die Behandlungsgeräte den Radio-Onkologen in die Lage, eine an das Zielgebiet sehr gut angepasste hohe Dosis zu deponieren, die extrem steil zur Peripherie hin abfällt. Diese im «Afterloa-

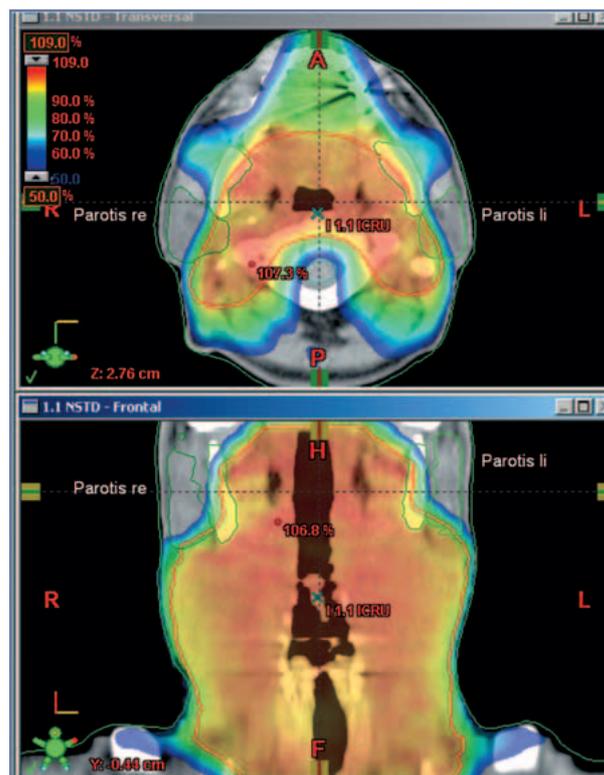


Abbildung 2: Isodosenplan einer IMRT bei Zungenrundkarzinom mit riesigen bilateralen Lymphknotenmetastasen, Kategorie T3 N3. Man beachte die weit gehende Schonung der Parotiden (grün) und des Myelons (hellblau). Darstellung in axialer und koronarer Ebene. Die Zielvolumenkontur ist rot gezeichnet, die Farbkodierung der Isodosen ist im Bild oben links angegeben (50% bis 109%).

ding-Verfahren» betriebenen Geräte erlauben durch die Verwendung hochaktiver High-Dose-Rate-(HDR)-Iridiumquel-

len praktikable Behandlungszeiten von zirka 15 Minuten pro Sitzung. Die Therapie wird im Bereich von H&N-Tumoren

zweimal täglich (bifraktioniert) über drei bis fünf Tage und in der Regel stationär durchgeführt (siehe auch Therapie des Lippenkarzinoms, Seite 18 in diesem Heft).

Die interstitielle HDR-Brachytherapie kann als alleinige Methode eingesetzt werden, zum Beispiel in Rezidivsituationen nach Strahlenvorbelastung. In den meisten Fällen wird sie aber kombiniert mit einer perkutanen Radiotherapie als lokale Dosisaufsättigung (Boost) und/oder chirurgischen Massnahmen. Das bevorzugte Anwendungsgebiet der HDR-BT im H&N-Bereich umfasst Karzinome des Zungengrundes, der beweglichen Zunge, des Mundbodens, des weichen Gaumens und der Tonsille sowie zervikale Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen (vgl. *Abbildungen 3 und 4*). In unserer Klinik sind wir dazu übergegangen, die interstitielle Brachytherapie als primäre strahlentherapeutische Massnahme einzusetzen.

Die interstitielle Brachytherapie hat unseren Patienten häufig eindrückliche Resultate (4, 5) gebracht, auch in ungünstigen Situationen, wie Rezidivtumoren nach umfangreicher Vorbehandlung (6).

Kombinierte Radio-Chemotherapie

In den letzten Jahren konnten mehrere randomisierte Phase-III-Studien belegen, dass eine simultan zur Bestrahlung applizierte Cisplatin-Chemotherapie die Rate des krankheitsfreien Fünf-Jahres-Überlebens zu verbessern vermag. Dies gilt sowohl für die definitiv (ohne Chirurgie) eingesetzte Strahlentherapie (7, 8) wie auch in der postoperativ-adjuvanten Situation (9). Im Inselspital verordnen wir deshalb bei fortgeschrittenen H&N-Tumoren, wann immer indiziert und möglich, begleitend zur Bestrahlung drei eintägige Cisplatin-Kurse in dreiwöchigen Intervallen.

Wichtige Fragen sind aber bis jetzt unbeantwortet geblieben: Kann ein verändertes Fraktionierungsschema der Bestrahlung die Resultate weiter verbessern? Kann das begleitende Cisplatin vorteilhaft durch andere Substanzen ersetzt werden? Der letzte Punkt erhält besondere Bedeutung durch die Beobachtung, dass in den erwähnten Studien übereinstimmend die Fernmetastasen-

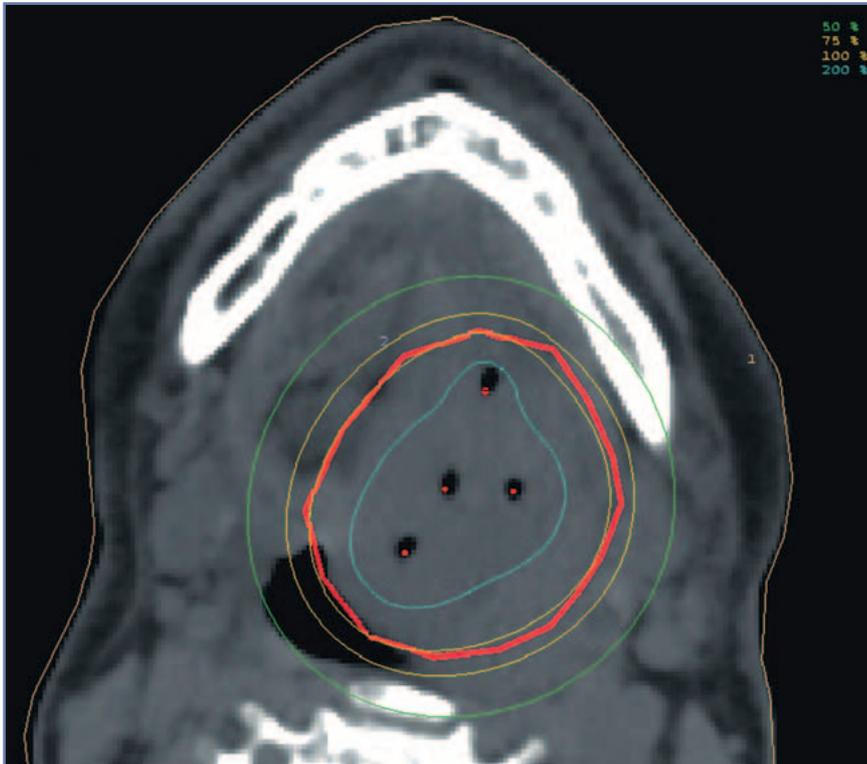


Abbildung 3: Isodosenplan einer interstitiellen HDR-BT bei Zungengrundkarzinom links, Kategorie T3 N0, in axialer Ebene. Die Zielvolumenkante ist rot gezeichnet, die Farbkodierung der Isodosen ist im Bild oben rechts angegeben (50% bis 200%). Die vier Applikatoren sind durch die roten Punkte markiert.

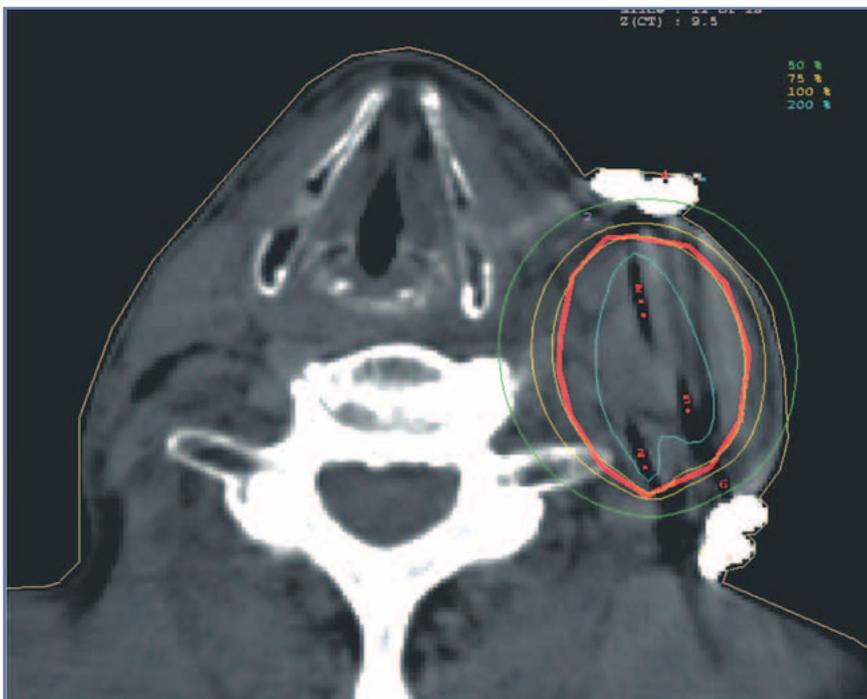


Abbildung 4: Isodosenplan einer interstitiellen HDR-BT bei links-zervikalem Lymphknotenrezidiv eines Zungengrundkarzinoms, in axialer Ebene. Die Zielvolumenkante ist rot gezeichnet, die Farbkodierung der Isodosen ist im Bild oben rechts angegeben (50% bis 200%). Die drei Applikatoren sind durch die roten Punktgruppen markiert.



Abbildung 5: Ausgedehnte bilaterale hoch zervikale und nuchale Lymphknotenmetastasen eines Nasopharynxkarzinoms, Kategorie T3 N3, vor Therapie bei einem 15-jährigen Mädchen.

rate durch den zusätzlichen Einsatz von Cisplatin nicht auf Dauer gesenkt werden konnte. Die Ergebnisse der monoklonalen Antikörpertherapie sind noch abzuwarten.

Radioprotektiva

Neben der signifikanten Verbesserung der logoregionären Kontrollrate führt die simultan zur Bestrahlung verabreichte platinbasierte Chemotherapie leider auch zu einer erhöhten, auch nichthämato-logischen Toxizität. Höchste Relevanz hat dabei die akute Mukositis im Bereich von Cavum oris, Pharynx und Ösophagus: Die Heftigkeit der Schleimhautreaktion erfordert bei einigen Patienten einen Therapieunterbruch oder vorzeitigen -abbruch, was die Heilungschancen beeinträchtigt (10). Mit dem selektiv auf gesundes Gewebe wirkenden Zytoprotektor Amifostin (Ethyol®) steht ein Medikament zur Verfügung, welches die Zahl mukositisbedingter Unterbrüche deutlich zu reduzieren vermag (11, 12).

Eine gewisse Sonderstellung nimmt unter den H&N-Tumoren das Nasopharynxkarzinom ein. Es entwickelt häufig ausgedehnte bilaterale Lymphknotenmetastasen in sehr enger Nachbarschaft zu den grossen Speicheldrüsen. Da in solchen Situationen bei der Therapie die Einhaltung der onkologischen Radikalitätskriterien gebietet, auf eine Ausgren-

zung der Speicheldrüsen aus dem Zielvolumen zu verzichten, können diese bei der Bestrahlungsplanung nicht wirksam geschont werden – auch nicht mit der IMRT. Für die betroffenen Patienten bietet dann die Gabe von Amifostin die grosse Chance auf eine Reduktion der therapiebedingten schweren akuten wie dauerhaften Xerostomie mit ihren Folgeerscheinungen (13). Als eindrückliches Beispiel kann von einem 15-jährigen Mädchen (vgl. Abbildung 5) berichtet werden, das im fünften Jahr nach grossvolumiger Strahlenbehandlung und Chemotherapie ohne Rezidiv und ohne Xerostomie mit völlig intaktem Zahnstatus lebt. ▲

Dr. med. Jürgen Curschmann
(Korrespondenzadresse)

Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
Inselsspital Bern
Tel. 031-632 26 32
E-Mail: juergen.curschmann@insel.ch

Dr. sc. nat. Peter Manser

Abt. für Medizinische Strahlenphysik
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie

Dr. med. Michel R. Nuyens

Klinik und Poliklinik für HNO

PD Dr. med. Christos Kolotas

Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie

Quellen:

1. Lee N, Xia P, Quivey JM et al.: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12–22.
2. Wu Q, Mohan R, Morris M et al.: Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: Dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 573–85.
3. Butler EB, The BS, Grant WH et al.: SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost. (A new accelerated fractionation schedule for the treatment of head-and-neck cancer with intensity-modulated radiotherapy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 21–32.
4. Nose T, Koizumi M, Nishiyama K: High-dose-rate interstitial brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: Results of 83 lesions in 82 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 983–991.
5. Levendag P, Nijdam W, Noever I et al.: Brachytherapy versus surgery in carcinoma of tonsillar fossa and/or soft palate: Late adverse sequelae and performance status: Can we be more selective and obtain better tissue sparing? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 713–724.
6. Kolotas C, Zamboglu N: Role of interstitial brachytherapy in the treatment of malignant disease. *Onkologie* 2001; 24: 222–228.
7. Hugenin P, Beer KT, Allal A et al.: Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head-and-neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4665–4673.
8. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
9. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M et al.: Post-operative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
10. Peters LJ, Withers HR: Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head-and-neck cancer – the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 831–836.
11. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M et al.: Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 739–747.
12. Chao KS, Thorsdat WL, Ozyigit T: Outcome of intensity-modulated radiation therapy in organ function preserving for head-and-neck carcinoma and potential role of amifostine. *Semin Oncol* 2003; 30 (Suppl 18): 101–108.
13. Brizel DM, Wassermann HT, Henke H et al.: Phase III randomized trial of amifostine as radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3339–3345.