

<b>Dokument</b>	AA	<b>Gültig ab</b>	03.10.2023	<b>Version</b>	3.0
<b>Erlassen durch</b>	Prof. M. Guckenberger	<b>ErstellerIn</b>	S. M. Christ / P. Balermipas	<b>Ersetzt</b>	2.0
<b>Geltungsbereich</b>	Klinik für Radio-Onkologie	<b>Dateiname</b>	23-10-03 ORL_NPC		

## Radio-onkologische Therapieoptionen beim Nasopharynxkarzinom (NPC)

<p><b>Primärsituation:</b></p> <p><b>Rechtfertigende Indikation lokal begrenztes NPC (Stadium I, II):</b>  Stadium I: Alleinige RT, keine belastbare Evidenz für zusätzlichen Nutzen durch Chemotherapie im Stadium I  Stadium II keine und bei frühem Stadium III (T3 N0 M0) kritische Prüfung einer simultanen Chemotherapie, mittlerweile eher eine alleinige RT bevorzugt  Eine Phase III Studie, die 341 Patienten mit Stadium II und III (T3 N0 M0) NPC zwischen RT und RCT randomisierte, zeigte eine Non-inferiority und weniger Toxizität der alleinigen Bestrahlung.</p> <p><b>Rechtfertigende Indikation lokal fortgeschrittenes NPC (Stadien III mit N1/N2-IVa):</b>  Eine grosse Meta-Analyse von 20 prospektiven Studien und über 5,000 Patienten untersuchte den Einsatz der Strahlentherapie kombiniert mit Chemotherapie-Applikation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom.</p> <p>Die Platin-basierte Chemotherapie vor oder nach einer simultanen Radiochemotherapie, sowie die alleinige simultane Radiochemotherapie waren mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil für diese Patienten assoziiert, verglichen mit alleiniger Bestrahlung. Die entsprechenden HRs waren für adjuvante CT+CRT 0.65, für CRT 0.77, und für Induktions-CT+CRT 0.81. Dabei konnten für die adjuvante CT+CRT verglichen mit CRT ein signifikanter Vorteil bzgl. progressionsfreiem Überleben (HR 0.81) und für die Induktions-CT+CRT ein Vorteil verglichen mit CRT bzgl. Fernmetastasierung (HR 1.55) gezeigt werden. Die Zugabe von Cisplatin simultan zu einer Strahlentherapie bis 70 Gy bei neu diagnostizierten Nasopharynxkarzinomen führte zu einem klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Überlebensvorteil bereits in der Intergroup-Studie 0099 (bei einer Hazard Ratio von alleiniger Radiotherapie zur simultanen Radiochemotherapie von 3.28 nach 3 Jahren).</p> <p><b>Alternative (Platin non-eligible):</b>  Als «platin non-eligible» werden Patienten mit GFR &lt; 55ml/min oder EF &lt; 50% oder fortgeschrittener Schwerhörigkeit (z.B. Hörgerät-Versorgung) oder mehreren der folgenden Faktoren eingestuft: Alter &gt;70 J, leichte Schwerhörigkeit, Polyneuropathie, schwere Komorbidität (nicht gut eingestellter Diabetes, HIV mit Viruslastnachweis usw.).</p> <p>Bei Patienten mit ECOG 0-1 und nur leicht reduzierter Nierenfunktion (GFR &gt; 40ml/min) oder nur fortgeschrittener Schwerhörigkeit wäre auch Carboplatin/5-FU als individuelles Procedere möglich.</p>	<p><b>Evidenz</b>  <a href="#">Chan et al., Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii83–vii85, 2012 – ESMO guideline</a>  <a href="#">Chen et al., J Natl Cancer Inst 2011</a>  <a href="#">Ling-Long Tang et al., JAMA Network 2022</a>  <a href="#">Ribassin-Majed et al. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):498-505.</a>  <a href="#">Al-Sarraf et al JCO 1998 16(4):1310-7</a></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Rechtfertigende Indikation metastasiertes NPC (Stadium IVb):**

Patienten mit einem primär metastasierten NPC (mNPC) sollten nach neoadjuvanter CTx mit Cisplatin/5-FU eine RCT erhalten.

Eine Phase III Studie untersuchte 173 Patienten mit mNPC, die eine neoadjuvante CTx mit Cisplatin/5-FU erhielten und anschliessend randomisiert wurden in CTx alleine versus RCT. Patienten im RCT-Arm zeigten eine statistisch signifikant verbessertes Gesamtüberleben (HR 0.42,  $p=0.004$ ); höhergradige Spättoxizitäten waren  $<10\%$ .

**Einschlusskriterien:**

- Histologisch gesichertes Nasopharynxkarzinom
- Staging mindestens mittels CT-Thorax/Abdomen ab T2
- Lokales Staging mittels MRI und CT (für Knocheninfiltration)
- Fall wurde einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert

**Rezidivsituation:****Rechtfertigende Indikation bei Lokalrezidiv:**

Die sich etablierende Standardtherapie bei Lokalrezidiv ist die Operation.

Eine Phase III Studie untersuchte bei der 200 Patienten mit Lokalrezidiv eines NPC die Behandlung mit endoskopischer Resektion versus Bestrahlung mit IMRT. Es konnte gezeigt werden, dass operierte Patienten ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach 3 Jahren haben als die bestrahlten Patienten (HR: 0.47, 95% CI 0.29–0.76;  $p=0.0015$ ). Die Operation ging ausserdem mit einem besseren Sicherheits- und Toxizitätsprofil einher: Während 5/99 (5%) operierte Patienten an Behandlungs-assoziierten Nebenwirkungen starben, waren dies 20/101 (26%) in der IMRT-Gruppe.

Bei lokal oder allgemein inoperablen Patienten oder R1-Situationen, ist eine Re-Bestrahlung indiziert.

Eine Phase III Studie randomisierte 178 Patienten mit NPV-Lokalrezidiv (T2-T4; N1-N2) zwischen Hyperfraktionierung (65 Gy / 54 Fx; di-daily;  $>6$  Std. Gap) versus Normofraktionierung (60 Gy / 27 Fx). Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten in der Hyperfraktionierung im Vergleich zur Normofraktionierung Subgruppe ein besseres Gesamtüberleben nach 3 Jahren (HR für Tod: 0.54, 95% CI 0.33 to 0.88;  $p=0.014$ ) sowie weniger Grad 5 Toxizität (7% vs. 16%) hatten.

[You et al, JAMA Oncology, 2020](#)

[You-Ping Liu et al., The Lancet Oncology 2021](#)

[Wai Tong Ng et al. IJRP, 2021](#)

[Rui You et al., The Lancet, 2023](#)

<b>Staging-Untersuchungen [Primär- und Rezidivsituation]:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT-Thorax/Abdomen (oder FDG-PET-CT) ab T2</li> </ul>	
<b>Untersuchungen vor R(C)T:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Audiometrie, falls Cisplatin geplant</li> <li>• Labor (Kreatinin, TSH wegen KM und ggf. CTx, BB)</li> <li>• Keine prophylaktische PEG, reaktiv falls Bedarf (ab Gewichtsverlust Grad 2, Dysphagie Grad 3)</li> <li>• Schluckabklärung / Phoniatrie empfehlen</li> <li>• Herdabklärung, ggf. Sanierung &amp; Schienenanfertigung</li> <li>• ERB-Anmeldung</li> <li>• Bei kardialen Vorerkrankungen (ext. Voruntersuchungen &gt;6 Monate her) und geplantem Cisplatin Echokardiographie</li> </ul>	
<b>Indikationen für neoadjuvante und Erhaltungs-CTx</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuvante CTx bei allen lokal fortgeschrittenen NPC (ab Stadium III N+)</li> <li>• Erhaltungs-CTx bei selektionierten Patienten (ab Stadium III N+)</li> </ul> <p><b>Neoadjuvanz bei lokal fortgeschrittenem NPC (Stadien III N+ / IVa):</b>  Der neue Therapiestandard ist eine neoadjuvante CTx = Induktionschemotherapie mit eskalierendem Chemotherapie-Regime bestehend aus Cisplatin und Gemcitabine.</p> <p>In einer Phase III mit 480 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen NPC wurde eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin mono versus Cisplatin und Gemcitabine kombiniert verglichen. Im 3-jährigen Follow-up zeigte sich im Induktionsarm ein statistisch signifikant verbessertes Rezidiv-freies Überleben (HR 0.51; p=0.001) bei erwartbarer, höherer Grad 3-4 Toxizität (75.5% ICTx + RCT vs. 55.7% bei RCT).</p> <p><b>Erhaltungs-CTx bei lokal fortgeschrittenem NPC (Stadien III N+ / IVa):</b>  Eine Adjuvanz mit Capecitabinen sollte erwogen werden.</p> <p>In einer Phase III Studie mit 406 Patienten mit high-risk NPC wurden randomisiert zwischen Standard Follow-up und adjuvanten Capecitabinen. Das 3-Jahres Failure-free survival war statistisch signifikant höher in der Adjuvanz als in der Standard Follow-up Gruppe (HR 0.50; p=0.0023) bei insgesamt klinisch akzeptabler Toxizität.</p>	<p><a href="#">Zhang et al. (2019) NEJM</a></p> <p><a href="#">Yu-Pei Chen et al. (2021), The Lancet</a></p>
<b>Planungs-CT und -MRI [Primär- und Rezidivsituation]:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT mit KM, auch beim Adaptations-CT, ausser bei Kontraindikationen</li> <li>• MRI mit KM, mit sämtlichen für HNC definierten Sequenzen</li> <li>• Rückenlagerung, 5-Pkt-Maske</li> </ul>	

<p><b>Zielvolumen Definition [Primärsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäss verlinktem Paper</li> <li>• Felddefinition nach internationalem Konsensus</li> </ul> <p>Details zu Feldgrenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idealerweise PET-CT zur Festlegung des GTVs, alternativ MRT mit Kontrastmittel</li> <li>• Nach Neoadjuvanz CTV Definition basierend auf post-Induktions-MRT</li> <li>• Definition von 3 Risiko-CTVs: <ul style="list-style-type: none"> <li>– CTV1 (= High-risk primary tumor – volle therapeutische Dosis, 70 Gy) = GTV + 5 mm</li> <li>– CTV2 (= Intermediate-risk primary tumor – prophylaktische Dosis, 54 – 60 Gy) = Gesamter Nasopharynx + befallene Lymphknoten + 10 mm (Rationale: In pathologischen Präparaten sind die Primärtumoren oft bis zu 1 cm breiter als im MRT.)</li> <li>– CTV1 (= High-risk nodal volumes – volle therapeutische Dosis, 70 Gy) = befallene LK + 5 mm (ggf +10 mm bei ECE)</li> <li>– CTV2 (= Intermediate-risk nodal volumes, 60 Gy) = Gesamter Nasopharynx + befallene Lymphknoten + 10 mm</li> <li>– CTV3 (= Low-risk nodal volumes, 54 Gy) <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0-N1: Level VII (parapharyngeal), Level II, III und Va (“upper neck only”)</li> <li>• N2-N3: Level VII (parapharyngeal), Level II, III und Va; bei LK-Befall auch IV und Vb und bei Befall im IIa auch Ib (“whole neck”)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zielvolumen Definition [Rezidivsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäss verlinktem Paper</li> <li>• Felddefinition nach internationalem Konsensus</li> </ul> <p>Details zu Feldgrenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idealerweise PET-CT und MRT mit Kontrastmittel</li> </ul> <p>Definition von rGTV und rCTV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Makroskopisches Rezidiv, rCTV Expansion <math>\leq 5</math> mm, PTV Expansion rCTV + 2-3mm</li> <li>– Elektive Lymphknotenbehandlung ist nicht indiziert</li> </ul>	<p><a href="#">Lee et al., Radiother Oncol, 2018</a></p> <p><a href="#">Li Xiang et al., IJRP, 2023</a></p> <p><a href="#">Ling-Long Tang et al., The Lancet Oncology, 2022</a></p> <p><a href="#">Wai Tong Ng et al. IJRP, 2021</a></p>
<p><b>OAR-Definition [Primär- und Rezidivsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral Cavity</li> <li>• Ösophagus</li> <li>• Speicheldrüsen beidseits</li> <li>• Pharyngeal Constrictor</li> <li>• Spinalkanal</li> <li>• Lungen (bei LAW)</li> <li>• Plexus brachialis bei N+</li> <li>• Chiasma</li> <li>• N. opticus</li> <li>• Cochlea/ Innenohr</li> <li>• Temporallappen/Gehirn</li> </ul>	<p><a href="#">Wai Tong Ng et al. IJRP, 2021</a></p>

<p><b>Dosierung und Fraktionierung – SIB-Konzept</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PTV3: 33 x 1.64 Gy = 54.12Gy auf elektive LAW (3 mm PTV-margin)</li> <li>• PTV2 33 x 1.8 Gy = 59.4 Gy kumulativ auf erweiterte Tumor/Lymphknotenregion (3mm PTV-margin)</li> <li>• PTV1 33 x 2.12 Gy = 69.96 Gy kumulativ auf makroskopischen Tumorbefall (3mm PTV-margin)</li> <li>• Cisplatin konkomittant 80-100mg/m<sup>2</sup>KOF alle 3 Wochen aufgeteilt auf 40-50mg/m<sup>2</sup>KOF an 2 aufeinanderfolgenden Tagen</li> <li>• <i>Die neoadjuvante Chemotherapie ist der adjuvanten vorzuziehen</i></li> <li>• Neoadjuvanz 2 Möglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> d1) + 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> civ d1-5) q3w für 2 Zyklen</li> <li>- Gemcitabine (1 g/m<sup>2</sup> d1 + 8) + Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> d1), q3w für 3 Zyklen</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei Komorbiditäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin 30-40mg/m<sup>2</sup>KOF erwägen, kumulative Zieldosis mind. 200mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Carboplatin AUC4 und 5FU 600-1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. und 5. Woche</li> <li>• Carboplatin AUC2 weekly</li> </ul> <p><b>Dosierung und Fraktionierung [Rezidivsituation]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-Bestrahlung sollte in IMRT/VMAT Technik erfolgen</li> <li>• 60-66 Gy, Hyperfraktionierung bevorzugt (besseres Outcome, weniger Tox)</li> </ul>	<p><a href="#">Yang et al., Eur J Cancer. 2019 Sep;119:87-96</a></p> <p><a href="#">Zhang et al., N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1124-1135.</a></p> <p><a href="#">Wai Tong Ng et al. IJRPB, 2021</a></p> <p><a href="#">Rui You et al., The Lancet, 2023</a></p>
<p><b>Bestrahlungsplanung [Primär- und Rezidivsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Planungs-CT und Planungs-MRI</li> <li>• 6MV</li> <li>• VMAT- oder IMRT-Plan am MRidian</li> </ul>	
<p><b>Planakzeptanzkriterien [Primär- und Rezidivsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entsprechend Planungskonzept bzw. clinical goals</li> </ul>	
<p><b>Bestrahlungssapplikation [Primär- und Rezidivsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollbildgebung gemäss IGRT-Protokoll <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorschlag: 3x/Woche initial, wenn gut 1x/Woche CBCT und sonst kV/kV</li> </ul> </li> <li>• Offline review durch zuständigen Assistenzarzt/Kaderarzt</li> </ul>	
<p><b>Nachsorge-Schema [Primär- und Rezidivsituation]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Nachsorge bis zum Abklingen der Akuttoxizitäten</li> <li>• Nach 6-8 Wochen interdisziplinäre ORL-RAO Tumorsprechstunde</li> <li>• Erste Bildgebung nach 3 Monaten, vorzugsweise mit FDG-PET-CT</li> <li>• 3-monatliche Kontrollen re-bestrahlter NPC-Patienten in der RAO-Sprechstunde</li> <li>• Brief an Zuweiser, Hausarzt und alle involvierten Ärzte</li> </ul>	