

## Einführung

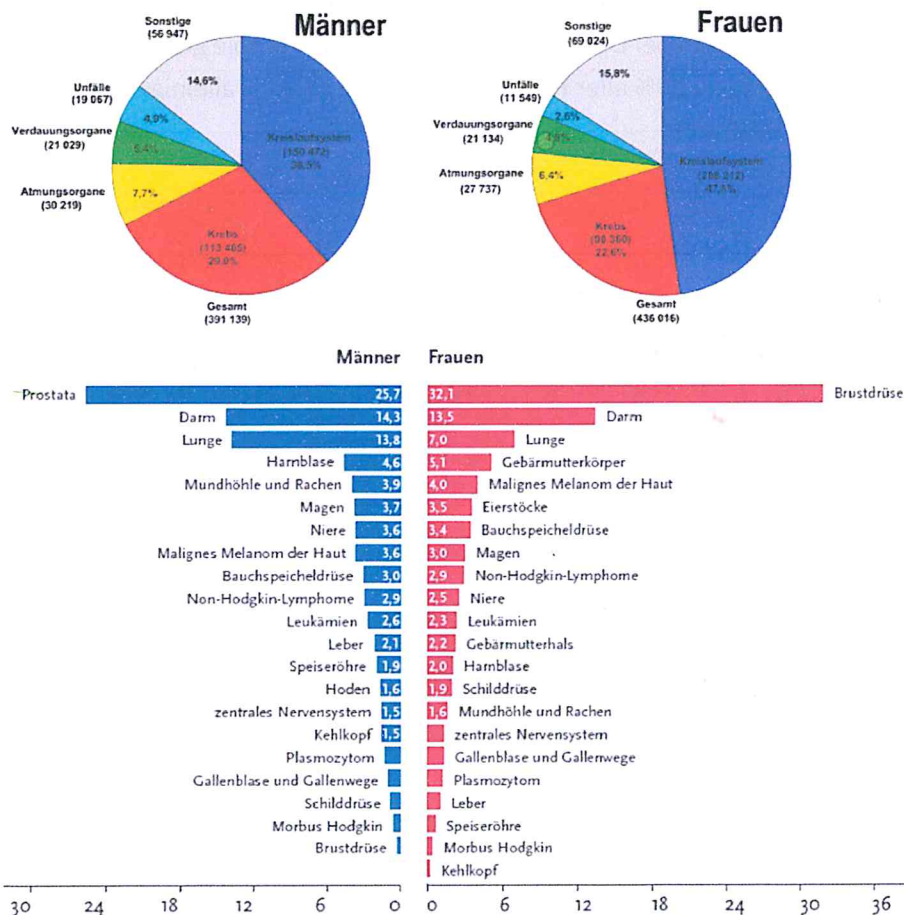
### Definitionen:

- Tumor ursprünglich Schwellung  
Heute „Neubildung“/Neoplasie
- Gutartig alle Kennzeichen der Neoplasie,  
aber keine Metastasen  
eher verdrängend  
LOKALES Problem
- Bösartig Metastasierungsfähig  
LOKALES und SYSTEMISCHES Problem
- Krebs eigentlich Karzinome (ektodermale Tumore)  
Heute allgemeine Bezeichnung bösartiger Tumoren

### Bedeutung von Krebserkrankungen:

- Zweithäufigste Todesursache bei Männern (29,0%) und bei Frauen (22,6%) nach Erkrankungen des Kreislaufsystems
- 470.000 Neuerkrankungen jährlich
- 215.000 Sterbefälle jährlich

Die häufigsten Todesursachengruppen  
in Deutschland 2007



## Ziele der Strahlentherapie:

- **Definierte Dosis auf definiertes Zielvolumen** bei minimaler Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes
- Kurativ
  - Heilung, Tumoreradikation
  - Gute Lebensqualität
  - Nebenwirkungen unerwünscht, aber ggf. akzeptabel
- Palliativ
  - Linderung oder Verhütung von Beschwerden
  - Erhalt von Organfunktionen
  - Ggfs. Lebensverlängerung
  - Nebenwirkungen möglichst vermeiden
- Primäre/Definitive RT
  - Abtötung aller Tumorzellen ohne Operation
  - z.B. bei Prostata-Ca, HNO-Tumoren, Anal-Ca, Bronchial-Ca, Zervix-Ca
- Präoperativ/Neoadjuvant
  - Verkleinerung des Tumors zur Verbesserung der Operabilität
  - Abtötung mikroskopischer Tumorzellnester in der Umgebung des Tumors oder LK
  - z.B. Rektum-Ca
- Postoperativ/Adjuvant
  - Abtötung verbliebener mikroskopischer Tumorzellnester im OP-Gebiet bzw. nicht entfernter LK
  - z.B. HNO-Tumore, Corpus-Ca, Zervix-Ca

## Fraktionierung

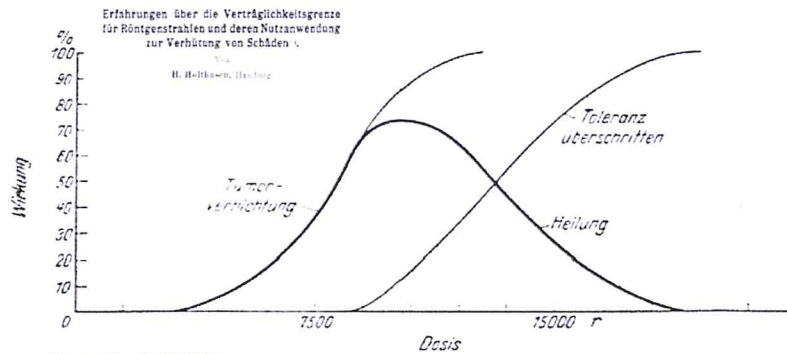
- externe Bestrahlung erfolgt meistens fraktioniert über mehrere Wochen
- Konventionell 1,8 – 2,0 Gy pro Fraktion mit 5 Fraktionen pro Woche
- Hyperfraktioniert < 1,8 Gy pro Fraktion
- Hypofraktioniert > 2 Gy pro Fraktion
- Protrahierung < 9-10 Gy pro Woche
- Akzelerierung > 10 Gy pro Woche
- In der Klinik häufig Kombination aus hoher Dosis pro Fraktion und Akzelerierung

## Strahlentherapie:

- Lokales bzw. lokoregionäres Therapieverfahren
- Teletherapie
  - Die meisten Patienten in Tübingen
  - Am Linac
- Brachytherapie
  - Von „innen“ mit radioaktiver Quelle
  - Mit Applikatoren oder Katheter
  - Weniger Patienten (Cervix-Ca, Ösophagus, Kinder)
- Strahlenarten
  - Photonen (ultraharte Röntgenstrahlung im MV-Bereich)

# Klinische Strahlenbiologie

## Therapeutisches Verhältnis



### Hypoxie, Zeitfaktor

TCP: Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit

NTCP: Komplikationswahrscheinlichkeit Normalgewebe

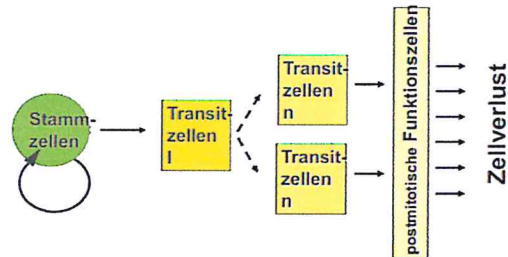
H: Therapeutisches Fenster

Wahrscheinlichkeit für unkomplizierte Heilung

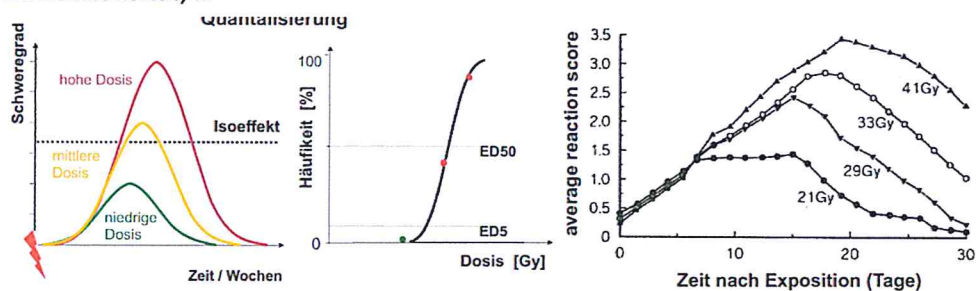
$$H = TCP * (1 - NTCP)$$

### Strahlenreaktionen:

- Frühe Strahlenreaktionen
  - Epidermis, Mukosa, Knochenmark
  - Bis 90 Tage
  - Häufig hierarchische Gewebearchitektur (Stamm-, Transit- und Funktionszellen)



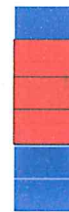
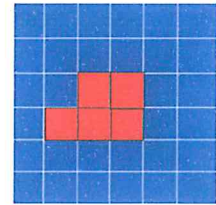
- Latenzzeit bis zum Auftreten der Reaktion abhängig von der Umsatzzeit der Gewebe
- Dauer und Schweregrad der Reaktion abhängig von der Dosis, bestrahltem Volumen, Dosisintensität, ...



- i.d.R. reversibel

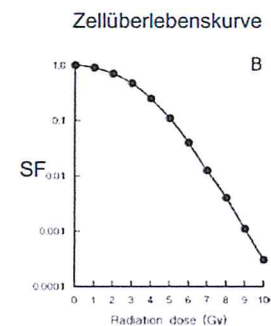
## Volumeneffekt – Konzept der funktionellen Untereinheiten (functional subunits)

- Volumeneffekt: Zunahme der isoeffektiven Dosen für einen bestimmten Effekt mit der Verkleinerung des exponierten Volumens
- Parallele Organisation
  - Funktionelle Effekte, wenn eine kritische Anzahl von FSU inaktiviert ist (Schwellen-Volumen)
  - Nebenwirkungsrisiko ist proportional zur Verteilung der Gesamtdosis
  - Hotspots von untergeordneter Bedeutung
  - Lunge, Leber, Niere
- Serielle Organe
  - Inaktivierung einer Untereinheit kann zum Funktionsverlust führen (binäre Antwort)
  - Komplikationsrisiko stark abhängig von Hotspots
  - Rückenmark, Ösophagus, Darm



## Fraktionierung:

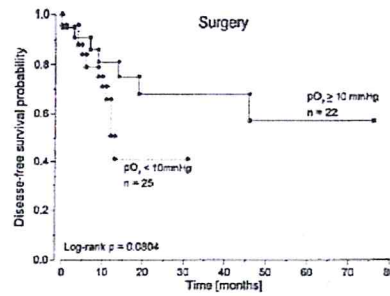
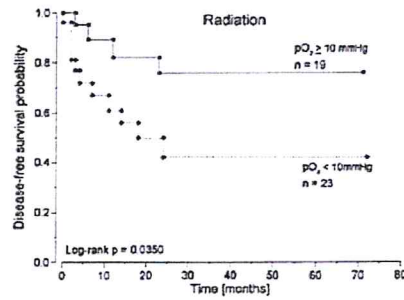
- Erholung
- Fraktionierungsempfindlichkeit von Normalgeweben
  - Frühe Reaktionen: gering  
 $\alpha/\beta$ -Werte etwa 10 Gy
  - Späte Reaktionen: stark  
 $\alpha/\beta$ -Werte etwa 3 Gy
  - Konsekutive Reaktionen: intermediär  
 $\alpha/\beta$ -Werte 3-10 Gy



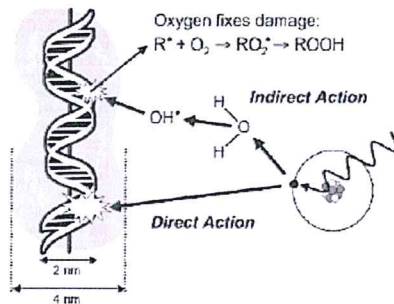
- Strahlenempfindlichkeit von Tumoren
 

|                                                                                     |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiv</li> <li>• Intermediär</li> </ul> | <p>Beispiel</p> <p>Dosis</p> <p>Tumorkontrolle</p><br><p>Beispiel</p> <p>Dosis:</p> <p>Tumorkontrolle</p> | <p>Seminom, Lymphom</p> <p><math>\leq 45</math> Gy</p> <p><math>\geq 90\%</math></p><br><p>Plattenepithel-Ca, Adeno-Ca</p> <p>50, 60, 70 Gy</p> <p><math>\geq 90\%</math> (subklinisch)</p> <p>85% (<math>\varnothing</math> 1cm)</p> <p>70% (<math>\varnothing</math> 3cm)</p> <p>30% (<math>\varnothing</math> 5cm)</p><br><p>Glioblastom</p> <p><math>\geq 60</math> Gy</p> <p>nie</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- Resistent

- Formen: chronisch vs. akut
- Hypoxie führt zu Therapieresistenz



### Sauerstoff-Fixationshypothese



- 5) Redistribution *der Zellen im Zellzyklus (S-Phase am resistantesten*
- 6) (Tumervolumen d.h. Anzahl rezidivfähiger Tumorzellen) *M-Phase / G2 am empfindlichsten)*
  - Wichtiger Einflussfaktor auf lokale Tumorkontrolle nach fraktionierter Bestrahlung
  - Anzahl rezidivfähiger Tumorzellen

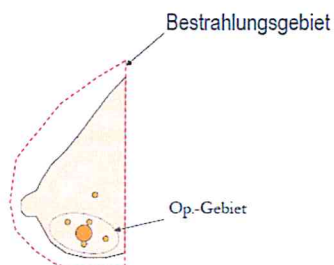
- Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen, Skelettszintigraphie
- Histologien
  - Invasiv                      invasiv- duktal (am häufigsten)  
                                    Invasiv lobulär
  - Nicht invasiv      duktal oder lobulär in situ (DCIS, LCIS)

#### Prognosefaktoren

- Tumorgroße
- Axillärer LK-Befall
- Negativer Hormonrezeptorstatus
- Abstand zum Resektionsrand (< 10mm)
- Schlechte Differenzierung
- Lymph- und Gefäßeinbrüche (L1, V1)
- HER2/ neu Amplifikation

#### Therapie-Standard

- Früher: radikale Mastektomie
- Heute bei über 70% brusterhaltende OP
- Lymphknoten
  - Wenn Sentinel-LK im Schnelltest positiv ist (radioaktive Markierung)  
→ komplette Axilladisektion
- Chemotherapie
  - Neoadjuvant um brusterhaltende OP zu ermöglichen (selten)
  - Adjuvant bei Risikofaktoren
- Endokrine Therapie
  - Adjuvant bei positiven Hormonrezeptoren
  - Aromatasehemmer oder Tamoxifen (Östrogenrezeptor-Hemmer)
- Strahlentherapie adjuvant
- Brusterhaltende Therapie
  - Lokale Kontrolle und Überleben nach Mastektomie und brusterhaltender OP+Radiatio gleich
  - Verbesserung der lokalen Kontrolle um 30% bei Radiatio nach brusterhaltender OP  
ABER Einfluss auf Überleben ist gering (5-10%)
  - Indikation zur postoperativen Strahlentherapie besteht nach kurativer brusterhaltender OP immer!
  - Ziel der Strahlentherapie ist Vernichtung verbliebener Tumorzellen in Brusdrüse und evtl. in Lymphknoten



- Einwanderung von Entzündungszellen
- Zeitdauer bis Beginn ist abhängig von Umsatzzeit des Gewebes, Beginn meist nach ca. 3-4 Wochen
- Zellverlust kann durch zusätzliche Chemotherapie beschleunigt werden
- Hautpflege während der Strahlentherapie
  - im bestrahlten Bereich klares Wasser, keine Seife (milde Seife kein Nachteil)
  - Kleidung sollte nicht reiben, möglichst Baumwolle, keine enge Kleidung
- Bei Dermatitis
  - Puder, Lotion z.B. Hyaluronsäure, Sucralfat, Urea, Corticoid
  - bei exsudativer Hautreaktion ggfs. Antibiotika-haltige Cremes
  - Anforderung an Creme: parfümfrei, Öl-in-Wasser (Feuchtigkeitscreme) und Lanolinfrei
  - Nutzen einer prophylatischen Behandlung ab Bestrahlungsbeginn umstritten
- **Hyperpigmentierung** der Haut
- **Müdigkeit** (Fatigue)
- Radiogene Entzündung der Lunge (**Pneumonitis**)
  - 1-2 Monate nach Strahlentherapie
    - keine echte frühe Nebenwirkung
  - Risiko steigt mit Dosisbelastung an der Lunge
  - Bei Mamma-Bestrahlung generell sehr selten
  - Symptome
    - Schwäche
    - Dyspnoe
    - subfebrile Temperaturen
    - Husten (weißlicher Auswurf)
  - Behandlungsbedürftig bei Symptomen (Corticoide und Antibiotikaprophylaxe)

Späte Nebenwirkungen:

- **Lymphödem des Armes**
  - Abflussbehinderung des Gewebewassers durch Narben
  - Erhöhtes Risiko nach Axilladisektion und axillärer Strahlentherapie
  - Therapie: Lymphdrainage, Kompression
- **Fibrosierung der Brust**
  - Narbenbildung durch OP und RT
  - Höheres Risiko bei höherer Strahlendosis
  - Kosmetische Probleme, Schmerzen
- **Teleangiektasien**
- **Kardiale Schäden**
  - Risiko bei linksseitigem Mamma-Ca
  - Jahrzehnte nach Radiatio
  - Mammaria-interna LK Bestrahlung
- **Zweitmalignom**

### Beispiel:

- 43 jährige Patientin, prämonopausal
- Mammakarzinom links unten/außen
- Z.n. brusterhaltender OP
- Invasiv lobuläres Karzinom G2, nicht invasive Komponente: LCIS
- pT1cpN0M0, LOV0R0
- Östrogenrezeptor positiv, Proesteronrezeptor positiv
- Interdisziplinäre Tumorkonferenz: ad RT und Tamoxifen
- Rechtfertigende Indikation
  - Adjuvant-kurativ bei brusterhaltender Therapie
- Radioonkologische Therapie
  - Linke Brustdrüse mit 50 Gy (ICRU), 25 Fx in 5 Wochen  
3D-CT gestützte Bestrahlungsplanung  
6/15 MV Photonen  
MLC geformtes Strahlenfeld
  - Boost auf Tumorbett links unten/außen mit 16 Gy, 8 Fx  
6 MV Photonen/ 8MeV Elektronen  
CT-gestützte Bestrahlungsplanung

### Toleranzdosen:

- Herz: mittlere Dosis unter 3 Gy
- Lunge: mittlere Dosis unter 14 Gy (mit LAW unter 18 Gy)
- Kontralaterale Mamma: Max. Dosis unter 1 Gy

### IIIa bei Mamma-RT (OTP, 3D)

|                                                                                                                                 |         |              |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Herz<br>(Konturierung nur linker Ventrikel<br>und nur bei linksseitigem MC, falls<br>Mean>3 Gy, muss Herz konturiert<br>werden) | Mean    | ≤ 3 Gy       | Cave: es gibt keinen Schwellen-<br>wert, 7.4% zusätzliches Risiko für<br>koronare Events pro Gy               |
|                                                                                                                                 | Volumen | V40Gy ≤ 5%   |                                                                                                               |
|                                                                                                                                 | Volumen | V20Gy ≤ 10 % |                                                                                                               |
| Lunge ipsilateral                                                                                                               | Volumen | V20Gy ≤ 25 % |                                                                                                               |
|                                                                                                                                 | Mean    | ≤ 14 Gy      | mit LAW ≤ 18 Gy. Ausnahmen<br>bei ausgedehnter LAW RT, dann<br>zusätzliche Aufklärung und NS 6<br>Wochen p.r. |
| Kontralaterale Mamma                                                                                                            | Volumen | ≤ 1 Gy       | Volumenanteil > 1 Gy reduzieren                                                                               |

## Symptome:

- Blutung
- Änderung Stuhlgewohnheiten (Obstipation, Diarrhoe)
- Schmerzen

## Diagnostik

- Anamnese/ Klinik
  - Einschließlich digital rektaler Untersuchung
- Totale Koloskopie mit Biopsie
- Ggf. Endosono und CT/MRT
  - Bei Verdacht auf Infiltration in gyn./urol. Organe
- Röntgen Thorax
  - Ausschluss von Metastasen
  - Bei tiefsitzendem Darm-Ca in der Lunge wegen Blutabflusswegen
- Oberbauch Sonographie
  - Ausschluss von Metastasen
  - Treten am häufigsten in der Leber auf
- Labor einschließlich CEA
  - CEA = carcinogenes embryonales Antigen
    - als Verlaufsparemeter, nicht zur Diagnostik geeignet
    - Nicht spezifisch genug

## Therapieprinzipien (Rektum-Ca):

- Stadienadaptiert
- Frühe Stadien:
  - alleinige OP
- Lokoregionär fortgeschritten:
  - präoperative Radiochemotherapie, OP, postoperative Chemotherapie
  - bei tief sitzenden Tumoren kann Entfernung des Schließmuskels notwendig sein
    - künstlicher Darmausgang
  - klassische Indikation zur RT:  
T3N + M0
  - Behandlungsdauer ca. ein halbes Jahr
  - Im Mesorektum liegen die ersten LK, die befallen werden
    - Bestimmung ob LK befallen ist, ist nicht sehr präzise (meist Verdacht auf Befall)
- Metastasierend:
  - Chemotherapie palliativ
  - In Ausnahmen kurative multimodale Therapie
- Staging:
  - Je fortgeschrittener der Tumor ist, desto tiefer wächst er in die Darmwand ein
    - kann anschließend Lymphknoten und angrenzende Organe infiltrieren
  - T1/T2: auf innere Wandschichten begrenzt
  - T3: bis zur Außenwand
  - T4: Befall angrenzender Organe

Beispiel:

- 70 jähriger Patient
- Koloskopie
  - Hochgradig stenosierender zirkulär wachsender Tumor
  - 8-13 cm ab ano
- Histologie
  - Mäßig differenziertes Adenokarzinom
- Röntgen Thorax/ CT Abdomen/ CT Becken
  - Leberzyste
  - Keine Fernmetastasen
  - Stenosierender Tumor im Rektum mit multiplen LK-Metastasen
- T3 N2 M0 G2
- Präoperative Radiochemotherapie
  - 50,4 Gy (1,8 Gy in 28 Fx)
  - Simultan in Woche 1 und 5 Gabe von 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>)
- Restaging 4 Wochen nach RChT
- Resektion 6 Wochen danach
- Adjuvant 4 Zyklen 5-FU *Fluoruracil*

#### Nebenwirkungen:

- Schlimmer als bei Rektum-Ca
  - Durchführung RChT bei den meisten Patienten stationär
- Akute NW:
  - Entzündungen (Haut)
- Späte NW:
  - Bei über 50% nicht richtig funktionierender Schließmuskel
  - Schmerzhafter Stuhlgang
  - Teleangiektasien (Blutgefäße können einreißen beim Stuhlgang, Blutarmut)

#### Therapieergebnisse:

- Erfolgsquote über 70%

## Therapie (nicht-kleinzellig):

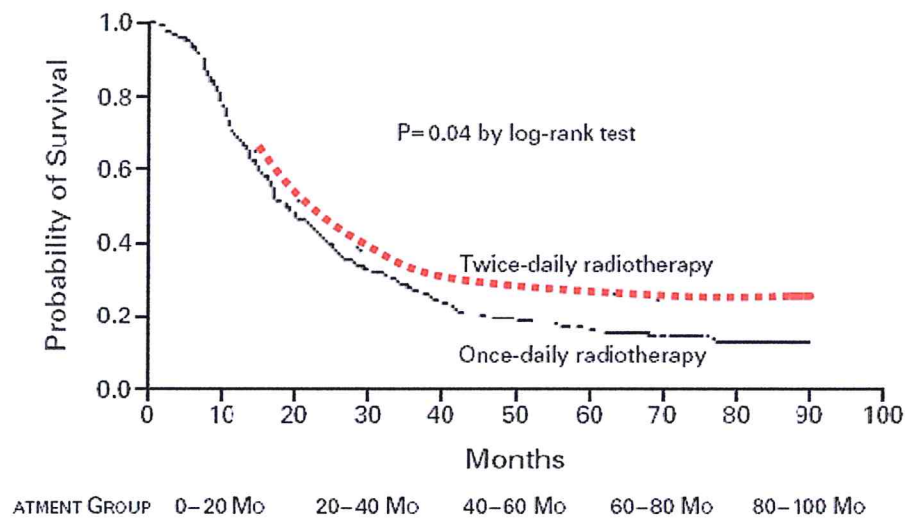
|              |               |   |                                         |
|--------------|---------------|---|-----------------------------------------|
| Stadium IA   | T1N0M0        | } | kurativ:<br>OP sonst (CTx)RT            |
| Stadium IB   | T2N0M0        |   |                                         |
| Stadium IIA  | T1N1M0        |   |                                         |
| Stadium IIB  | T2N1M0        |   |                                         |
|              | T3N0M0        |   |                                         |
| Stadium IIIA | T1-2N2M0      | } | kurativ: (CTx)RT, OP+RT, CTx(RT)<br>+OP |
|              | T3N1-2M0      |   |                                         |
| Stadium IIIB | T4 u./o. N3M0 | } | palliativ: CTx, RT                      |
| Stadium IV   | M1            |   | palliativ: CTx, RT                      |

- Stadienadaptierte Therapie
- OP bei allen Stadien, bei denen der Tumor noch nicht in benachbarte Gewebe eingewachsen ist, ohne Fernmetastasen und wenig LK-Befall
  - Entfernung des befallenen Lungenlappens und der LK im Mediastinum
- Bei Stadium IIIA Behandlung kurativ mit RT + OP oder mit Chemo + OP
- Bei Stadium IIB beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit unter 2 Jahren
- 40% der Patienten besitzen bereits Fernmetastasen
- Bei metastasiertem Adenokarzinom (Nicht-Raucher, Frauen) mit Mutationen im EGFR
  - Palliativ: Gabe von Tyrosinkinaseinhibitor,
  - KEINE Chemotherapie
  - Großteil der Patienten verstirbt innerhalb eines Jahres

## Bestrahlungsplanung:

- Lagerung mit Armen über Kopf
- Planungs-CT mit 4D-CT (Atem-Gating)
  - Langsames CT
  - Binning in Phasen der Atemkurve
  - Zur Planung Wahl der Atemlage (Endpunkte oder Atemmittellage)
  - Kann inzwischen bei Bestrahlung verwendet werden
  - Intrafraction Imaging zur Überprüfung der Atemlage bei Bestrahlung
- CTV: 5-10mm zusätzlich
- GTV → PTV: 10-15 mm zusätzlich

- Hirnbestrahlung **prophylaktisch** (prophylactic cranial irradiation)
  - **30 Gy/ 3 Wochen**
  - Bei **60% der Patienten** Hirnmetastasen
  - Viele Chemotherapeutika wirken durch Blut-Hirnschranke nicht im Gehirn
  - **Risiko sinkt durch PCI auf 30%** (bei nicht sichtbaren Metastasen im MR vor PCI)
  - ABER **Langzeittoxizität** im Hirn (kann schon innerhalb des ersten Jahres nach Bestrahlung auftreten)
  - PCI im Anschluss an Radiochemotherapie
  - **Besonderheit bei SCLC**

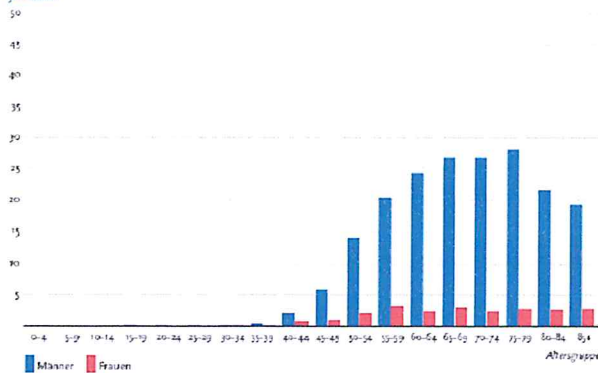


#### Nebenwirkungen:

- Beeinflusst von Feldgröße, DVH, Fraktionierung, Gesamtdosis, Applikationsort der Dosis
- Akute NW:
  - Haut Erythem, feuchte Schuppung
  - Ösophagitis Schluckbeschwerden, Inappetenz, Gewichtsverlust
  - Pneumonitis Dyspnoe, Fieber, reduzierter AZ  
**Mittlere Lungendosis unter 20Gy** wird empfohlen (QUANTEC), um die Inzidenzrate einer Pneumonitis auf unter 20% zu reduzieren
  - Herz Rhythmusstörungen
- Chronische NW:
  - Lungenfibrose
  - Dauerhafte Schluckbeschwerden
  - Erhöhtes Risiko für Herzinfarkt

## Alters- und Geschlechtsabhängigkeit (Larynx)

Abbildung 19-4  
Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht ICD-10 C32, Deutschland, 2007 – 2008  
je 100.000



## Risikofaktoren:

- Nikotinabusus (Rauchen)
  - Alkoholabusus
  - Schlechte Mundhygiene
- } Kehlkopf- und Rachenkrebs
- 
- Mechanische Irritationen (selten, durch Zahnschienen)
  - Virale Infektion (HPV, EBV)
    - Zelle verliert Schutzmechanismen
    - Sprechen besser auf Therapie an und wurden dadurch entdeckt
    - P16 Protein wird in der Klinik detektiert
    - Soll in Zukunft anders behandelt werden
  - Holzstäube, chemische Noxen
  - UV-Strahlung

} EBV

## Histologie:

- i.d.R. Plattenepithelkarzinome aus dem Epithel der Schleimhaut (90%)
  - intermediär strahlenempfindlich
  - Dosis 50-70 Gy
  - Mundhöhle, Pharynx, Larynx, NNH
- Sonderformen
  - Lymphoepitheliales Karzinom,
  - Verruköses Karzinom
  - Mukoepidermales Karzinom
  - Spindelkarzinom
- Adenokarzinome der Speicheldrüsen (10%)

## Therapieprinzipien:

- Interdisziplinär
  - Zentrum mit HNO, MKG, Radioonkologie, Innere Medizin
- Behandlung abhängig von Stadium, Lokalisation und Patientenfaktoren
- Kurativ und palliativ möglich
- Ziel der kurativen Therapie ist Heilung bei möglichst guter Funktion
- Frühe Stadien
  - Komplette Resektion des Tumors
  - Alternativ RT
- Lokoregionär fortgeschrittene Stadien:
  - Komplette Resektion von Tumor und LK
  - Adjuvante Radio(chemo)therapie
  - Primäre Radiochemotherapie
- Fortgeschrittene Stadien
  - Palliativ
  - Supportivtherapie
  - Radiochemotherapie
- Bei großen Tumoren ohne Metastasen ist Heilung jedes zweiten Patienten möglich

## Strahlentherapie:

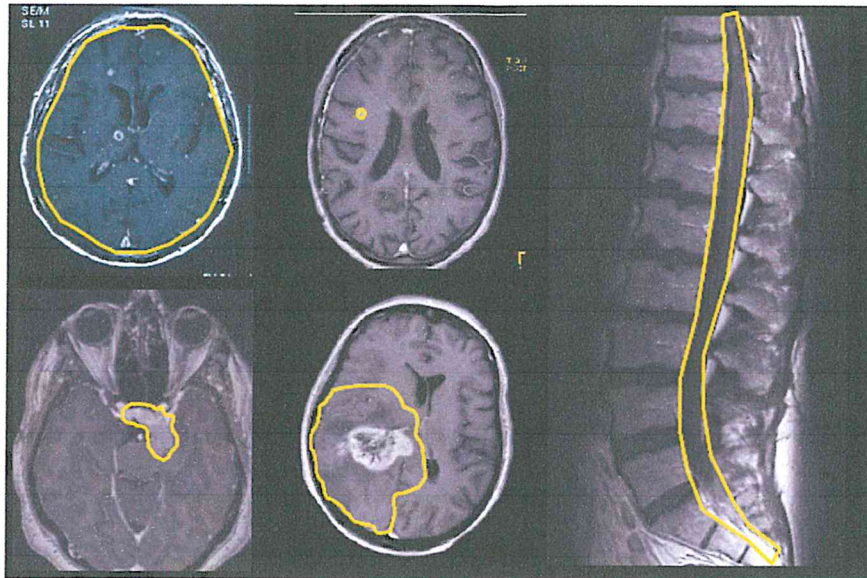
- Indikationen
  - Postoperative (adjuvante) Radio(chemo)therapie  
Erhöhtes Risiko (> 10% Rezidivrate) bei >pT1, >pN0 oder knapper Resektion  
Hohes Risiko bei pT3R1, pT4, >2 LK+, ECE
  - Alleinige RT (+CTX)  
Fortgeschrittene Stadien  
Inoperabilität  
Palliation
  - Primär bei inoperablen Stadien und als alternative zur OP bei frühen Stadien
- Häufig kombiniert mit simultaner Chemotherapie (Cisplatin, 5-FU)
- Therapie
  - Dosis                    70 Gy (makroskopischer Tumor)  
                              56-66 Gy (Risikobereich)  
                              50-54 Gy (adjuvant, LK)
  - Dosis/fx                1,8 – 2,0 Gy
  - Dauer                   6-7 Wochen
  - Chemo                  Cisplatin/5-FU, Mitmycin C/5-FU oder Cetuximab (anti-EGFR Antikörper)
- Notwendige Vorbereitungen:
  - Zahnsanierung
  - Ggf PEG *Magensonde*
  - Planungs CT
- IMRT zur Schonung von Parotis und anderen OAR

#### Bestrahlungsvorbereitung:

- Staginguntersuchung
- Zahnsanierung
  - Osteoradionekrose durch faule Zähne im Gebiss möglich
  - 2 Jahre nach RT ist keine Chirurgie am Kiefer möglich
- Spreader/Zahnschutzschiene/Fluoridierung
  - Zahnschutzschienen zur besseren Lagerung
  - Bei Metall im Mundraum zum Schutz des Zahnfleisches/ der Schleimhaut (hält am Metall entstehende Sekundärelektronen niedriger Energie ab)
  - Gaumenspreizer wenn z.B. nur Zunge bestrahlt werden soll zum Schutz des restlichen Mundraums
- Ernährungssonde
- Maskenanfertigung
- Planungs-CT

#### Toleranzdosis/OAR:

- Mundschleimhaut 80 Gy max. Dosis
  - Kann sonst nicht mehr richtig abheilen
  - Dosislimitierend
- Nerven des Arms
- Knochen im Kieferbereich
  - Gefahr Knorpelnekrose



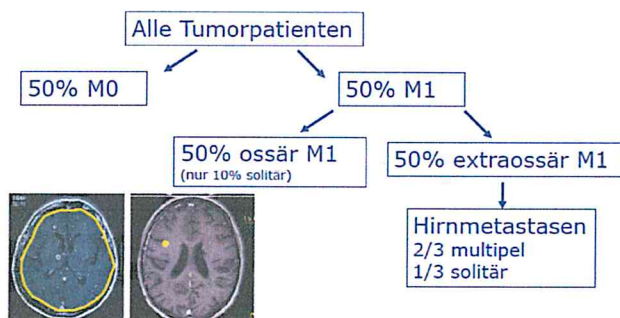
#### Zielvolumina:

- Abhängig vom Tumortyp
- Ganzhirn bei multiplen Metastasen
- Metastase lokal
- Meningeom lokal
- Glioblastom mit breitem Sicherheitssaum (2 cm)

#### Hirnmetastasen:

- 25% aller Tumorpapienten entwickeln Hirnmetastasen

#### Hirnmetastasen



- Palliative Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen
- Dosierung
  - ED 2,5 Gy bis 35 Gy → bei besserer Prognose
  - ED 3 Gy bis 30 Gy → Standard
  - ED 4 Gy bis 20 Gy → bei schlechter Prognose
- Ergebnisse
  - Symptomlinderung 50 – 70%
  - Lebensverlängernd (3 – 6 Monate vs 4 Wochen ohne Therapie, 8 Wochen mit Steroiden)
  - Hängt von onkologischer Gesamtsituation ab

## Knochenmetastasen:

- Häufigste Metastasierungsart
- Bei Mamma- und Prostatakarzinom wird explizit nach Knochenmetastasen gesucht
- Dosis
  - 1x 8Gy
  - 5x 4Gy
  - 10x 3Gy (Stabilisierung)
  - Wiederholung möglich
- Ziel
  - Schmerzlinderung
  - Stabilisierung
- Arten
  - Osteoklastische/lytische Metastasen lösen Knochen auf
  - Osteoblastische Metastasen führen zu Veränderung der Knochen
  - Typ abhängig vom Primärtumor
- Stabilisierung
  - Knochen ist langsam wachsendes Gewebe
  - Verkalkung dauert mehrere Wochen/MoATE
  - 3 Monate bis zur Wiederherstellung der Stabilität (mindestens)
  - Bei Knochenbruch muss zunächst Stabilität durch Schrauben wiederhergestellt werden
  - Abheilen der Narbe abwarten
- Sonderfall Wirbelsäule
  - Komplikation ist maligne spinale Kompression
  - Metastase wächst aus Knochen heraus und drückt auf Rückenmark  
ODER Wirbelkörper bricht und Stücke wandern in Richtung Rückenmark
  - Starke Schmerzen bis hin zum Querschnitt
  - Notfallbestrahlung bei drohendem Querschnitt
  - Schwere Komplikation
  - Vollständiger Querschnitt eigentlich nicht reversibel (Behandlung innerhalb von 24h – spätestens 48h – notwendig)
  - Patienten, bei denen Querschnitt verhindert werden soll, benötigen kLiniken mit Orthopädie, Chirurgie und Strahlentherapie
  - Therapie
    - Hochdosiert Gabe von Kortison
    - Bildgebung (MRT)
    - Eventuell OP
    - Strahlentherapie z.T. auch wenn keine histologische Sicherung vorliegt

- Toxizität Radiochemotherapie ist gering
  - Bei 10% der Patienten Abbruch der Chemo wegen Knochenmarktoxizität oder Lebertoxizität
- OAR:
  - Chiasma
  - Sehnerv
  - Hirnstamm
  - Max. Dosis unter 54 Gy

#### Meningeom:

- Sehr selten, 1-2 Patienten pro Jahr mit Optikusscheidenmeningeom (meningeale Absiedelungen über Sinus cavernosus bis nahe des Hirnstammes)
- Dosierung
  - 5fx/Woche
  - ED 1,8 Gy bis 54 Gy (ONSM)
  - ED 2 Gy bis 60 Gy (Grad II/III)
- IMRT (fraktioniert 54 Gy)
  - Höhere Toleranz bei „höherer“ Tumordosis
  - Sichere Erfassung
- Ziel RT:
  - NICHT Absterben (<-> maligne Tumore)
  - Wachstumsstop durch Bestrahlung

#### Medulloblastom:

- Tumor im Hirnwasser
- Bestrahlung des gesamten Liquors notwendig
  - Neuroachsenbestrahlung
  - Früher sehr kompliziert wegen Strahldivergenz
  - Heute mit IMRT (automatische Verwischung der Feldanschlüsse)
- Kurative Behandlung möglich
- Dosierung
  - 5-10 fx/Woche
  - ED 1 – 1,8 Gy bis 24 – 35 Gy (Neuroachse)
  - ED 1 – 1,8 Gy bis 54 – 68 Gy (Tumorregion)

Symptome:

- Bei Metastasen **untere Einflusstauung** möglich, da Tumor (Lymph-) und Blutgefäße abdrückt

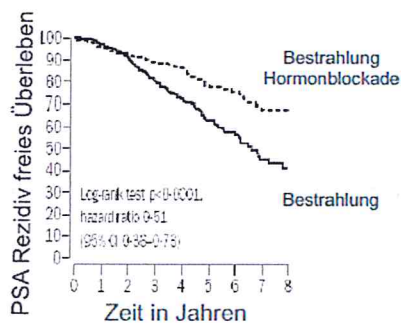
Therapieoptionen:

- **Konkurrierende Therapieoptionen**
- Interdisziplinäre Therapieplanung (Absprache bei Tumorkonferenz)
- **Active Surveillance**
  - Aktuell keine Behandlung
  - Überwachung des Patienten
  - Bei lokal begrenztem Prostata-Ca
  - **Gleason Score 1-6**
  - **T1**
  - **PSA < 10 ng/ml**
  - Tumorbefall in 2 Stanzen oder weniger (50% Befall je Stanze)
- **OP**
- **Strahlentherapie**
- Systemische Therapie
  - Chemotherapie
  - Hormontherapie (palliativ, wenn alleinige Maßnahme)
  - Immuntherapie (in Deutschland nicht zugelassen)
- **Watchful Waiting**
  - Palliativ
  - Keine Therapie, außer wenn Symptome auftreten

| <b>Niedriges Risiko</b><br>(PSA<10 und GS≤6 und bis T2a)                     | <b>Intermediäres Risiko</b><br>(PSA10-20, GS=7, T2b)                                | <b>Hohes Risiko</b><br>(mehrere IR-Faktoren, ≥T2c, PSA>20)                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Radiotherapie der Prostata</b>                                            | Radiotherapie der Prostata<br><b>mit Samenblasenbasis<br/>+ Kurzzeit-Hormongabe</b> | Radiotherapie der Prostata<br><b>mit Samenblasen/-basis<br/>+/-Lymphabfluss<br/>+ Langzeit-Hormongabe</b> |
| Seeds (Brachytherapie)                                                       |                                                                                     |                                                                                                           |
| Operation                                                                    | Operation                                                                           | (Operation)                                                                                               |
| Aktive Überwachung bei<br>Tumor in ≤2 Stanzen und<br>≤50% Tumoranteil/Stanze |                                                                                     |                                                                                                           |

## Ergebnisse:

- Nach OP muss PSA unter Nachweisgrenze sinken
- Nach RT sinkt PSA-Wert langsam ab
  - Niedrigster Wert nach ca. 12 Monaten (= NADIR)
- Rezidiv
  - Nach OP: PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml (2x verifiziert)
  - Nach RT: PSA-Anstieg von NADIR um über 2 ng/ml
- Low risk:
  - >90% Heilung/ 10 a
  - Gute Heilungschancen (rezidivfreies Überleben)
- High risk
  - 75% PSA-Kontrolle/10a mit 4 Monaten Hormontherapie und RT bis 66 Gy
  - 90% PSA-Kontrolle/10a bei hoher Dosis plus Kurzzeithormontherapie
- Bei low und intermediate risk kein Unterschied bei Wirksamkeit der Behandlung zwischen OP und RT
- Bei high risk Patienten OP nicht unbedingt sinnvoll



**Androgenblockade für 2-3 Jahre**  
RT+hormonablativ Therapie vs. RT allein,  
mit 70 Gy Gesamtdosis (*Bolla et al.*):

5-J.-Gesamtüberleben: 78% vs. 62%  
**5-J.-PSA-Kontrolle:** 76% vs. 45%

- Durch IGRT (technischer Fortschritt) bessere Ergebnisse

## Risikoorgane:

- Blase und Rektum
- Dosislimitierend

## Nebenwirkungen:

- **Akute NW:**
  - Entzündung Enddarm (Proktitis), Harnblase (Zystitis)
  - Häufiges Wasserlassen
- **Späte NW:**
  - Harninkontinenz (sehr selten, 0-1%, bei OP 30%)
  - Rektale Blutungen (1-3%)
  - Sehr selten Fibrosen/Stenosen
  - Impotenz durch RT tritt schleichen auf und ist gut behandelbar (altersabhängig)
- Mit IMRT kaum noch höhergradige NW

# Gynäkologische Tumore

## Brachytherapie

- Vorteile:
  - Hohe Dosis direkt im ZV
  - Steiler Dosisgradient
- Nachteile:
  - Invasiver Eingriff
  - Großer Aufwand
  - Nur in bestimmten Situationen anwendbar
  - Logistik (Organisation/ Tausch Quelle)
  - Expertise
  - Nicht anwendbar bei sehr großen Tumoren (Dosisheterogenität)
  - Mikroskopische Tumorausbreitung (LK werden z.B. nicht erreicht)

## Endometrium-Ca

### Häufigkeit

- Gebärmutterkörperkarzinom ist 4. häufigste Krebserkrankung (5,1%)
- Platz 11 bei Sterbefällen (2,4%)
- Häufigstes gyn. Malignom
- 20-25 Ca/ 100.000 Einwohner
- Altersgipfel bei 70-80 Jahre
- Bei Diagnosestellung 80% frühe Stadien

### Symptome:

- Postmenopausale Blutung (meist Erstsymptom)

### Diagnostik:

- Abrasio der Gebärmutter → Feststellung von Tumorzellen
- Sonographie/Hysteroskopie
- CT/MRT

### Pathologie:

- Adenokarzinom
- Ausbreitungsmuster
  - Lokal: Blasen-/Rektuminfiltration
  - LK zunächst pelvin, dann paraaortal
  - M1 Lunge → Leber → Skelett → Hirn

### Prognosefaktoren (negativ):

- Histologie (klarzellig, serös, G3)
- Tumorgroße (>50%, myometran Infiltration)
- LK-Befall
- Alter über 60 Jahre

## Zervix-Ca

### Häufigkeit

- Gebärmutterhalskrebs ist 12. häufigste Krebserkrankung
- Platz 16 bei Sterbefällen (1,6%)
- Inzidenz rückläufig (Papnicolaou ab 20 LJ, Impfung ...)
  - Impfung gegen HPV vor sexueller Aktivität
- Häufig in Entwicklungsrisiko

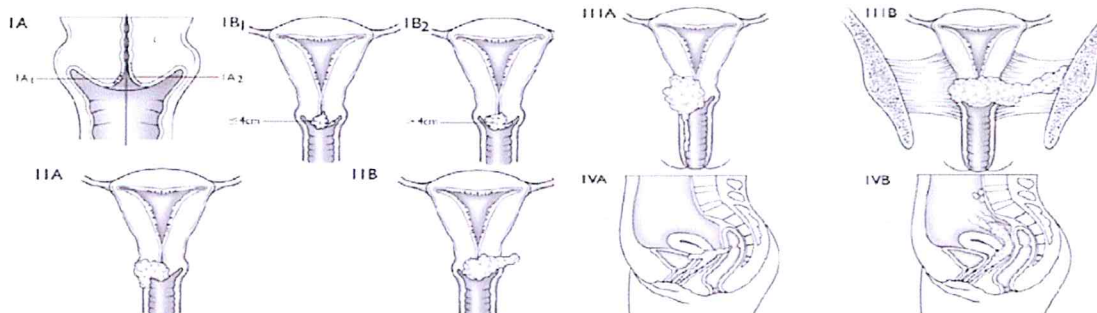
### Symptome:

- Blutung
- Fatigue
- Anämie
- Schmerzen

### Pathologie:

- LK-Befall pelvin/paraaortal
  - Ib 15%/5%
  - Iib 30%/20%
  - IIIb 50%/30%
- M1: Lunge → LK → Knochen → Leber
- Häufig Plattenepithelkarzinom

### Staging:



### Ergebnisse:

| FIGO | OP     | RT/RCT |
|------|--------|--------|
| IA   | 95%    | 95%    |
| IB   | 85%    | 80%    |
| IIB  | 60-70% | 55-70% |
| IIIB |        | 45-60% |
| IVA  |        | 15-20% |

### Risikofaktoren:

- Histologie (geringeres Überleben bei AC im Vergleich zu SCC)
- Tumorgröße

|                | Brustkrebs                                                                                                                                    | Darmkrebs (Rektum)                                                                                                                                                                                       | Darmkrebs (Anal)                            | Lungenkrebs                                                                                                                         | Prostata                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Häufigkeit     | Häufigste Krebserkrankung bei Frauen (26%)<br>Häufigste Todesursache                                                                          | Zweithäufigste Erkrankung bei Männern und Frauen<br>Zweithäufigste Todesursache                                                                                                                          | Bei Frauen häufiger als bei Männern         | Dritthäufigste Neuerkrankung bei Männern und Frauen<br>Häufigste Todesursache bei Männern<br>Dritthäufigste Todesursache bei Frauen | Häufigste Tumorerkrankung beim Mann<br>Altersgipfel im 70. LJ<br>40% der Männer<br>Bei 10% manifest    |
| Risikofaktoren | Mamma-Ca bei Verwandten<br>Hormonell (Frühe Menarche, späte Menopause, ...)<br>Strahlenbelastung                                              | Alter<br>Verwandtschaft 1. Grad<br>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen<br>Familiäre adenomatöse Polyposis<br>Nicht polypöses kolorektales Krebsyndrom<br>Übergewicht<br>Bewegungsmangel<br>Ernährung | Virusassoziiert (HPV)<br>Sexualgewohnheiten | Rauchen                                                                                                                             | Alter<br>Fettreiche Ernährung<br>Hormone<br>Cadmiumexposition<br>Genetisch BRCA                        |
| Diagnose       | Inspektion<br>Palpation<br>Mammographie<br>Stanzbiopsie<br>Röntgen Thorax<br>Sono Abdomen<br>Skelettszinti                                    | Anamnese<br>Totale Koloskopie<br>Biopsie<br>Enosono/CT/MRT<br>Röntgen Thorax<br>Sono Oberbauch<br>Labor mit CEA                                                                                          |                                             | Anamnese<br>Bronchoskopie<br>PET/CT (Metastasen)<br>Röntgen Thorax<br>Sono Abdomen                                                  | Anamnese<br>Digital rektale Examination<br>Transrektaler US<br>CT/MRT (high risk)<br>Ganzkörper Szinti |
| Symptome       | in frühen Stadium i.d.R. keine im fortgeschrittenen Stadium durch Metastasen<br>Knoten in der Brust<br>Veränderung Brustwarzen/<br>Brustgröße | Blutung<br>Änderung Stuhlgewohnheiten (Obstipation, Diarrhoe)<br>Schmerzen                                                                                                                               |                                             | Periphere Tumore oft asymptomatisch<br>Atelektase<br>→ Entzündung der Lunge<br>Husten<br>Dyspnoe<br>Schmerzen                       |                                                                                                        |
| Histologie     | Invasiv duktal/lobulär<br>Duktal/Lobulär in situ                                                                                              | Adenokarzinome                                                                                                                                                                                           | i.d.R.<br>Plattenepithelkarzinome           | Nicht kleinzellig (NSCLC, Plattenepithel, Adeno-Ca, Mischformen)<br>Kleinzellig                                                     | Adenokarzinom<br>i.A. hormonempfindlich<br>maligne Tumore meist in peripherer Zone                     |

|                  |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Staging          |                                                                                                                                                                                | <p>T1/T2<br/>auf innere Wandschicht begrenzt<br/>T3<br/>Bis zur Außenwand<br/>T4<br/>Befall angrenzender Organe<br/>M1<br/>30% der Patienten</p>                                                     | <p>T1 ≤ 2cm<br/>T2 = 2-5 cm<br/>T3 &gt; 5 cm<br/>T4 Nachbarorgane<br/>N1 Perirektal<br/>N2 Unilateral<br/>N3 Bilateral<br/>M1 selten</p> | <p>T1/T2<br/>Lokal begrenzt<br/>T3/T4<br/>Lokal fortgeschritten<br/>N<br/>Nodal positiv</p>                                                                                                                                                                                      |
| Prognosefaktoren | <p>Tumorgroße<br/>Axillärer LK Befall<br/>Abstand zum Resektionsrand<br/>Hormonrezeptorstatus<br/>Differenzierung<br/>Lymph- und Gefäßeinbrüche</p>                            |                                                                                                                                                                                                      | <p>Ausbreitung/Staging<br/>Histologischer Typ</p>                                                                                        | <p>Risikofaktoren nach d'Amico:<br/>Low risk<br/>PSA &lt; 10, Gleason &lt; 6, T2a<br/>Intermediate risk<br/>PSA 10-20, Gleason = 7, T2b<br/>High risk<br/>Mehrere IR Faktoren, T2c, PSA &gt; 20</p>                                                                              |
| Therapie         | <p>70% Brusterhaltende OP<br/>+ Chemo neoadjuvant<br/>+ RT adjuvant<br/>+ endokrine Therapie bei pos. Hormonrezeptor<br/><br/>Selten Mastektomie (z.B. bei großen Tumoren)</p> | <p>Frühes Stadium:<br/>OP<br/><br/>Lokoregionär fortgeschritten:<br/>Neoadjuvant RChT<br/>OP<br/>Adjuvant Chemo<br/><br/>Metastasierend:<br/>Chemo palliativ<br/>In Ausnahmen kurativ multimodal</p> | <p>KEINE OP<br/>Primäre RChT (funktionserhaltend)</p>                                                                                    | <p>Low risk:<br/>RT<br/>ODER Seeds<br/>ODER OP<br/>ODER Active Surveillance<br/><br/>Intermediate risk:<br/>RT Prostata und Samenblasenbasis + Kurzzeit Hormontherapie<br/>ODER OP<br/><br/>High risk<br/>RT Prostata und Samenblasenbasis + Langzeit Hormongabe<br/>ODER OP</p> |

|                     |                                                                              |                                                                            |                                |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                              |                                                                            |                                | <p>Palliativ<br/>→ RT nur bei Symptomen</p> <p>Prophylaktische<br/>Hirnbstrahlung (PCI)<br/>10 x 3Gy<br/>Bei 60% Metastasen</p>                             |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Bestrahlungsplanung | Lagerung mit Armen über Kopf                                                 | CT in Bauchlage mit Bellyboard<br>→ Schonung Dünndarm                      |                                | <p>Lagerung mit Armen über Kopf<br/>4D-CT (langsames CT)<br/>Zur Planung Wahl der Atemlage</p>                                                              | <p>3 Planungs-CTs mit unterschiedlicher Blasenfüllung<br/>Coverage Probability (wahrscheinliche Lage der Prostata)<br/>Jeden Tag CT<br/>In Ausnahmefällen Einsatz von Spacern</p>                                                             |
| Dosierung           | <p>50 Gy<br/>1,8 – 2,0 Gy/fx<br/>5 fx/Woche</p> <p>Boost:<br/>10 – 16 Gy</p> | <p>50,4 Gy<br/>1,8 Gy/fx<br/>5 fx/Woche</p> <p>Simultan Chemo mit 5-FU</p> | <p>50 – 60 Gy<br/>5 FU/MMC</p> | <p>NSCLC:<br/>60-70 Gy<br/>1,8 - 2,0 Gy/fx<br/>5 fx/Woche<br/>Alternativ<br/>CHARTWEL</p> <p>SCLC:<br/>45 – 60 Gy<br/>1,5 – 2,0 Gy/fx<br/>1 oder 2 fx/d</p> | <p>Low risk<br/>78 Gy<br/>2,0 Gy/fx<br/>5 fx/Woche</p> <p>Intermediate risk<br/>78 Gy<br/>2,0 Gy/fx<br/>5 fx/Woche<br/>Hormontherapie</p> <p>High risk<br/>50,4 oder 78 Gy<br/>1,8 – 2 Gy<br/>5 fx/Woche<br/>2-3 Jahre<br/>Hormontherapie</p> |

|              |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                                                                       |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frühe NW     | Radiogene Dermatitis<br>(Erythem oder exsudative<br>Hautreaktion)<br>Hyperpigmentierung<br>Müdigkeit<br>Radiogene Pneumonitis                           | Radiogene Cholitits (→ Diarrhoe)<br>Hämatologische Effekte<br>Dermatologische Effekte<br>Toxische Effekte                                            | Entzündungen Haut                                                                                                     | Erythem,<br>Feuchte Schuppung<br>Ösophagitis<br>Pneumonitis<br>Herz-Rhythmusstörungen | Proktitis<br>Zystitis<br>Häufiges Wasserlassen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Späte NW     | Lymphödem des Arms<br>Fibrosierung der Brust<br>Teleangiektasien<br>Kardiale Schäden<br>Zweitmalignom                                                   | Gastrointestinale Effekte z.B.<br>Obstipation, Diarrhoe<br>Blasenprobleme                                                                            | Nicht richtig<br>funktionierender<br>Schließmuskel (50%)<br>Schmerzhafter Stuhlgang<br>Teleangiektasie<br>→ Blutarmut | Lungenfibrose<br>Dauerhafte<br>Schluckbeschwerden<br>Erhöhtes<br>Herzinfarktrisiko    | Harninkontinenz<br>Rektale Blutungen<br>Fibrosen/Stenosen<br>Impotenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Risikoorgane | Herz ( $D_{\text{mean}} < 3 \text{ Gy}$ )<br>Lunge ( $D_{\text{mean}} < 14 \text{ Gy}$ )<br>Kontralaterale Mamma<br>( $D_{\text{max}} > 1 \text{ Gy}$ ) | Dünndarm<br>Blase<br>Anus                                                                                                                            |                                                                                                                       | Herz<br>Myelom                                                                        | Blase<br>Rektum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ergebnisse   | 5-10% Lokalrezidive nach<br>brusterhaltender OP in 10a<br>Häufig kurativ                                                                                | Selten Lokalrezidive<br>Neoadjuvante RChT besser als<br>adjuvante<br>Gutes Ansprechen auf RChT<br>meist gute Prognose<br>10-20% Remission durch RChT | Erfolgsquote über 70%<br><br>Verbessertes Überleben<br>ohne Rezidiv und NW<br>durch Kombination von RT<br>und CTx     | NSCLC:<br>5-10% zusätzlicher Effekt<br>Langzeitüberleben durch<br>RT+CTx (simultan)   | Low risk:<br>90% Heilung/10a<br><br>High risk:<br>75% PSA-Kontrolle/10a<br>(HT + RT bis 66 Gy)<br>90% PSA-Kontrolle/10a<br>(HT + RT mit hohem D)<br><br>Bei low und intermediate<br>risk kein Unterschied<br>zwischen RT und OP<br><br>Nach OP<br>→ PSA muss unter<br>Nachweisgrenze sinken<br>Nach RT<br>→ PSA sinkt langsam ab<br>bis NADIR (nach ca. 12<br>Monate) |