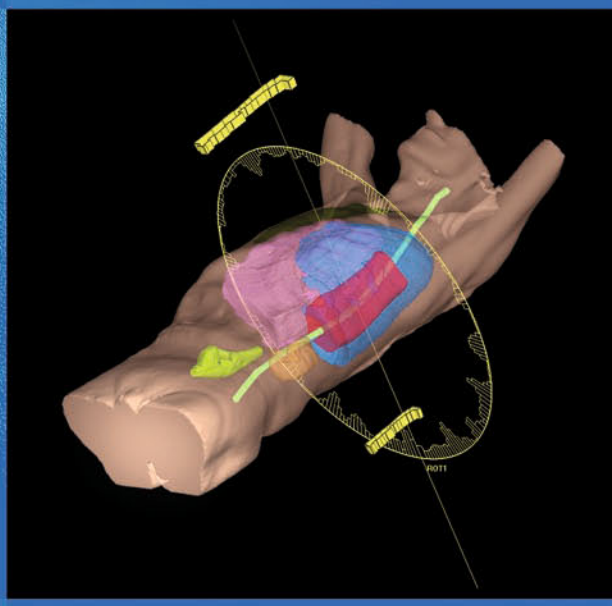
Wannenmacher
Wenz · Debus



Strahlentherapie

2. Auflage

Springer

Strahlentherapie

Michael Wannenmacher
Frederik Wenz
Jürgen Debus
(Hrsg.)

Strahlentherapie

2., überarbeitete Auflage

Mit 313 Abbildungen und 298 Tabellen

Springer

Herausgeber
Prof. Dr. Dr. Michael Wannenmacher
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Frederik Wenz
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

ISBN 978-3-540-88304-3
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0
ISBN 978-3-540-88305-0 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

SpringerMedizin
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Daniel Quinones, Heidelberg
Projektmanagement: Christiane Beisel, Heidelberg
Lektorat: Heike Böhmer-Seutemann, Heidelberg
Projektkoordination: Barbara Karg, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Dr. A. Y. Abou-Madian/UMM
Herstellung: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Liebe Leserin, lieber Leser,

es sind zwar nur sieben Jahre seit der ersten Auflage dieses Lehrbuches vergangen, jedoch hat sich die gesamte Onkologie und vor allem die Radioonkologie in dieser Zeit mit Riesenschritten weiterentwickelt. Neben neuen strahlentherapeutischen Techniken (u. a. IMRT, IGRT, Partikel), einer verbesserten IT Infrastruktur und neuen Kombinationspartnern (z. B. Biologicals, Immuntherapeutika) hat sich auch das Spektrum der Patienten in der Radioonkologie in diesem kurzen Zeitraum verändert. Einerseits werden insgesamt zunehmend ältere Patienten radiotherapeutisch behandelt, andererseits werden aber auch z. B. zunehmend jüngere Frauen mit Lungen- und Kopf-Hals-Tumoren gesehen. Verbesserte operative und medikamentöse Behandlungsverfahren mit reduzierten Rezidivraten hinterfragen teilweise den Stellenwert der Strahlentherapie, wohingegen vor allem die neuen stereotaktischen Bestrahlungstechniken im Körperstammbereich neue Indikationen erschließen lassen. Die Generierung valider klinischer Daten bildet zunehmend die Basis für Therapieentscheidungen im Zeitalter der evidence-based medicine.

Der Veränderungsdruck an die Radioonkologie als Disziplin bleibt auch in Zukunft hoch und nur die kontinuierliche Innovation wird den Status unseres Faches im interdisziplinären Behandlungskontext onkologischer Patienten sichern. Dieses Lehrbuch versucht diesen Entwicklungen Rechnung zu tragen und räumt modernen Verfahren und Techniken einen breiten Raum ein.

Wannenmacher, Wenz, Debus
Heidelberg/Mannheim im Juli 2013

Vorwort

Zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts, während seines Rektorates an der Universität Heidelberg, fasste Vinzenz Czerny den Plan für Krebspatienten eine eigene Heil- und Pflegestätte zu errichten. Gleichzeitig wollte er ein wissenschaftliches Forschungsinstitut gründen, um die verschiedenen Krebsformen »unter einem Dach« besser erforschen zu können.

Im Jahre 1906, vor nahezu genau 100 Jahren, gründete Vincent Czerny das »Samariterhaus«, eine Heil- und Pflegeanstalt für 47 Krebskranke und das interdisziplinäre »Institut für Experimentelle Krebsforschung«, welches aus zwei wissenschaftlichen Abteilungen bestand. Bis zu seinem Tod im Jahr 1916 übernahm er die Leitung dieser visionären Institution, welche den Weg zur heutigen Strahlenklinik und dem Deutschen Krebsforschungszentrum vorzeichnete.

Nicht nur die Heidelberger Czerny-Klinik, sondern das gesamte Fach Strahlentherapie hat in den letzten 100 Jahren eine überaus positive Entwicklung vom palliativen Einsatz der Bestrahlung als Ultima Ratio hin zu einer fest etablierten Säule der Tumortherapie erlebt. Speziell die technologischen Entwicklungen der letzten 30 Jahre – Einführung der Linearbeschleuniger um 1975, der Bestrahlungsplanungs-Computertomographie um 1980 und der Planungs-Magnetresonanztomographie um 1990 – gaben die Möglichkeit die Hochpräzisionsbestrahlung mit stereotaktischen, intensitätsmodulierten und/oder bildgeführten Techniken klinisch einzuführen. Systematische klinische Studien, die Etablierung der kombinierten Radiochemotherapie und die derzeitige Integration neuer biologisch gezielter Substanzen in radioonkologische Therapiekonzepte bilden die Grundlage für die evidenzbasierten Therapiestrategien.

Der Springer-Verlag legte bereits 1976 das erste deutschsprachige, strahlentherapeutische Lehrbuch auf, welchem bis 1996 drei weitere Auflagen, herausgegeben von E. Scherer bzw. H. Sack und E. Scherer, folgten. Mit der Umstellung der Lehrbuchkonzepte für die Medizin im Springer-Verlag wurde es notwendig, ein vollkommen neues Konzept für ein Facharztbuch Strahlentherapie zu erarbeiten.

Das vorliegende Facharztbuch soll neben dem aktuellen Wissen über die klinische Strahlentherapie und Radioonkologie auch die Grundlagen der Medizinischen Physik und der Radiobiologie vermitteln. Nach den allgemeinen und theoretischen Kapiteln werden die einzelnen Organsysteme detailliert abgehandelt und Zukunftsaspekte angedeutet. Große Teile des Buchs wurden von aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern aus der Czerny-Klinik erstellt. Allen Mitautoren danken wir herzlich für den unermüdlichen Einsatz und die kollegiale Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt dem Team vom Springer-Verlag und hier insbesondere Frau Dr. Heilmann, Frau McHugh, Frau Böhle und ihren Mitarbeiterinnen für die unerschöpfliche Motivation sowie Frau Dr. Fleckenstein für die redaktionelle Überarbeitung.

Michael Wannenmacher, Jürgen Debus, Frederik Wenz
Heidelberg, im Mai 2006

Inhaltsverzeichnis

I Teil I: Einführung

1 **Allgemeine Grundlagen** 3
M. Wannenmacher, J. Debus, F. Wenz, J. Bahnsen

2 **Physikalische Grundlagen** 11
G. Hartmann, W. Schlegel

3 **Strahlenbiologische Grundlagen** 47
K.-J. Weber, F. Wenz

4 **Strahlenpathologie** 87
W. Dörr

5 **Onkologische Diagnostik** 99
P. Lukas, R. Sweeney, S. Felber, M. Lell, W. Bautz, T. Frede, A. Nömayr, T. R. Trieb, W. Judmaier

6 **Grundlagen und Technik der Brachytherapie** 125
P. Fritz, S.L. Roth, R. Pötter, F.W. Hensley, K. Muskalla, K.-J. Weber, M. Wannenmacher, H.-N. Macha, J. Dimopoulos

7 **Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie** 177
A. Zabel-du Bois, J. Debus

8 **Ganzkörperbestrahlung** 187
A. G. Niethammer, F. W. Hensley

9 **Intraoperative Radiotherapie** 199
M. Treiber, S. Oertel

10 **Hadronentherapie** 207
D. Schulz-Ertner, J. Debus

11 **Hyperthermie** 225
S. E. Combs

12 **Kombination von Zytostatika mit Strahlentherapie: Radiochemotherapie** 249
D. Gencer, R.-D. Hofheinz

13 **Intensitätsmodulierte Strahlentherapie** 271
C. Thilmann, U. Oelfke, F. Sterzing

14 **Nebenwirkungen** 287
M.H. Seegenschmiedt

15 **Biometrie** 353
L.R. Pilz, U. Abel, M. Pritsch

II Teil II: Organkapitel

16 **Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane** 373
R. Engenhart-Cabillic, M. W. Groß, M. Henzel, A. Zabel-du Bois, S. Milker-Zabel, D. Rades

17 **Kopf-Hals-Tumoren** 431
D. Thönnessen, H. Hof, R. Krempien, M. W. Münter, M. Bischof, K. K. Herfarth, D. Schulz-Ertner, K. Fleckenstein

18 **Mammakarzinom** 517
H. Hof, U. Freund, W. Harms

19 **Thoraxorgane** 557
S.E. Combs, J. Debus

20 **Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Überganges** 593
J. Boda-Heggemann, D. Bürgy, U. Ronellenfitsch, P. Fritz, F. Lohr

21 **Magenkarzinom** 619
D. Neuhof, F. Wenz

22 **Pankreaskarzinom** 629
M. Treiber, M. J. Eble, R. Krempien

23 **Hepatobiliäre Tumoren und Lebermetastasen** 639
D. Habermehl, T. W. Kraus, K. K. Herfarth

24 **Rektumkarzinom** 663
U. Kraus-Tiefenbacher, C. Rödel

25 **Analkarzinom** 689
F. Lohr, S. Mai

26 **Niere und harnableitende Organe, Nebenniere Nierenzellkarzinom und Harnblasenkarzinom** 703
D. Thönnessen, F. Wenz, J. Dunst

27 **Prostatakarzinom** 723
Th. Buhleier, D. Zierhut

28 **Hodentumoren** 745
J. Claßen, M. Bamberg, F. Wenz

29 **Weibliches Becken** 759
J. Bahnsen, G. Hänsgen, W. Harms

30 **Tumoren des lymphatischen Systems** 799
H.T. Eich, J. Kriz, M. Bischof

31 **Weichteilsarkome des Erwachsenenalters** 853
D. Schulz-Ertner

32 **Hauttumoren** 879
W. Haase, K. Reisner, J. Claßen

33 **Knochenmetastasen** 911
M. Treiber, R. Krempien, M. Wannenmacher

34 **Kindliche Tumoren** 923
S. Milker-Zabel

35 **Notfälle in der Radioonkologie** 941
P. Drings, D. Schulz-Ertner

36 **Nichtmaligne Erkrankungen** 959
M. H. Seegenschmiedt

37 **Supportive Therapie** 1045
C. Konrad, D. Kleinböhl, K. van Ackern, M. Keller, I. Weis, R. Verres

38 **Prinzipien der palliativen Therapie** 1063
S. Oertel, M. Bischof

Stichwortverzeichnis 1071

Autorenverzeichnis

Abel, U., Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 305
69120 Heidelberg

van Ackern, K., Prof. Dr. med.
Institut für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Bahnsen; J., Prof. Dr. med.
Klinik für Radioonkologie
Johanniter-Krankenhaus
Wendstr. 31
39576 Stendal

Bamberg, M., Prof. Dr. med.
Klinik für Radioonkologie
Universitätsklinik Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Bautz, W. †, Prof. Dr. med.
Diagnostische Radiologie
Universitätsklinikum Erlangen
Maximiliansplatz 1
91054 Erlangen

Bischof, M., Prof. Dr. med.
Direktor der Klinik für Strahlentherapie
SLK-Kliniken Heilbronn
Am Gesundbrunnen 20-26
74078 Heilbronn

Boda-Heggemann, J,. Dr. med., Dr. rer. nat.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Universität Heidelberg
Teodor-Kutzer-Ufer 1–3
68259 Mannheim

Bürgy, Daniel, Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Buhleier, T., Dr. med.
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Klinikum Hanau
Leimenstr. 20
63450 Hanau

Claßen, J., PD Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische
Onkologie
St. Vincentius Kliniken
Steinhäuserstr. 18
76135 Karlsruhe

Combs, S.E., PD Dr. med.
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Debus, J., Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Dimopoulos, J., Dr. med.
Universitätsklinik für Strahlentherapie und
Strahlenbiologie
Universitätsklinik Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich

Dörr, W. Prof. Dr. med.
Univ.-Klinik für Strahlentherapie & Christian Doppler
Labor
für Medizinische Strahlenforschung für die
Radioonkologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich

Drings, P., Prof. Dr. med. emer.
Abteilung Innere Medizin-Onkologie
Thoraxklinik Heidelberg
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg

Dunst, J., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie
Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Eble, M.J.,Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinik Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Eich, H.T., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie & Radioonkologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweizer-Campus 1 Gebäude 1
48149 Münster

Engenhart-Cabillic, R., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinik Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg

Felber, S.R., Prof. Dr. med.
Stiftungsklinikum Mittelrhein GmbH
Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin
Johnnes-Müller-Str. 7
56068 Koblenz

Fleckenstein, K., Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Frede, T., Dr. med.
4 Green Meadows Lane
Albany, NY 12211
USA

Freund, U., Dr. med.
Radioonkologische Klinik
Klinikum Offenburg
Ebertplatz 12
77654 Offenburg

Fritz, P., Prof. Dr. med.
Klinik für Radio-Onkologie
St. Marienkrankenhaus
Kampenstr. 51
57072 Siegen

Gencer, D., Dr. med.
TagesTherapieZentrum (TTZ)
Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim (ITM)
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, Haus 9
68167 Mannheim

Groß, M.W., PD Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
Schweiz

Haase, W., Dr. med.
Kallmorgenstr. 8b
76229 Karlsruhe

Habermehl, D., Dr. med.
Klinik für Radioonkologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Hänsgen, G., PD Dr. med.
Sonnenblumenweg 16
06198 Salzmünde

Harms, W.; Prof. Dr. med.
Radioonkologie
St. Clara Spital
Kleinriechenstr. 30
4016 Basel
Schweiz

Hartmann, G., Prof. Dr.
Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Hensley, F., Dr. rer. nat.
Abteilung Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Henzel, M., Dr. med
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinik Marburg
Baldingerstr.
35043 Marburg

Herfarth, K., Prof. Dr. med
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Hochhaus, A., Prof. Dr. med.
Universitätsklinikum Jena
Abteilung Hämatologie
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Holger Hof, H., PD Dr. med.
Strahlentherapie Rhein/Pfalz
Stiftstr. 15
67434 Neustadt an der Weinstraße

Hofheinz, R.-D., Prof. Dr. med.
Leiter TagesTherapieZentrum (TTZ)
Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim (ITM)
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, Haus 9
68167 Mannheim

Judmaier, W., Ass. Prof. Dr. med
Univ.-Klinik für Radiodiagnostik
Klin. Abt. für Radiodiagnostik II
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Österreich

Kamprad, F. †, Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universität Leipzig
Stephanstr. 9a
04103 Leipzig

Keller, M., PD Dr. med.
Psychosoziale Nachsorgeeinrichtung
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 155
69120 Heidelberg

Kleinböhl,D., PD Dr. phil.
Institut für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer Ufer 1-3
68167 Mannheim

Konrad, C., Prof. Dr. med.
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin,
Rettungsmedizin und Schmerztherapie
Kantonsspital
6000 Luzern
Schweiz

Kraus, T.W., Prof. Dr. med.
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hol 2-26
60488 Frankfurt a.M.

Kraus-Tiefenbacher, U., PD Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Krempien, R., Prof. Dr. med.
Helios Kliniken GmbH, Klinik für Strahlentherapie
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin-Buch

Kriz, J., Dr. med.
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Ladner, H.A. †, Prof. Dr. med.
Abteilung Gynäkologische Radiologie
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

Lell, M., PD Dr. med.
Radiologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Maximiliansplatz 1
91054 Erlangen

Lohr, F., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer Ufer 1-3
68167 Mannheim

Lukas, P.; Prof. Dr. med.
Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie
Universität Innsbruck
Anichstr. 35
6020 Innsbruck
Österreich

Mai, S., PD Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Mancha, H.N., PD Dr. med.
Abteilung Pneumologie
Lungenklinik Hemer
Theo-Funccius-Str. 1
58675 Hemer

Milker-Zabel, S., Prof. Dr. med.
Abteilung für Strahlentherapie (Radio-Onkologie)
Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Feldstraße 16
54219 Trier

Münter, M.W., Prof. Dr. med.
Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital (KH)
Radioonkologie und Strahlentherapie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Muskalla, K., Dr. rer. nat.
Praxis für Strahlentherapie
Ferrenbergstr. 24
51465 Bergisch Gladbach

Neuhof, D., PD Dr. med.
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Niethammer, A. G., PD Dr. med.
Pfizer Inc.
10646 Science Center Dr
San Diego, CA 92121
USA

Nömayr, A., Dr. med.
Gem. Praxis für Radiologie
Simonsröder Allee 20
84307 Eggenfelden

Susanne Oertel, S., Dr. med.
Strahlentherapie Rhein/Pfalz
Praxis Neustadt
Stiftstrasse 10
67434 Neustadt

Oelfke, U., Prof. Dr. med
The Joint Department of Physics at the ICR/RMH
The Royal Marsden
Downs Road Sutton
Surrey $SM_{25}PT$

Pötter, R., Prof. Dr. med
Universitätsklinik für Strahlentherapie
und Strahlenbiologie
Universitätsklinik Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich

Pilz, L.R., Dipl. Math.
Medizinische Fakultät Mannheim/Dekanat
Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Pritsch, M., Dr. sc. hum.
Abteilung Translationale Immunologie
und NCT Studienzentrale
Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Rades, D., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie
Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 60
23538 Lübeck

Reisner, K., Prof. Dr. med.
Heinrich-Weitz-Str. 37
76228 Karlsruhe

Rödel, C., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Ronellenfitsch, Ulrich, Dr. med.
Chirurgische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
Haus 9
68167 Mannheim

Roth, S., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie
Und Radiologische Onkologie
Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Schlegel, W., Prof. Dr
Abteilung Klinische Physik in der Strahlentherapie
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Schulz-Ertner, D., Prof. Dr. med.
Abt. für Radioonkologie und Strahlentherapie
Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Str. 2
60431 Frankfurt am Main

Seegenschmiedt, H., Prof. Dr. med.
Strahlenzentrum Hamburg
Langenhorn Chaussee 369
22419 Hamburg

Sterzing, F., PD Dr. med.
Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Sweeney, R. A., PD Dr. med.
Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Thilmann, C., PD Dr. med.
Praxis für Strahlentherapie
Marktstr. 104
56564 Neuwied

Thönnessen, D., Dr. med.
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Balger Straße 50
76532 Baden-Baden

Treiber, M., Dr. med.
Radioonkologie
Caritas Klinikum Saarbrücken St. Theresia
Rheinstr. 2
66113 Saarbrücken

Trieb, T., Prof. Dr. med.
Medicent Innsbruck
Innrain 143
6020 Innsbruck
Österreich

Verres, R., Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.
Medizinische Psychologie
Universität Heidelberg
Bergheimer Str. 20
69115 Heidelberg

Wannenmacher, M., Prof. Dr. Dr. med. emer.
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Weber, K. J., Prof. Dr. rer. nat.
Abt. Radioonkologie und Strahlentherapie
Radiologische Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Weis, I., Dipl.-Soz. Päd.
Sozialdienst Radioonkologie,
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Wenz, F., Prof. Dr. med.
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Zabel-du Bois, A., Prof. Dr. med.
Radiologische Klinik
Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Zierhut, D., Prof. Dr. med.
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Klinikum Hanau
Leimenstr. 20
63450 Hanau

Teil I: Einführung

Kapitel 1 **Allgemeine Grundlagen – 3**
M. Wannenmacher, J. Debus, F. Wenz, J. Bahnsen

Kapitel 2 **Physikalische Grundlagen – 11**
G. Hartmann, W. Schlegel

Kapitel 3 **Strahlenbiologische Grundlagen – 47**
K.-J. Weber, F. Wenz

Kapitel 4 **Strahlenpathologie – 87**
W. Dörr

Kapitel 5 **Onkologische Diagnostik – 99**
P. Lukas, R. Sweeney, S. Felber, M. Lell, W. Bautz, T. Frede, A. Nömayr, T. R. Trieb, W. Judmaier

Kapitel 6 **Grundlagen und Technik der Brachytherapie – 125**
P. Fritz, S.L. Roth, R. Pötter, F.W. Hensley, K. Muskalla, K.-J. Weber, M. Wannenmacher, H.-N. Macha, J. Dimopoulos

Kapitel 7 **Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie – 177**
A. Zabel-du Bois, J. Debus

Kapitel 8 **Ganzkörperbestrahlung – 187**
A. G. Niethammer, F. W. Hensley

Kapitel 9 **Intraoperative Radiotherapie – 199**
M. Treiber, S. Oertel

Kapitel 10 **Hadronentherapie – 207**
D. Schulz-Ertner, J. Debus

Kapitel 11 **Hyperthermie – 225**
S. E. Combs

Kapitel 12 **Kombination von Zytostatika mit Strahlentherapie: Radiochemotherapie – 249**
D. Gencer, R.-D. Hofheinz

Kapitel 13 **Intensitätsmodulierte Strahlentherapie – 271**
C. Thilmann, U. Oelfke, F. Sterzing

Kapitel 14 **Nebenwirkungen – 287**
M.H. Seegenschmiedt

Kapitel 15 **Biometrie – 353**
L.R. Pilz, U. Abel, M. Pritsch

Allgemeine Grundlagen

M. Wannenmacher, J. Debus, F. Wenz, J. Bahnsen

1.1 Physikalische und technische Grundlagen – 4

1.2 Strahlenbiologische Grundlagen – 5

1.3 Grundlagen der perkutanen Radiatio und Bestrahlungsplanung – 6

1.4 Grundlagen der Indikationsstellung – 7

1.5 Behandlungsfolgen und Nebenwirkungen – 8

1.6 Anhang: Statistik und evidenzbasierte Medizin (EBM) in der Radioonkologie – 9

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_1, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

1

Überblick

Die Strahlentherapie nimmt im onkologischen Therapiekonzept als lokoregionäre Behandlung eine zentrale Stellung zwischen operativ-chirurgischer und systemisch-medikamentöser Therapie ein: Sie ist wie die Operation eine lokalisierte Behandlungsmethode, bietet aber darüber hinaus die Möglichkeit einer großvolumigen regionären Behandlung mikroskopischer Tumorausläufer oder der Lymphabflusswege und stellt damit einen Übergang zur systemischen Chemotherapie dar.

Belegt wird die Rolle der Strahlentherapie im onkologischen Gesamtkonzept durch epidemiologische Daten: Etwas mehr als die Hälfte der erwachsenen Tumorpatienten können heute definitiv geheilt werden, davon die Hälfte durch alleinige Radiatio oder in Kombination mit einer Strahlentherapie. Für mehr als zwei Drittel aller Patienten mit unheilbarem Krebsleiden kommt noch die palliative Bestrahlung zur Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht. Weiterentwicklungen in der bildgebenden Diagnostik und der Computertechnik haben wesentlich zur Verbesserung der Strahlentherapie beigetragen. Tumorkonforme Bestrahlungstechniken erlauben eine gezielte Dosisbelastung des Tumors bei weitgehender Schonung der umliegenden Normalgewebe. Fortschritte und Erfolge sollten aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Behandlungsergebnisse in der Onkologie für viele Tumorentitäten noch unbefriedigend sind. Dazu kommt die relativ geringe therapeutische Breite, sodass schwere Nebenwirkungen nur durch konsequente interdisziplinäre Zusammenarbeit vermieden werden können.

1.1 Physikalische und technische Grundlagen

Die vielseitigsten Möglichkeiten zur perkutanen Strahlentherapie bieten Linearbeschleuniger, die mittels elektrischer und magnetischer Felder einen Elektronenstrahl hoher kinetischer Energie erzeugen.

Lenkt man den Elektronenstrahl auf eine Schwermetallanode, erhält man eine Bremsstrahlung aus ultraharten Photonen, variierbar mit Elektronenenergien zwischen 4 und 50 MeV, die einen für eine perkutane Strahlentherapie günstigen Tiefendosisverlauf aufweisen. Der primäre Elektronenstrahl kann aber auch durch Folien aufgestreut und direkt zur Therapie verwendet werden. Elektronen haben wegen des steilen Dosisabfalls in der Tiefe für oberflächlich gelegene Tumoren Vorteile. Die therapeutische Reichweite kann mit der Elektronenenergie variiert werden.

Für die Therapie mit exotischen Strahlenarten wie Protonen, Neutronen, schweren Ionen, Heliumkernen und Pionen sind aufwändige Beschleunigeranlagen (Zyklotron, Synchrotron) notwendig. Der hohe Aufwand und die immensen Kosten schließen eine breite therapeutische Verbreitung trotz physikalischer und strahlenbiologischer Vorteile bisher aus. Vorbehalten bleiben diese Strahlenarten speziellen Indikationen mit geringer Inzidenz. Über gute Erfolge wird bei der Behandlung von Aderhautmelanomen, Tumoren der Schädelbasis und Weichteilsarkome berichtet.

Physikalische Grundlage der Strahlentherapie ist die Energieübertragung an biologische Gewebe. Man unterscheidet Partikelstrahlung wie z. B. Elektronen, Protonen, Neutronen oder Ionen von der überwiegend eingesetzten (elektromagnetischen) Photonenstrahlung. Diese kann als Röntgenstrahlung in Röntgenröhren oder Linearbeschleunigern oder als Gamma-Strahlung aus Kernzerfällen erzeugt werden und durch Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt zu Ionisation und Anregung von Atomen oder Molekülen im Gewebe führen. Charakterisiert werden die verschiedenen Strahlenarten durch die Tiefendosiskurven, die graphisch die Höhe der Dosis im Zentralstrahl in Abhängigkeit von der Gewebetiefe bei Verwendung eines einzelnen Bestrahlungsfelds beschreibt. Sie wird relativ zum Maximum normiert und besteht typischerweise aus einem ansteigenden Bereich, einem Plateau und einem für Photonen exponenziell, für Elektronen stärker abfallenden tieferen Anteil. Der ansteigende Kurventeil resultiert aus Sekundärelektronen, die in den oberflächlichen Schichten erzeugt werden, und ist umso ausgeprägter, je energiereicher die Strahlung ist.

Dieser Aufbaueffekt ist von erheblicher klinischer Bedeutung, da er die Schonung der strahlenempfindlichen Haut ermöglicht.

Durch Verwendung ultraharter Photonen können die aus den früheren Jahren bekannten, z. T. schwerwiegenden chronischen Hautveränderungen heute weitgehend vermieden werden.

Radionuklide sind instabile Atomkerne, die über einen spontanen Zerfallsprozess unter Aussendung von Strahlung in einen energieärmeren, stabileren Zustand übergehen. Der radioaktive Zerfall folgt unbeeinflussbar durch physikalische oder chemische Prozesse einem exponenziellen Zeitgesetz. Die Aktivität eines Radionuklids bezeichnet die Anzahl der Zerfälle pro Zeiteinheit. Neben der Gamma-Strahlung können Radionuklide auch Korpuskularstrahlung, α- und β-Bestrahlung, emittieren. α-Strahlen sind emittierte Heliumkerne, β-Strahlen Elektronen.

Das physikalische Maß für die Energieabgabe von Strahlung an Materie ist die Energiedosis, d. h. der Quotient aus absorbierter Strahlungsenergie und Masse des Materials, das diese Energie aufnimmt. Die SI-Einheit der Energiedosis ist Gray (Gy), die der Aktivität Becquerel (Bq).

Verschiedene Strahlenarten können bei gleicher physikalischer Dosis unterschiedliche biologische Wirkungen auslösen. Zur Berücksichtigung dieser Unterschiede wurde die sog. Äquivalenzdosis definiert als Energiedosis multipliziert mit einem Bewertungsfaktor q, der für die jeweilige Strahlung charakteristisch ist. Q ist für Photonen, Elektronen und Protonen gleich 1, für Neutronen liegt er bei 10. Für Pionen, α-Teilchen und schwere Ionen kann er Werte bis zu 8 annehmen. Die SI-Einheit der Äquivalenzdosis (Sv=Sievert) wird vorwiegend im Strahlenschutz verwendet. In der Strahlenbiologie definiert man ähnlich wie q die relative biologische Effektivität (RBE).

1.2 Strahlenbiologische Grundlagen

Die biologische Wirkung ionisierender Strahlung beruht auf direkten oder indirekten Veränderungen an biologisch aktiven Molekülen wie DNA, Enzymen und Membranbestandteilen. Die indirekte Strahlenwirkung beruht auf der Radiolyse von zellulärem Wasser mit Bildung von Hydroxyradikalen, die ihrerseits mit biologisch wichtigen Molekülen chemisch wechselwirken.

Die Folgen sind eine Triggerung entzündlicher Prozesse, die Schädigung des Metabolismus und Mutationen der DNA, die je nach Ausmaß und betroffenem DNA-Abschnitt zum Erliegen der Teilungsfähigkeit mit konsekutivem Zelltod oder zum Verlust der Wachstumskontrolle mit möglicher Tumorentstehung, der Karzinogenese, führen können.

Tipp

Die biologische Wirkung ionisierender Strahlung ist in Gegenwart von Sauerstoff größer als unter hypoxischen oder anoxischen Verhältnissen.

Dieses Phänomen wird als Sauerstoffeffekt bezeichnet, der z. B. bei Verwendung dicht ionisierender Strahlenarten wie Neutronen geringer ausgeprägt ist. Bei einzelnen Tumorentitäten (Weichteilsarkome, fortgeschrittene Speicheldrüsen- und Prostatakarzinome, Schädelbasistumoren) ist eine Verbesserung der Ergebnisse durch die Verwendung dicht ionisierender Strahlung klinisch gezeigt

Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht ein maligner Tumor bereits aus 10^8–10^9 Zellen. Ein Teil ist zu unbegrenzter Proliferation befähigt und wird als Stammzellen oder klonogene Zellen bezeichnet.

Cave

Eine Heilung ist nur durch die Vernichtung sämtlicher Stammzellen zu erreichen, andernfalls kommt es zum Lokalrezidiv oder zu Metastasen.

Die Reduktion der Tumorzellen ist mit stochastischer Gesetzmäßigkeit abhängig von der applizierten Energiedosis.

Dabei ergibt sich eine charakteristische Schulterkurve mit exponenziellem Abfall bei hohen Dosen, wenn das Zellabtöten gegen die Dosis aufgetragen wird. Bei Dosen, bei denen im Mittel nur noch eine Tumorstammzelle überlebt, gilt die Poisson-Statistik, woraus die typischen S-förmigen Verläufe der Tumorkontrollraten resultieren. Aus diesem experimentell gut belegten Modell ergeben sich mehrere praktische Konsequenzen:

- Die zur Heilung eines Tumors erforderliche Dosis richtet sich nicht nach dem Verschwinden oder Nichtverschwinden der makroskopischen Geschwulst eines individuellen Patienten, sondern ausschließlich nach der aus klinischen Studien bekannten lokalen Rezidivrate im Bestrahlungsfeld bei entsprechender Dosis.
- Die zur vollständigen Devitalisierung eines Tumors benötigte Dosis ist von der ursprünglichen Zahl der Tumorzellen und damit vom Tumorvolumen abhängig. Das ist der Grund für die Effektivität einer postoperativen Radiatio auch bei relativ wenig strahlensensiblen Tumoren.
- Aus dem S-förmigen Verlauf der Kontrollraten ergibt sich, dass für höhere Dosen der Nutzen einer zusätzlichen Dosiserhöhung immer geringer wird. Da mit zunehmender Dosis aber auch das Risiko einer Schädigung des gesunden Gewebes zunimmt, und zwar ebenfalls mit einer S-förmigen Dosiseffektkurve, liegt das therapeutisch erreichbare Optimum oft nicht bei 100%-iger Heilung, da sonst ein hohes Risiko einer iatrogenen Schädigung in Kauf genommen werden muss.

Die therapeutische Breite der Strahlentherapie lässt sich wie in der Pharmakologie durch die Dosiseffektkurven der Heilung und der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen veranschaulichen. Sinnvoll ist eine Therapie im Bereich hoher Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei vertretbarem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen.

Tipp

Die therapeutische Breite einer Bestrahlung lässt sich erhöhen, wenn die Dosis fraktioniert verabreicht wird.

Dadurch wird gesundem Gewebe Zeit gelassen, sich durch Regeneration und Reparaturmechanismen zu erholen. Im Tumorgewebe arbeiten diese Mechanismen weniger effektiv, und es kommt zu einer zunehmenden Devitalisierung.

Theoretisch müsste es für jede individuelle klinische Situation einen optimalen Fraktionierungsrhythmus geben. Durchgesetzt in der Routine hat sich aufgrund jahr-

Tab. 1.1 Tumordosen bei verschiedenen Histologien mit unterschiedlicher Strahlensensivität

Histologie	Dosis
Seminom	20–40 Gy
Malignes Lymphom Ewing-Sarkom Retinoblastom	40–50 Gy
Medulloblastom Plattenepithelkarzinom	60 Gy
Adenokarzinom Osteosarkom Chondrosarkom	> 60 Gy

Die Dosen beziehen sich auf die übliche Fraktionierung mit 2 Gy Einzeldosis, 10 Gy pro Woche.

zehntelanger Erfahrung ein Fraktionierungsmodus mit 2 Gy Einzeldosis 5-mal pro Woche, wobei bei ausgewählten Tumorentitäten zunehmend auch höhere Einzeldosen zum Einsatz kommen.

Tumoren verschiedener Histologie sind unterschiedlich strahlenempfindlich. Die bei üblicher Fraktionierung zur Tumorkontrolle erforderlichen Dosen sind in Tab. 1.1 zusammengestellt. Es kann i. Allg. nicht das Ziel der Strahlentherapie sein, anstelle eines Tumors eine großvolumige Nekrose mit entsprechenden Komplikationen zu setzen. Ziel der Strahlentherapie ist vielmehr die Ersetzung des Tumorgewebes durch eine radiogene Narbe des Gefäßbindegewebes.

Die Toleranzgrenze des Gefäßbindegewebes stellt daher auch den zentralen limitierenden Faktor dar. Weitere limitierende Faktoren sind die Toleranzdosen besonders strahlensensibler Organe, die sich im Bereich des Bestrahlungsfelds befinden.

1.3 Grundlagen der perkutanen Radiatio und Bestrahlungsplanung

Wegen des Abfalls der Tiefendosiskurve in größeren Tiefen ist die Anwendung eines einzigen Stehfelds selbst bei Verwendung ultraharter Photonen für tiefgelegene Tumoren nicht geeignet. Man verwendet in solchen Fällen meist mehrere Felder, wodurch eine Summation der Dosis im Tumor und eine Verteilung der Dosis auf der Haut erfolgen (Gegenfelder, 4-Felder-Box-Technik).

Bei Verwendung großvolumiger Gegenfelder zur Bestrahlung des Lymphsystems, der lokoregionären Lymphabflusswege oder einer mikroskopischen Tumorausbreitung werden eine individuelle Feldanpassung und die Schonung strahlensensibler Gewebe durch individuelle Metallblöcke oder Lamellenkollimatoren erreicht. Oberhalb des Zwerchfells erfolgt diese inzwischen historische Bestrahlung über ein sog. Mantelfeld unter Einbeziehung aller supradiaphragmalen Lymphknotengruppen. Unterhalb des Zwerchfells werden mit dem umgekehrten Y die paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten in ein Feld einbezogen.

Die aggressivste Form einer Strahlenbehandlung stellt die Ganzkörperbestrahlung dar. Indiziert ist sie bei der Behandlung von Hämoblastosen und Lymphomen zur Vorbereitung einer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation. Hierfür werden Dosen bis zu 15 Gy appliziert.

Die Bestrahlung der gesamten Kutis stellt die erfolgreichste Lokalbehandlung bei fortgeschrittener Mycosis fungoides dar. Durchgeführt wird sie mit konventioneller Röntgentechnik oder mit Elektronen. Dafür wurden Techniken mit multiplen Feldern oder einer Rotationsbewegung des Patienten ausgearbeitet.

Eine Sonderform der Radiatio stellt die intraoperative Behandlung dar: Nach operativer Freilegung des Situs wird der Tumor mit einer hohen Einzeldosis bestrahlt. Vorteile dieser Technik sind die Applikation einer biologisch hochwirksamen Dosis bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes. Indikationen sind v. a. abdominell und retroperitoneal gelegene Tumoren, bei denen die Strahlentoleranz des Dünndarms ohne Freilegung des Tumors dosislimitierend wäre.

Eine nahezu optimale Dosisverteilung mit extrem steilem Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens wird durch die Kombination der Bewegungsbestrahlung mit einer Bewegung des Patiententischs erreicht. Solche Techniken können zur Radiochirurgie verwendet werden. Mit dem Begriff wird eine hochdosierte stereotaktisch gesteuerte Einzeitbestrahlung bezeichnet. Indikationen zur Radiochirurgie sind zerebrale Angiome und Hirnmetastasen. Weiterhin wird die Radiochirurgie im Sinne einer kleinvolumigen Dosisaufsättigung (Boostbestrahlung) bei primären Hirntumoren oder auch zunehmend im Körperstammbereich eingesetzt. Neue tumorkonforme Bestrahlungstechniken nutzen Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und Weiterentwicklungen von Lagerungs-, Bestrahlungsplanungs- und Bestrahlungstechniken aus. Basierend auf der individuellen Patienten- und Tumorgeometrie, die aus CT- oder MRT-Daten ermittelt wird, erfolgt eine dreidimensionale Anpassung der Dosisverteilung an das eigentliche Zielvolumen, d. h., die Dosis wird im Tumor konzentriert unter weitgehender Schonung der umliegenden Normalgewebe. Hierdurch kann die Dosis im Tumor gesteigert und die Nebenwirkungsrate gesenkt werden.

Aufgabe der Bestrahlungsplanung ist es, mit geeigneten Strahlenarten und Bestrahlungstechniken eine homogene und ausreichend hohe Tumordosis bei bestmöglicher Schonung von gesundem Gewebe zu erzielen. Hierzu wird ein dreidimensionaler Datensatz basierend auf einem bildgebenden Verfahren (meist die CT) erstellt. Schicht für Schicht wird nun das Zielvolumen definiert, das den makroskopisch sichtbaren Tumor inkl. mikroskopischer Ausbreitungszone beinhaltet. Hierzu wird noch ein Sicherheitssaum für Lagerungsungenauigkeit und Organbeweglichkeit addiert. Am Rechner wird nun die Bestrahlungsgeometrie festgelegt und die Dosisverteilung optimiert, um eine möglichst homogene Erfassung des Zielvolumens bei optimaler Schonung der Risikoorgane zu erreichen. Der Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens sollte möglichst steil sein.

Cave
Um iatrogene Schäden zu vermeiden, müssen Dosen, die die jeweiligen Risikoorgane erhalten, unter der entsprechenden Toleranzdosis liegen.

Zur Lokalisation, Festlegung und Dokumentation der Bestrahlungsfelder dient der Therapiesimulator.

Das ist eine Durchleuchtungseinrichtung, mit der die geometrischen Einstellungs- und Bewegungsmöglichkeiten der Bestrahlungsgeräte nachgeahmt werden können. Simulatoraufnahmen sind ein wichtiger Bestandteil der Dokumentation und dienen in der Nachsorge zur Beurteilung der Möglichkeiten einer erneuten Radiatio bei Tumorprogression bzw. -rezidiv. Zunehmend wird der klassische, durchleuchtungsbasierte Simulator durch die virtuelle Simulation am Bestrahlungsplanungs-CT ersetzt.

1.4 Grundlagen der Indikationsstellung

Die Indikation zur Strahlentherapie ist abhängig von Histologie, Lokalisation und Ausbreitung der Erkrankung, von der Belastbarkeit des Patienten (Allgemeinzustand) und von den Möglichkeiten alternativer Behandlungsverfahren wie Operation und Chemotherapie.

Auch wenn eine Heilung bei einem Malignom aufgrund von Metastasen oder ausgedehntem Lokalbefund nicht mehr möglich ist, kann doch die Therapie häufig noch tumorbedingte Symptome verringern oder beseitigen, drohenden Komplikationen vorbeugen und so die Voraussetzungen für eine normale Lebensweise erhalten. Indikationen sind die Entlastung bei tumorbedingten Kompressionssymptomen (Hirndruck, obere Einflussstauung), bei drohender Obstruktion (ableitende Harnwege, Ösophagus, Tracheobronchialsystem, Gallenwege), die Verhinderung pathologischer Frakturen durch Osteolysen und die Schmerzbekämpfung, die v. a. bei ossären Destruktionen die effektivste Methode darstellt.

Die alleinige Radiatio mit kurativer Zielsetzung ist indiziert bei strahlensensiblen, regional begrenzten Tumoren wie malignen Lymphomen, Seminomen (nach Orchiektomie) und Medulloblastomen. Zu erwägen ist die alleinige Strahlentherapie darüber hinaus für Karzinomen der Prostata, des Larynx, der Cervix uteri, und der Haut (Spinaliome, Basaliome), weiterhin bei Inoperabilität oder unvertretbar hohem Risiko einer Operation für Hirntumoren, fortgeschrittenen oder ungünstig lokalisierten Tumoren des HNO-Bereichs, Bronchialkarzinomen und gynäkologischen Karzinomen sowie die Rezidivtumoren, die operativ nicht mehr angegangen werden können.

In Kombination mit chirurgischen Maßnahmen kann die Strahlentherapie entweder präoperativ oder postoperativ erfolgen. Ziele der präoperativen Radiatio sind Tumorverkleinerungen zur Erhöhung der operativen Chancen, dem Ermöglichen eines Organ- oder Funktionserhalts sowie Devitalisierung des Tumors zur Vermeidung von intraoperativer Tumorzellverschleppung und damit zur Verminderung der Rezidiv- und Metastasierungsrate.

Zusammen mit der Chemotherapie spielt die präoperative Bestrahlung eine wichtige Rolle bei Weichteiltumoren vor extremitätenerhaltender Operation und beim Rektum- und Ösophaguskarzinom.

Ziel der postoperativen Radiatio ist die Devitalisierung von makroskopischen oder mikroskopischen Tumorresten, die im Operationsbereich verblieben sind, und von Metastasen in den regionären Lymphabflussbereichen, die von der Operation nicht erfasst wurden. Die postoperative Radiatio ist auch bei relativ strahlenresistenten Weichteilsarkomen oder Speicheldrüsenkarzinomen von Bedeutung, die durch alleinige Radiatio nur in Ausnahmefällen geheilt werden können.

Eine postoperative Bestrahlung ist indiziert, wenn die Resektion eines Malignoms nicht mit adäquatem Sicherheitsabstand (Weichteilsarkom ohne Kompartimentresektion, lokale Exzision oder Quadrantenresektion beim Mammakarzinom, lymphogene Ausbreitung beim Rektumkarzinom) oder nicht im Gesunden erfolgte. Erwiesen ist der Nutzen einer Nachbestrahlung für rezidivfreudige Tumoren wie maligne Gliome, Speicheldrüsenkarzinome, adenoidzystische Karzinome und Nierenkarzinome mit Kapseldurchbruch. Durch Einbeziehung der regionären Lymphabflusswege für Karzinome, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose manifeste Lymphknotenmetastasen vorliegen oder mit einer okkulten regionären Metastasierung gerechnet werden muss (Schilddrüsenkarzinom mit Kapseldurchbruch, Karzinome des HNO-Bereichs), konnte sich ebenfalls ein Nutzen der Nachbestrahlung bestätigen.

Domäne der Chemotherapie sind kleinzellige Bronchialkarzinome, Teratome, fortgeschrittene Stadien von malignen Lymphomen und kindliche Tumoren wie

Neuroblastome, Wilms-Tumoren, Ewing-Sarkome und Rhabdomyosarkome. Hier wird die Strahlentherapie als ergänzende Maßnahme eingesetzt für Bereiche, in denen keine Vollremission durch alleinige Chemotherapie erreicht wird. Da dann Rezidive häufig im Bereich der ursprünglichen Tumormanifestation auftreten, leitet sich die Notwendigkeit einer konsolidierenden Radiatio her, die v. a. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und in den Therapieschemata der pädiatrischen Onkologie eine Rolle spielt.

Die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen ist durch analgetische und antiphlogistische Pharmaka stark eingeschränkt worden.

Sie ist jedoch bei sorgfältiger Indikationsstellung auch heute noch eine nützliche Behandlungsmethode: Die wichtigsten Indikationen sind chronisch degenerative Gelenkerkrankungen, Keloid- und Ossifikationsprophylaxe und progrediente therapieresistente endokrine Orbitopathien.

Weiterhin können benigne Hirntumoren wie arteriovenöse Malformationen, Hypophysenadenome, Akustikusneurinome, Kraniopharyngeome und Meningeome bei Inoperabilität strahlentherapeutisch zu einem hohen Prozentsatz kontrolliert werden.

1.5 Behandlungsfolgen und Nebenwirkungen

Durch die Fraktionierung und den Aufbaueffekt bei ultraharten Photonen konnten die früher sehr häufigen akuten und chronischen Reaktionen von Kutis und Subkutis deutlich reduziert werden, Schonung und Pflege der Haut in den Bestrahlungsfeldern sind aber nach wie vor notwendig.

Die bestrahlten Hautpartien müssen vor direkter Sonneneinwirkung und mechanischer Reizung bewahrt werden. Von Vollbädern ist abzuraten. Ein generelles Verbot der Wasseranwendung besteht jedoch nicht, sofern milde Seifen verwendet und zu hohe Temperaturen vermieden werden.

Tipp

Für die radiogene Dermatitis gilt die Regel: trocken auf trocken, feucht auf feucht.

Das trockene Erythem wird mit austrocknenden, kühlenden Pudern behandelt, bei starker Austrocknung der Haut oder hochgradigen Erythemen sind Salben angebracht.

Epitheliolysen werden mit Spülungen, feuchten Umschlägen, reizlosen Salben oder Öl-in-Wasser-Emulsionen behandelt. Ulzerationen sind von nekrotischem Material zu reinigen und gegen Infektion zu schützen. Ausgedehnte, nichtheilende Ulzera müssen plastisch-chirurgisch angegangen werden.

Mukositiden des Atem- und Verdauungstraktes können durch prophylaktische Medikation mit Spülungen und Lutschtabletten gelindert werden. Bei der Behandlung von Tumoren im HNO-Bereich ist nach Möglichkeit eine Xerostomie, die für den Patienten sehr quälend ist und zu Geschmacksverlust, Schleimhautschäden und verstärkter Kariesbildung führt, zu vermeiden. Die beste Prophylaxe gegen Osteoradionekrosen des Kiefers ist eine gründliche Zahnsanierung vor Einleitung der Bestrahlung.

Armlymphödeme nach postoperativer axillärer Strahlentherapie des Mammakarzinoms sind Kombinationsschäden durch operative Veränderungen und Radiatio. An der betroffenen Extremität ist auf Infektionsprophylaxe zu achten, insbesondere dürfen keine Infusionen angelegt werden. Eine Verbesserung des Zustands kann häufig durch Massagen zur Lymphdrainage erreicht werden.

Strahlenfolgen im Bereich der Lungen und der Nieren, die mit Pneumonitiden und Fibrose bzw. Nephritiden und Schrumpfnieren einhergehen, müssen durch sorgfältige physikalische Bestrahlungsplanung soweit wie möglich vermieden werden. Darmreaktionen finden sich v. a. bei vorbestehender Fixierung von Darmschlingen durch Verwachsungen. Akute Enteritiden klingen meist innerhalb weniger Wochen ab, schwerwiegende Komplikationen, die eine Operation notwendig machen, sind Strikturen und Stenosen, Perforationen und Fisteln. Bei Einbeziehung der Harnblase in das Bestrahlungsfeld kann es zu Zystitiden mit Dysurien, Pollakisurien und Tenesmen kommen, die am meisten gefürchtete Komplikation ist die Entwicklung einer Schrumpfblase, das Risiko wird vermindert durch Infektionsprophylaxe.

Eine Einschränkung des hämopoetischen Systems durch Strahlentherapie tritt v. a. bei Kombinationen mit Zytostatika auf. Kontraindiziert ist eine Fortsetzung der Radiatio bei Leukopenien unterhalb von 2000 und Thrombozytopenien unterhalb von 50.000 pro µl.

Die Rate von Sekundärtumoren liegt bei der Großfeldbestrahlung nach alleiniger Radiatio bei bis zu 3 % und betrifft überwiegend akute myeloische Leukämien mit Latenzzeiten von 5–10 Jahren, steigt aber bei Kombination mit Zytostatika, v. a. mit alkylierenden Pharmaka, erheblich an. Eine Überbehandlung durch kombinierte Radiochemotherapie muss daher bei den Systemerkrankungen unbedingt vermieden werden. Die Problematik des genetischen Risikos nach Strahlentherapie betrifft v. a. Patienten mit kindlichen Tumoren, Hodenkarzinomen und malignen Lymphomen. Trotz umfangreicher experimenteller und klinischer Studien sind hier noch viele Fragen offen. Als gesichert kann gelten, dass auch nach großvolumiger

Strahlentherapie in der ersten Folgegeneration keine signifikant erhöhte Fehlbildungsrate nachzuweisen ist.

Eine generelle Empfehlung an behandelte Patienten, auf Kinder zu verzichten, ist daher nach den bisher verfügbaren Daten und nach der klinischen Erfahrung nicht gerechtfertigt.

1.6 Anhang: Statistik und evidenzbasierte Medizin (EBM) in der Radioonkologie

J. Bahnsen

Wenn der Radioonkologe den Wert einer Behandlungsmethode beurteilen soll, z. B. um einem Patienten zu einer alleinigen Strahlentherapie, einer Operation oder einer Bestrahlung nach einer Operation zu raten, dem Patienten Antwort nach der Frage der Heilungschancen und der Häufigkeit von Behandlungsfolgen zu geben, benötigt er zuverlässige Zahlen. Was aber bedeutet zuverlässig?

Zunächst muss man sich auf Bezeichnungen einigen, die den Grad der Zuverlässigkeit von Aussagen ausdrücken. Die **evidenzbasierte Medizin** hat dafür folgende Skala:

Grad	Wertung	Bedingung
Ia	Am höchsten	Metaanalyse randomisierter Studien
Ib		Randomisierte Studie(n)
IIa		Gut geplante kontrollierte Studie mit quasiexperimentellem Design
IIb		Gut geplante Studie
III		Vergleichende Studien, Korrelationsstudien, Fallstudien
IV	Am geringsten	Expertenkomitees, klinische Erfahrungen von Autoritäten

Eine zentrale Bedeutung zur Gewinnung fundierter Erkenntnisse hat die randomisierte Studie. Nur wenn Patienten rein zufällig einer bestimmten Therapie zugeordnet werden, wird das Therapieergebnis nicht von Störgrößen (Bias) beeinflusst. Wenn z. B. Operation und Strahlentherapie verglichen werden, schneidet fast immer die Strahlentherapie schlechter ab. Zur Operation kommen aber vorwiegend frühe Tumorstadien. Patienten mit verschleppten Tumoren oder gravierenden Begleiterkrankungen sind meistens inoperabel und werden bestrahlt. Eine solche Störgröße heißt in der Statistik ein Bias.

In diesem Buch wird der Grad der Evidenz z .B. durch die Angabe "EBM Ib" gekennzeichnet. EBM Ib ist der zweithöchste Level bei Vorliegen mindestens einer reifen randomisierten Studie. Bemerkenswert ist, dass die Meinung von Experten den geringsten Evidenzlevel darstellt. Historisch waren Dogmen von Autoritäten die wichtigste Quelle langlebiger gravierender Irrtümer!

Bei vielen Aussagen muss ein Zeitraum genannt werden. So kann z. B. eine Überlebensrate nur bewertet werden, wenn gesagt wird, ob die Patienten 1 Jahr oder 5 Jahre überlebt haben. Die Survival-Analyse gehört zu den schwierigen Kapiteln der Statistik und kann nur angerissen werden. Zunächst benötigt die Zeitachse einen Anfang, z. B. Therapiebeginn oder Diagnosestellung. Dann muss das Ereignis definiert werden, das die Beobachtung beendet, z. B. Tod, Rezidiv, Metastase, Zweitumor oder Nebenwirkung. Für Tumorereignisse hat die englische Literatur zahlreiche Abkürzungen hervorgebracht (Tab. 1.2).

Zusätzlich muss festgelegt werden, wann eine Beobachtung eingestellt wird. Letzteres nennt man **zensiert**. Wenn die Therapie z. B. nur 3 Jahre zurückliegt, kann keine Erkenntnis über den Fall nach 5 Jahren gewonnen werden. Im Laufe der Zeit wird die Zahl der nichtzensierten Fälle ohne Ereignis immer kleiner. Der Statistiker rechnet mit dem Rest ("patients at risk") weiter. Dieses Verfahren wurde von Kaplan und Meier entwickelt. Es liefert die charakteristischen sog. Treppenkurven des Überlebens. Ein sehr ähnliches Verfahren ist die aktuarische Berechnung. Diese wird v. a. von den statistischen Landesämtern zur Erstellung von Sterbetafeln benutzt.

Bei Nebenwirkungen ist die aktuarische Betrachtung von besonderem Wert. Wenn z. B. nach 5 Jahren nur noch 10 % der Patienten leben, darf man die Nebenwirkungen nicht auf alle behandelten Patienten beziehen (100 %), sondern muss die zum Zeitpunkt der Nebenwirkungen noch Lebenden nehmen.

Tab. 1.2 Zusammenstellung der wichtigsten Abkürzungen aus der englischen Literatur

Überlebensbezeichnungen (Angabe: %/Jahre)		
OS	»overall survival«	Überleben unabhängig von der Todesursache
DFS	»disease-free survival«	Überleben ohne Rezidiv oder Metastase
FFTF	»freedom from therapy failure«	Ohne Progress unter Therapie
PFS	»progression–free survival«	Überleben ohne Tumorprogress
LRC	»loco-regional control«	Ohne lokoregionales Rezidiv
Überlebenszeitangaben (Angabe: Jahre, Monate)		
TTP	»time to progression«	Metastasenstudie: Tumorprogress
TTF	»time to treatment failure«	Progress unter Therapie
DCB	»duration of clinical benefit«	CR plus PR plus SD
Bezeichnungen des Risikos		
RR	»relative risk«	Relatives Risiko Zahl < 1: geringeres Risiko, Zahl > 1: größeres Risiko
ARR	»absolute risk reduction«	Absolute Risikoreduktion: positive Differenz
ARI	»absolute risk increase«	Absolute Risikozunahme: negative Differenz
RRR	»relative risk reduction«	Relative Risikoreduktion: Prozentangabe
Bezeichnungen für das Tumorverhalten		
PD	»progressive disease«	Tumorprogress
SD	»stable disease«	Unveränderte Tumorgröße
PR	»partial remission«	Rückgang um > 50 %
CR	»complete remission«	Vollständige Rückbildung
Sonstige Angaben		
DCO	»death certificate only«	Bei Krebsinzidenz: nur Totenscheindaten
SAE	»serious adverse event«	Schwere Nebenwirkung

Physikalische Grundlagen

G. Hartmann, W. Schlegel

2.1 Physikalisch-technische Grundlagen der Dosimetrie – 12
2.1.1 Physikalische Grundlagen der Strahlendosis – 12
2.1.2 Dosismessung – 18

2.2 Gerätetechnik der Teletherapie – 35
2.2.1 Einleitung – 35
2.2.2 Isotopenbestrahlungsgeräte – 35
2.2.3 Elektronenbeschleuniger – 36

Literatur – 45

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

2

Überblick

Die Strahlentherapie von Tumoren wird überwiegend lokal bzw. lokoregionär eingesetzt. Dies bedeutet, dass der zu behandelnde Tumor in seiner Ausdehnung noch begrenzt sein sollte.

Ziel ist es, eine möglichst hohe Strahlendosis im Tumor bzw. im Zielvolumen zu verabreichen und gleichzeitig die Dosis im umgebenden Normalgewebe unterhalb der Toleranzschwelle zu halten. Es stehen heute eine Reihe von Bestrahlungstechniken zur Verfügung, um die verordnete Dosis mit einer sehr großen räumlichen Genauigkeit auf ein Zielvolumen zu begrenzen, das zuvor durch den Radioonkologen in seiner räumlichen Ausdehnung festgelegt wurde. Der Ausdruck der Präzisionsstrahlentherapie fasst solche Techniken zusammen.

Zur Planung einer Präzisionsstrahlentherapie müssen die verschiedenen Parameter der angewendeten Bestrahlungstechnik optimiert werden. Wichtig ist, dass sowohl die Konformität und Höhe der Absolutdosis im Zielvolumen als auch die Höhe der Absolutdosis in angrenzenden Risikoorganen als Optimierungskriterium eingehen (Brahme 1984). Der Dosisbegriff spielt hierbei eine zentrale Rolle. Basierend auf einfachen physikalischen Größen ist die Strahlendosis heute sehr klar als Energiedosis definiert; sie ist darüber hinaus auch weitaus genauer messbar als die Dosis vieler anderer Wirkstoffe im Arzneimittelbereich. Diese Genauigkeit ist notwendig, weil das Ergebnis einer Strahlentherapie ganz empfindlich von der Höhe der Strahlendosis im Zielvolumen und im umgebenden Normalgewebe abhängt. Für den Erfolg einer Strahlentherapie ist deshalb die Bestimmung der Absolutdosis und deren räumliche Verteilung von größter Bedeutung. Im Folgenden sind nun die physikalisch-technischen Grundlagen der Dosimetrie speziell für die Strahlentherapie enthalten.

2.1 Physikalisch-technische Grundlagen der Dosimetrie

2.1.1 Physikalische Grundlagen der Strahlendosis

Einfache Definition der Energiedosis

Zweck einer Messgröße ist es, einen möglichst einfachen Zusammenhang zwischen physikalischer Messgröße und einer erwarteten Beobachtung herzustellen.

Beispiel: Als einfachsten Zusammenhang würde man sich einen linearen Zusammenhang zwischen Dosis und Strahlenwirkung wünschen. Dann wäre die Strahlenwirkung direkt proportional zur Dosis:

$$\text{Strahlenwirkung} = \text{Konstante} * \text{Dosis} \qquad (2.1)$$

Die Untersuchungen der Dosisabhängigkeit von Strahleneffekten zeigen jedoch oft einen anderen, nicht so einfachen Zusammenhang.

Strahleneffekte hängen ganz allgemein von der Art der Strahlung und von den Wechselwirkungen zwischen Strahlung und Objekt ab. Dosimetrische Messgrößen könnten daher als Produkt von Strahlenfeldgrößen und Wechselwirkungskoeffizienten definiert werden. Tatsächlich werden dosimetrische Größen oft auf diese Weise berechnet (s. Abschnitt »Mathematischer Zusammenhang zwischen Strahlenfeld und Energiedosis«)

Die Definition der Strahlendosis erfolgte rein messtechnisch, und zwar durch die physikalische Größe der Energiedosis. Sie ist der Quotient aus derjenigen Menge an Strahlenenergie, die in einem betrachteten Medium in einem wohl definierten Volumen absorbiert wird, und der Masse des Mediums in diesem Volumen. Diese Definition wird in folgender Weise als Gleichung formuliert:

$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{absorbierte Energie [J]}}{\text{asse des absorbierenden edi s [g]}} \qquad (2.2)$$

Dabei wird die Energie in der SI-Einheit Joule (abgekürzt: J) und die Masse in der Einheit Kilogramm (abgekürzt: kg) gemessen. Der Quotient aus den Einheiten Joule und Kilogramm erhält den speziellen Namen Gray (abgekürzt: Gy). Oft wird für den präzisen Ausdruck »Energiedosis« in vereinfachender Weise das Wort »Dosis« verwendet.

Diese Definition kann auf jedes beliebige Medium oder auch auf Gewebe angewendet werden. Tatsächlich findet man in der Literatur häufig Begriffe wie Luftdosis, Wasserdosis, Gewebedosis, Hautdosis usw.

Tipp

In der klinischen Strahlendosimetrie und besonders in der Strahlentherapie sollte jedoch nur noch Wasser als Bezugsmedium verwendet werden.

Man spricht dann von Wasser-Energiedosis. Das hat eine Reihe von Vorteilen:

- Wasser ist bezüglich seiner Strahlenschwächung und -absorption sehr gut gewebeäquivalent,
- bei der Dokumentation und Mitteilung einer Dosis wird durch die Festlegung auf die wohl definierte Wasser-Energiedosis jede Mehrdeutigkeit vermieden,
- die Wasserenergiedosis kann bei den für die Metrologie zuständigen Behörden (in Deutschland die Physikalisch-Technische Bundesanstalt) sehr genau gemessen und an Kalibrierdienste weitergegeben werden,
- die absolute Wasser-Energiedosis kann vor Ort mit Hilfe von Ionisationskammern sehr genau bestimmt werden (DIN 6800 Teil 2).

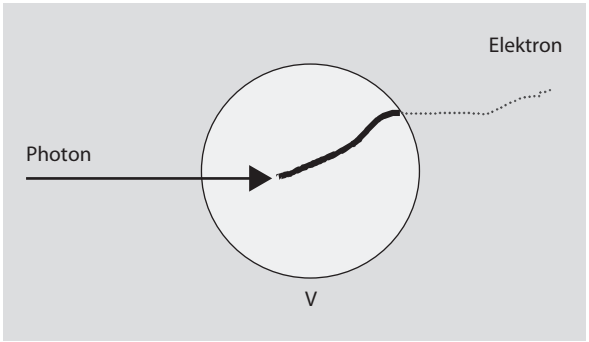


Abb. 2.1 Zur Definition der Energiedosis: Die Energie eines Photons wird innerhalb eines Volumens *V* total absorbiert (Photoeffekt, s. Abschn. »Schwächung«). Dabei wird ein Elektron freigesetzt, das durch Ionisation entlang seiner Bahnspur die ihm übertragene Energie sowohl innerhalb als auch außerhalb von *V* an das Medium überträgt

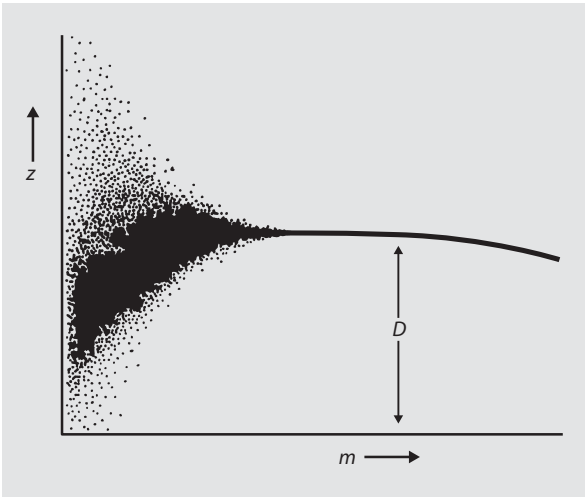


Abb. 2.2 Die Größe $z = \varepsilon/m$ entspricht der einfachen Definition der Energiedosis. In dieser Abbildung sei *z* der Messwert einer Dosimetersonde. Die erhaltenen Messwerte sind in Abhängigkeit der Masse *m* der Sonde dargestellt. Dabei symbolisiert jeder Punkt den Wert, den man bei einer Einzelmessung erhält. Wenn die Masse der Dosimetersonde immer kleiner wird, nimmt die Streuung der Messwerte auf Grund der Stochastik der Energiedeposition im mikroskopischen Bereich zu

Sehr genau heißt, dass die Gesamtunsicherheit auf weniger als 2% reduziert werden kann.

Die Absorption von Energie ist immer auf ein klar abgegrenztes Volumen bezogen. Wenn bei einem bestimmten Energieumwandlungsprozess innerhalb dieses Volumens ein Teil der umgewandelten Energie dieses Volumen wieder verlässt, so darf dieser Teil nicht mitgerechnet werden. Beispiel: In Abb. 2.1 werde in einem betrachteten Volumen *V* die Energie eines hochenergetischen Photons durch ein Wechselwirkungsereignis fast vollständig auf ein Elektron übertragen. Es findet ein Energieumwandlungsprozess statt: Das Elektron übernimmt die Energie des Photons als Bewegungsenergie und ionisiert nun seinerseits andere Atome oder Moleküle entlang seiner Bahnspur. In diesem Beispiel verlässt das Elektron das betrachtete Volumen *V*, das zur Dosisbestimmung herangezogen werden soll. Alle Energieübertragungen des Elektrons, die außerhalb dieses Volumens stattfinden (gestrichelt dargestellt), werden bei der Definition der Energiedosis nicht berücksichtigt.

Stochastische Natur der Energieübertragung

Die tatsächlich übertragene (und damit auch die absorbierte) Energie ist eine stochastische Größe. Damit wird ausgedrückt, dass der Wert der übertragenen Energie bei jedem einzelnen mikroskopischen Übertragungsereignis zufallsbedingten Schwankungen unterliegt. Dies liegt in der Natur der physikalischen Wechselwirkungsprozesse im atomaren Bereich.

In der Summe vieler Ereignisse folgt der Wert der Energieübertragung jedoch einem physikalischen Gesetz und unterliegt somit keiner zufälligen Schwankung. Die stochastische Natur ist also ohne Bedeutung, solange die Energieübertragung auf ein makroskopisches Objekt betrachtet wird. Die Energiedosis von 1 Gy erzeugt beispielsweise in einem Wasserwürfel von 1 cm^3 eine Anzahl von etwa 10^{15} Ionisationen. Bei einer so großen Anzahl ist die über das Objekt gemittelte übertragene Energie unabhängig von zufälligen Variationen in der räumlichen Verteilung innerhalb des Wasserwürfels.

Die Stochastik der Energieübertragung führt jedoch im mikroskopischen Maßstab zu einer ungleichförmigen räumlichen Verteilung der Dosis. Das hat zur Folge, dass beispielsweise bei einer Bestrahlung eines Zellgewebes mit einer Energiedosis von 1 Gy nicht in jedem Zellkern tatsächlich die gleiche lokale Dosis von 1 Gy deponiert wird.

Wenden wir diese Kenntnis auf die Messung einer Dosis mit Hilfe einer Sonde gemäß der oben genannten einfachen Dosisdefinition an. Mit ε sei die tatsächliche, also die zufallsabhängige Energieabsorption in der Sonde bezeichnet, *m* sei die Masse dieser Sonde und *z* der Quotient aus beiden. Damit ist die Energiedosis gemäß der einfachen Definition:

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \tag{2.3}$$

Abb. 2.2 zeigt nun, dass das Ergebnis der Dosisbestimmung *z* in charakteristischer Weise von der Dimension bzw. der Masse der Sonde abhängt. Wenn wir in diesem Beispiel voraussetzen, dass die räumliche Mittelung über ein großes Sondenvolumen auch Bereiche mit kleinerer Dosis umfasst, dann wird der Messwert mit abnehmender Masse zunächst leicht ansteigen (weil die Mittelung zunehmend die kleineren Dosisanteile ausschließt). Um

also in einem Messpunkt, der innerhalb einer inhomogenen Dosisverteilung liegt, den korrekten Wert zu messen, muss die Sonde in ihrer Ausdehnung so verkleinert werden, dass sich die Dosis innerhalb der Sonde nicht mehr verändert. Der Quotient ε/m ist dann unabhängig von m. Setzt man die Verkleinerung jedoch weiter fort, dann wird zunehmend die Stochastik der Energieübertragung das Messergebnis beeinflussen. Als Folge kann dann eine einzelne Messung sehr weit vom Mittelwert entfernt sein: Die Einzelmessung wird zunehmend bedeutungslos.

Exakte Definition der Energiedosis

Die stochastische Natur der Energieübertragung muss bei der Definition der Energiedosis berücksichtigt werden. Die Energiedosis wäre ja ebenfalls eine stochastische Größe, wenn man in der oben genannten einfachen Dosisdefinition für das Bezugsvolumen (genauer: das Volumen der Bezugsmasse) jede beliebige Dimension zulassen würde.

Dies hätte eine Reihe von Nachteilen. Um diese zu vermeiden, ist die Energiedosis D definiert als der Quotient aus dem Mittelwert ε der Strahlenenergie, die in einem betrachteten Medium in einem sehr kleinen Volumen absorbiert wird, und der Masse des Mediums in diesem Volumen. Die Notwendigkeit für ein sehr kleines Volumen ergibt sich aus der Anforderung, die Energiedosis in einem mathematischen Raumpunkt angeben zu können. Die exakte Definition wird mathematisch in folgender Weise ausgedrückt:

$$D = \lim_{m \to 0} \frac{\bar{\varepsilon}}{m} \tag{2.4}$$

Zur Unterscheidung der oben betrachteten, stochastischen Größe $z = \varepsilon/m$ von dieser exakten Definition der Energiedosis wurde für z ein anderer Ausdruck, nämlich die spezifische Energie eingeführt.

Ionisierende Strahlung

Grundsätzlich kann jede Strahlenart als eine Menge von sich bewegenden Teilchen aufgefasst werden. Der Teilchenbegriff bezieht sich dabei auf alle in der Atom- und Kernphysik bekannten Teilchen wie z. B. Elektronen, Positronen, Myonen, Protonen, Neutronen, aber auch auf Photonen, die die Träger der elektromagnetischen Strahlung (γ-Strahlung, Röntgenstrahlung) sind. Photonen bewegen sich mit Lichtgeschwindigkeit, während sich die anderen genannten Teilchen mit geringerer Geschwindigkeit bewegen.

Unter Ionisation versteht man den Prozess, bei dem ein oder mehrere Elektronen durch Kollision von Teilchen mit einem Atom oder mit einem Molekül aus der Atomhülle losgelöst werden. Davon zu unterscheiden ist die Anregung, die lediglich die Anhebung von Elektronen auf höhere Energieniveaus innerhalb der Atomhülle

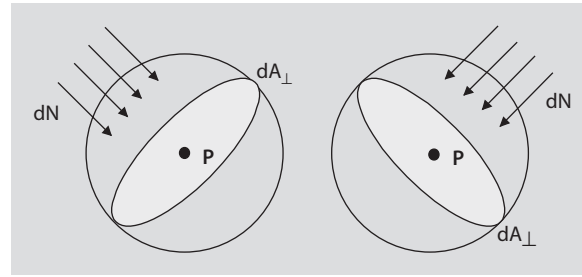


Abb. 2.3 Zur Bestimmung der Teilchenfluenz als Strahlenfeldgröße: *dN* ist die Anzahl der Teilchen, die durch die Messfläche *dA*⊥ hindurchgehen. Dabei ist die Messfläche frei rotierbar um den Messpunkt *p* jeweils senkrecht zur Einfallsrichtung eingestellt. Falls ein nichtparalleles Strahlenbündel vorliegt, muss man sich die kleine Messfläche *dA*⊥ frei rotierend um P so vorstellen, dass sie jeweils senkrecht zur Strahlrichtung jedes einzelnen Teilchens steht

bezeichnet. Die Anregung erfordert i Allg. eine geringere Energie als die Ionisation.

Als direkt ionisierende Strahlung bezeichnet man die Strahlung von geladenen Teilchen (Elektronen, Protonen, Deuteronen, α-Teilchen u a.), die entlang ihrer Bahn durch ein Medium aufgrund ihrer Ladung in vielen Stößen die Atome in unmittelbarer Nachbarschaft ionisieren und anregen. Als indirekt ionisierende Teilchen bezeichnet man die Strahlung von ungeladenen Teilchen (Photonen, Neutronen u. a.). Bei diesen vollzieht sich der Prozess der Ionisierung in zwei Stufen:

- In der ersten Stufe werden zunächst elektrisch geladene Teilchen (sog. Sekundärteilchen) freigesetzt oder erzeugt,
- in der zweiten Stufe ionisieren diese nun die Atome entlang ihrer Bahn in gleicher Weise wie primäre geladene Teilchen.

Zur Beschreibung der ersten Stufe der Energieübertragung bei indirekt ionisierender Strahlung wurde der Dosisbegriff **Kerma *K*** eingeführt. Das Wort ist aus den Anfangsbuchstaben der Worte »kinetic energy released per unit mass« abgeleitet (Roesch et al. 1966). Im Unterschied zur Energiedosis bezeichnet die Kerma die pro Masse umgewandelte Energie:

$$K = \lim_{m \to 0} \frac{\bar{E}_{tr}}{m} \tag{2.5}$$

Strahlungsfelder

Ein Strahlenfeld lässt sich vollständig durch die Anzahl N der in ihm enthaltenen Teilchen mit ihrer räumlichen und zeitlichen Verteilung beschreiben.

Zusätzlich muss die Energie und Richtungsverteilung der Teilchen angegeben werden. Betrachten wir einen Punkt P innerhalb eines Strahlenfeldes (Abb. 2.3). Eine

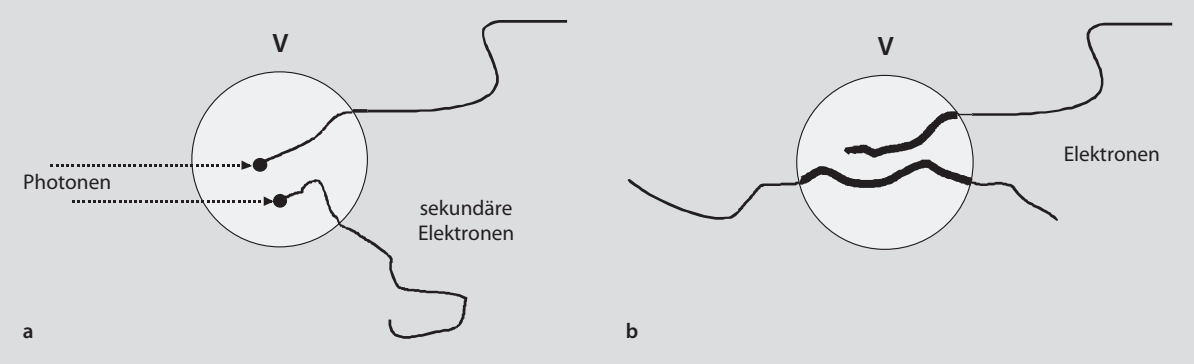


Abb. 2.4 Zur Veranschaulichung des Unterschieds der Begriffe Energieumwandlung und Energieabsorption. **a** In einem betrachteten Volumen *V* wird die Energie hochenergetischer Photonen auf sekundäre Elektronen übertragen. Der Begriff Energieumwandlung bezieht sich auf die gesamte übertragene Energie, unabhängig davon, wie diese Energie weitertransportiert wird. Sie ist gleich der kinetischen Anfangsenergie der freigesetzten Elektronen. **b** In einem betrachteten Volumen *V* wird die Energie von Elektronen durch Ionisation und Anregung auf das Medium übertragen. Der Begriff Energieabsorption bezieht sich auf die gesamte innerhalb des Volumens *V* absorbierte Energie, unabhängig davon, welche Anfangsenergie die Elektronen hatten

einfache bildliche Vorstellung besteht darin, die Anzahl der Teilchen zu zählen, die pro Zeiteinheit durch eine kleine Messfläche $dA_\perp$ um den Aufpunkt P senkrecht zur Strahlrichtung hindurchgehen. Der Quotient aus dN und $dA_\perp$ wird dann als Teilchenfluenz Φ bezeichnet:

$$\Phi = \frac{dN}{dA_\perp} \tag{2.6}$$

Wechselwirkungen zwischen Strahlung und bestrahltem Medium

Wenn ionisierende Strahlung in ein Medium eindringt, wird die Energie der Strahlung über eine Reihe von physikalischen Prozessen umgewandelt, auf das Medium übertragen und schließlich absorbiert. Nachfolgend werden die Wechselwirkungen der beiden wichtigsten Teilchen in der radiologischen Dosimetrie, die der Photonen und der Elektronen, näher beschrieben.

Schon mehrfach wurden bisher die Begriffe **Energieübertragung, Energieumwandlung** und **Energieabsorption** verwendet.

Cave
Die Begriffe Energieübertragung, Energieumwandlung und Energieabsorption dürfen nicht verwechselt werden.

Während der erste Begriff allgemein verwendet wird, wird bei den beiden letzteren in der Dosimetrie eine klar definierte Bedeutung unterlegt. Der Unterschied ist in Abb. 2.4 dargestellt.

Wechselwirkungen zwischen Photonen und bestrahltem Medium

Schwächung

Durchquert ein Photonenstrahlbündel (γ-Strahlung, Röntgenstrahlung) eine Schicht eines Mediums, so wird es geschwächt. Die Schwächung erfolgt aufgrund von Wechselwirkungsprozessen. Die wichtigsten Prozesse werden durch folgende Effekte verursacht:

- den photoelektrischen Effekt (kurz: Photoeffekt),
- den Comptoneffekt und
- den Paarbildungseffekt.

Beim Compton- und beim Paarbildungseffekt entstehen neben sekundären Elektronen auch wieder Photonen. Die Schwächung kann als Verringerung der Anzahl der primären Photonen gedeutet werden. Für monoenergetische Photonen und ein sehr schmales, paralleles Strahlenbündel kann die Schwächung durch eine einfache Formel beschrieben werden:

$$N(z) = N_{z=0} * e^{-\mu * z} \tag{2.7}$$

Dabei ist $N(z)$ die Anzahl der Photonen nach Durchquerung der Schichtdicke z, $N_{z=0}$ die primäre Photonenanzahl und μ der sog. Schwächungskoeffizient des Mediums (Einheit: m^{-1}). Schwächungskoeffizienten sind energieabhängig. Tabellenwerte sind z. B. bei Reich (1990) zu finden.

Energieumwandlung

Die Schwächung ist mit einem Energieumwandlungsprozess verbunden: Nach jeder Wechselwirkung eines Photons (bei dem die Anzahl der primären Photonen sich um eins verringert) wird dessen Energie ganz oder teilweise in kinetische Energie des erzeugten sekundären

Tab. 2.1 Umgewandelte Energie $\bar{E}_{tr}$ und absorbierte Energie $\bar{E}_{en}$ im Verhältnis zur Photonenenergie E sowie der Energiebruchteil g_w, der in Wasser von Sekundärelektronen in Bremsstrahlung umgesetzt wird

Photonenenergie E (MeV)	$\bar{E}_{tr}/E$	$\bar{E}_{en}/E$	g_w
0,01	0,925	0,925	0,00009
0,1	0,148	0,148	0,00021
1,0	0,439	0,438	0,00222
10	0,733	0,707	0,036
100	0,958	0,713	0,256

Elektrons umgewandelt (beim Paarbildungseffekt auch in kinetische Energie des erzeugten Positrons). Ein weiterer Wechselwirkungskoeffizient, der **lineare Energieumwandlungskoeffizient μ_{tr}**, wurde eingeführt, um diese Energie berechnen zu können. Wenn $\bar{E}_{tr}$ diejenige Energie bezeichnet, die im Mittel bei jeder Wechselwirkung eines Photons der Energie E mit einem Atom des Mediums umgewandelt wird, dann ergibt sich der **lineare Energieumwandlungskoeffizient** durch:

$$\mu_{tr} = \mu * \left(\frac{\bar{E}_{tr}}{E} \right) \tag{2.8}$$

Dabei ist μ wieder der Schwächungskoeffizient des Mediums.

Energieabsorption

Die kinetische Energie der erzeugten Sekundärelektronen wird größtenteils längs ihrer Bahn durch das Medium über Ionisation und Anregung der Atome deponiert. Der kleinere Teil wird durch den Bremsstrahlungseffekt (s. Abschnitt »Mathematischer Zusammenhang zwischen Strahlenfeld und Energiedosis«) wieder in Photonenstrahlung (Bremsstrahlung) umgesetzt. Deren Energie wird wegen ihres hohen Durchdringungsvermögens jedoch in größerer Entfernung von der Elektronenbahn absorbiert. Der Bruchteil der Energie, der in Bremsstrahlungsenergie umgesetzt wird, wird gewöhnlich mit g_m (m für Medium) bezeichnet. Dann ist die im Mittel bei jeder Wechselwirkung in der Umgebung des Wechselwirkungsorts absorbierte Energie $\bar{E}_{en}$:

$$\bar{E}_{en} = \bar{E}_{tr} * (1 - g_m) \tag{2.9}$$

Analog zu Gleichung 8 wird der lineare Energieabsorptionskoeffizient μ_{en} definiert:

$$\mu_{en} = \mu * \left(\frac{\bar{E}_{en}}{E} \right) \tag{2.10}$$

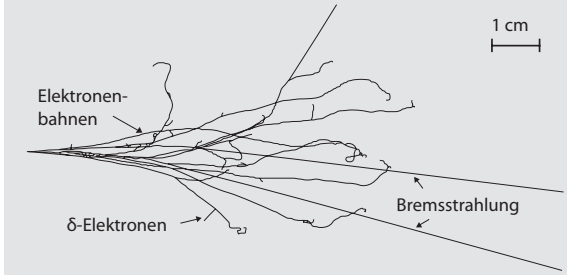


Abb. 2.5 Bahnspuren von 12 MeV Elektronen in Wasser als Ergebnis einer Computersimulation. δ-Elektronen und Bremsstrahlungsphotonen sind zusätzlich dargestellt

Tab. 2.1 zeigt einige typische Werte für die umgewandelte Energie $\bar{E}_{tr}$, die absorbierte Energie $\bar{E}_{en}$ und den Bruchteil g_m. (Werte nach Reich 1990)

Wechselwirkungen zwischen Elektronen und bestrahltem Medium

Beim Durchgang von Elektronen durch ein Medium finden aufgrund der Ladung der Elektronen elektromagnetische Wechselwirkungsprozesse statt, bei denen Energie übertragen wird. Da diese Energie der Bewegungsenergie der Elektronen entnommen wird, bedeutet eine Energieübertragung gleichzeitig das Langsamerwerden oder Abbremsen eines Elektrons.

Zum Energieverlust und damit zu einer Energieübertragung tragen fast ausschließlich die beiden folgenden Reaktionen bei:

- Unelastische Stöße mit den Hüllenelektronen: Das Atom wird ionisiert oder angeregt und es können δ-Elektronen erzeugt werden (Abb. 2.5). Unter δ-Elektronen versteht man solche angestoßene Elektronen, die eine ausreichend hohe Energie übernommen haben, um weitere Ionisationen auslösen zu können. Man muss dabei in Betracht ziehen, dass maximal die Hälfte der Energie von einem primären auf ein sekundäres Elektron übertragen werden kann.

- Erzeugung von Bremsstrahlung (Photonen): Fliegt ein Elektron in geringem Abstand an einem Atomkern oder Hüllenelektron vorbei, so erfährt es kurzzeitig eine starke Radialbeschleunigung; diese beschleunigte Bewegung kann eine Ausstrahlung von Photonen bewirken.

Bremsvermögen

Zur quantitativen Beschreibung des Energieverlustes wurde, wie bei den Photonen, ein Wechselwirkungskoeffizient eingeführt, der als Bremsvermögen S bezeichnet wird. Er gibt den mittleren Energieverlust pro Wegstrecke entlang der Bahn des Elektrons an (Einheit: Joule pro Meter):

$$S = \frac{d\bar{E}}{dx} \tag{2.11}$$

Das Bremsvermögen setzt sich aus dem auf Ionisation und Anregung der Atome bezogenen Stoßbremsvermögen S^{col} und dem auf die Erzeugung von Bremsstrahlung bezogenen Strahlenbremsvermögen S^{rad} zusammen:

$$S = S^{col} + S^{rad} \tag{2.12}$$

Das Bremsvermögen S ist von der Energie des Elektrons und dem Medium abhängig, in dem sich das Elektron bewegt. Tabellenwerte sind bei Reich (1990) zu finden.

Linearer Energietransfer (LET)

Das Bremsvermögen von Elektronen hängt ganz eng mit dem LET-Begriff zusammen. Bei der theoretischen Dosisbestimmung und bei mikroskopischen Betrachtungen der Energieübertragung (z. B. im Größenbereich von biologischen Zellen) interessiert man sich für den Teil des Bremsvermögens, der mit einer lokal begrenzten Energieabsorption verbunden ist. Dazu zählen die Ionisation und die Anregung von Atomen und die Erzeugung von δ-Elektronen mit einer Energie kleiner als ein spezifizierter Wert Δ:

$$\mathrm{LET}_{\Delta} = \left(\frac{d\bar{E}}{dx}\right)_{\Delta} \tag{2.13}$$

Wenn der spezifizierte Wert Δ unendlich groß wird, geht der LET über in das Stoßbremsvermögen S^{col}. Die LET-Verteilungen der Strahlenfluenz bzw. der Strahlendosis sind charakteristisch für eine vorgegebene Strahlenart. Man benutzt LET-Verteilungen daher zur quantitativen Charakterisierung einer Strahlenart. Auch bei der rechnerischen Ermittlung der Äquivalentdosis (s. Strahlenschutz) wird für den erforderlichen Zusammenhang zwischen der Qualität einer Strahlung und dem Qualitätsfaktor im Strahlenschutz der LET-Begriff verwendet.

Mathematischer Zusammenhang zwischen Strahlenfeld und Energiedosis

In Abschnitt »einfache Definition der Energiedosis« wurde bereits darauf hingewiesen, dass dosimetrische Größen durch eine Multiplikation von Strahlenfeldgrößen mit den zugehörigen Wechselwirkungskoeffizienten berechnet werden können. Als Beispiel mögen die Formeln zur Berechnung der Energiedosis D und der Kerma K dienen.

Energiedosis

Da jede Form der Energieabsorption durch ionisierende Strahlung (also der Zähler in der Definition der Energiedosis) letztlich über die Wechselwirkungsprozesse von Elektronen erfolgt, sei es direkt durch primäre Elektronen, sei es durch Sekundärelektronen, die durch Photonen erzeugt werden, sei es durch die δ-Elektronen, ist die Betrachtung des Bremsstrahlungskoeffizienten für die Dosisberechnung ausreichend. In integraler Form lautet die Formel:

$$D_m = \int_0^{E_{\max}} \left(\frac{S^{col}(E)}{p}\right)_m \Phi_E dE \tag{2.14}$$

Dabei ist $S^{col}(E)$ das energieabhängige Stoßbremsvermögen im Medium m mit der Dichte ρ und $\Phi_E dE$ die Elektronenfluenz im Energieintervall E und $E + dE$. Entscheidend ist, dass in der Elektronenfluenz alle beteiligten Elektronen mitgezählt werden müssen, also auch die δ-Elektronen.

Kerma

Kerma ist die im Mittel umgewandelte Energie von Photonen in kinetische Anfangsenergie von Elektronen pro Masse des Bereichs, in dem die Umwandlungsprozesse erfolgen. Zur quantitativen Beschreibung dient der lineare Energieumwandlungskoeffizient μ_{tr}. Analog zur Formel 14 lässt sich nun die Kerma durch das folgende Integral berechnen:

$$K_m = \int_0^{E_{\max}} \left(\frac{\mu_{tr}(E)}{p}\right)_m E * \Phi_E dE \tag{2.15}$$

Dabei ist $\mu_{tr}(E)$ der energieabhängige Energieumwandlungskoeffizient im Medium m mit der Dichte ρ und $\Phi_E dE$ die Photonenfluenz im Energieintervall E und $E + dE$. Auch hier muss sich das Integral über alle beteiligten Photonen erstrecken, also auch über gestreute Photonen, die im Strahlenfeld vorhanden sein könnten.

Umrechnung der Energiedosis in unterschiedlichen Materialien

Häufig kann die Energiedosis direkt nur in dem Material gemessen werden, das durch das Detektormaterial festgelegt ist.

Tab. 2.2 Übersicht über Messverfahren. (Nach Reich 1990)

Strahleneffekt	Messeinrichtung oder Messverfahren	Anwendung in		
		Therapie	Diagnostik	Strahlenschutz
Ionisation in Gasen	Ionisationskammer	1	1	1
	Proportionalzählrohr			1
	Auslösezählrohr	1		1
Ionisation in einem Festkörper	Halbleiter	2		2
	Leitfähigkeitsdetektor	2		2
Szintillation, Lumineszenz	Szintillation			1
	Thermolumineszenz	1	1	1
	Radiophotolumineszenz	2		1
	Lyolumineszenz	2		2
Chemische Effekte	Fotographische Filme	2	1	1
	Chemische Dosimeter	1		
Wärme	Dosiskalorimeter	1		
Sonstige Effekte	Exoelektronen	2		2
	Biologische Effekte			2

Beispielsweise wird mit luftgefüllten Ionisationskammern zunächst die in dem Luftvolumen der Kammer absorbierte Energie gemessen. Als Bezugsmaterial der Energiedosis soll jedoch Wasser verwendet werden. Die oben angeführte Formel zur Berechnung der Dosis mit Hilfe des linearen Stoßbremsvermögens (Formel 14) kann nun auch zur Umrechnung der Luft-Energiedosis in Wasser-Energiedosis herangezogen werden. Bezeichnen wir den Dosisumrechnungsfaktor mit f, so ergibt sich für diesen Fall:

$$\begin{aligned} D_{Wasser} &= f * \int_0^{E_{max}} \left(\frac{S^{col}}{p}E\right) \Phi_E dE \\ &= \int_0^{E_{max}} \left(\frac{S^{col}}{p}E\right)_{Wasser} \Phi_E dE \end{aligned} \tag{2.16}$$

oder

$$f = \frac{\int_0^{E_{max}} \left(\frac{S^{col}(E)}{p}\right)_{Wasser} \Phi_E dE}{\int_0^{E_{max}} \left(\frac{S^{col}(E)}{p}\right)_{Luft} \Phi_E dE} \tag{2.17}$$

Eine etwas einfachere Schreibweise, die jedoch inhaltlich exakt gleich ist, beruht auf der Berechnung von energiegemittelten Wechselwirkungskoeffizienten:

$$\overline{S^{col}} = \frac{\int_0^{E_{max}} \left(\frac{S^{col}(E)}{p}\right)_{Wasser} \Phi_E dE}{\int_0^{E_{max}} \Phi_E dE} \tag{2.18}$$

Damit werden die folgenden, sehr oft verwendeten Formulierungen zur Berechnung des Dosisumwandlungsfaktors f verständlich:

$$f = \frac{\left(\frac{\overline{S^{col}}}{p}\right)_{Wasser}}{\left(\frac{\overline{S^{col}}}{p}\right)_{Luft}} = \left(\frac{\overline{S_{col}}}{p}\right)_{Luft}^{Wasser} \tag{2.19}$$

2.1.2 Dosismessung

Übersicht über Messmethoden

Zur Bestimmung der Energiedosis können eine Reihe von physikalischen oder chemischen Strahleneffekten ausgenutzt werden.

Eine Übersicht über die darauf beruhenden Messverfahren enthält Tab. 2.2. Dieser Tabelle ist auch die Information zu entnehmen, ob es sich bei einem entsprechenden Verfahren um ein häufig verwendetes und empfohlenes Verfahren handelt (1 als Kennzeichnung) oder um ein Verfahren, das nur in bestimmten Fällen vorteilhaft anwendbar ist (2 als Kennzeichnung).

Ein wichtiges Kennzeichen für die Anwendbarkeit eines Messinstruments ist die Energieabhängigkeit des Strahleneffektes, auf dem die Messung beruht. Aus praktischen Gründen wird die Forderung nach energieunabhängigen Messinstrumenten erhoben.

Tipp

Diese Anforderung wird durch luftgefüllte Ionisationskammern über einen weiten Energiebereich (etwa von 0,1 MeV–25 MeV) recht gut erfüllt.

Der Begriff der Sonde als messender Detektor

Zur Bestimmung der Energiedosis in einem Messpunkt innerhalb eines Mediums muss ein geeigneter Detektor an diesen Punkt gebracht werden. In der Regel unterscheidet sich der Detektor hinsichtlich Ordnungszahl und Dichte von dem umgebenden Medium; das Medium selbst kann auch von dem Bezugsmaterial der Energiedosis (in der Strahlentherapie ist das Bezugsmaterial Wasser) verschieden sein. Diese Tatsache hat drei Folgen:

- der Detektor stellt eine lokale Störung des Strahlenfeldes um den Messpunkt herum dar,
- der Detektor liefert eine Anzeige der Energiedosis entsprechend den Wechselwirkungsprozessen in dem Material des Detektors und nicht in dem des umgebenden Mediums, sie muss in die dem Umgebungsmaterial zugeführte Energiedosis umgerechnet werden, und
- die Energiedosis im Medium muss schließlich in die des Bezugsmaterials umgerechnet werden.

Zur theoretischen Behandlung dieser Aufgaben wurde die sog. Hohlraumtheorie entwickelt (Spencer 1955). Der Name rührt daher, dass gasgefüllte »Hohlräume« in der Form von Ionisationskammern als Detektoren in der Dosimetrie eine herausragende Rolle spielten. Im Idealfall stellt ein sehr kleiner, wandloser Hohlraum tatsächlich keine Störung des Strahlenfeldes dar, weder für das der primären Photonen oder Elektronen, noch für das der sekundären Elektronen einschließlich der δ-Elektronen.

Für die Anwendung kleiner Detektoren zur Ermittlung der dem Umgebungsmaterial zugeführten Dosis am Messort hat sich im deutschen Sprachgebrauch die Bezeichnung Sondenmethode eingebürgert. Diese Bezeichnung berücksichtigt eine vom idealen Hohlraum in Form und Material abweichende reale Sonde.

Sondenmethode

Die Sonde im umgebenden Medium soll das Strahlungsfeld möglichst wenig stören (Abb. 2.6). Sie besteht aus dem strahlenempfindlichen Detektor, der ein bestimmtes Volumen einnimmt, und der den Detektor umgebenden Wand.

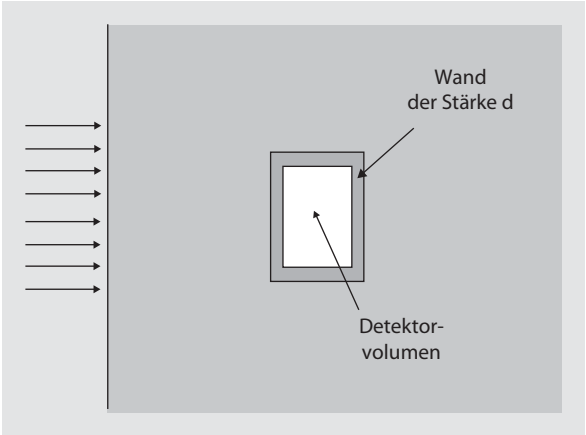


Abb. 2.6 Sonde zur Dosismessung in einem umgebenden Medium

Ziel der Sondenmethode ist, aus der gemessenen Sondendosis zunächst die Energiedosis im umgebenden Medium bei Abwesenheit der Sonde abzuleiten.

Cave
Gegebenenfalls muss diese noch in die entsprechende Wasser-Energiedosis umgerechnet werden.

Die theoretischen Grundlagen der Sondenmethode und ihre Anwendung für real existierende Sonden sind bei Reich (1990) näher beschrieben und haben sich in der Praxis, insbesondere für Ionisationskammern, sehr bewährt.

Sonden zur Absolutbestimmung der Dosis und kalibrierte Sonden

Zur Absolutbestimmung der Dosis mit einer Sonde müssen alle Abweichungen des Messwertes, die aus dem Unterschied zwischen einer real existierenden Sonde und einer idealen Sonde resultieren, durch Korrektionen so weit wie möglich ausgeglichen werden. Korrektionen müssen unter Berücksichtigung der physikalischen Bedingungen der Messung hergeleitet werden.

Die physikalisch-technische Bundesanstalt Braunschweig und Berlin (PTB) hat als metrologisches Staatsinstitut in Deutschland die Aufgabe, die Einheit der Wasser-Energiedosis zu realisieren und zur Verfügung zu stellen. Dazu werden Sonden des oben genannten Typs und geeignete Korrektionen verwendet.

Bei kalibrierten Sonden werden dagegen die erforderlichen Korrektionen durch einen Kalibrierfaktor berücksichtigt. Unter den Bezugsbedingungen der Kalibrierung

zeigen daher solche Sonden direkt die Energiedosis als Produkt des Messwerts M mit dem Kalibrierfaktor N an:

$$D = M * N \tag{2.20}$$

Kalibrierte Ionisationskammern sind die wichtigsten Beispiele von kalibrierten Sonden in der Strahlentherapie. In Deutschland wird deren Kalibrierung in Einheiten der Wasser-Energiedosis ausschließlich im Strahlenfeld der ^{60}Co-γ-Strahlung durchgeführt.

Genauigkeit und Messunsicherheit

Neues Konzept der Unsicherheit

Die Dokumentation eines Messergebnisses muss immer auch von einer Angabe der Qualität des Messergebnisses begleitet sein, damit die Verlässlichkeit des Messwerts erkennbar wird. Ohne eine solche Qualitätsangabe kann ein Messergebnis nicht zweifelsfrei mit anderen Ergebnissen verglichen werden.

Für eine quantitative Charakterisierung der Qualität benötigt man deshalb eine leicht verständliche und allgemein akzeptierte Prozedur. Das »Bureau International des Poids et Mesures« (BIPM) hat für diesen Zweck das international anerkannte Konzept der **Unsicherheit** entwickelt und 1995 eine Anleitung zu deren Bestimmung vorgelegt (ISO 1995).

Dieses noch relativ neue Konzept und der Begriff der Unsicherheit unterscheidet sich in einem wichtigen Punkt klar von dem häufig verwendeten Begriff der **Genauigkeit:** Zwar ist die Bedeutung von Genauigkeit gemäß des »International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology« gut verständlich festgelegt als die Güte der Übereinstimmung zwischen dem gemessenen Wert und dem wahren Wert.

Cave

Dieses Konzept bleibt jedoch rein qualitativ, es gibt keine allgemeine Methode, die Genauigkeit quantitativ anzugeben. Der komplementäre Unsicherheitsbegriff dagegen beinhaltet ein quantitatives Konzept.

Auch ein anderer, häufig in diesem Zusammenhang verwendeter Begriff, nämlich der Begriff des **Fehlers** einer Messung, ist nicht geeignet, die Qualität eines Messergebnisses exakt zu charakterisieren.

Da der Begriff **Fehler** die Abweichung eines Messwerts vom wahren Wert der zu messenden Größe bezeichnet, der wahre Wert einer zu messenden Größe jedoch grundsätzlich nicht exakt bekannt sein kann, kann ein Fehler nur näherungsweise, also niemals exakt angegeben werden.

Cave

Der Fehlerbegriff entstammt einem idealisierten Konzept, das in der Praxis nicht immer anwendbar ist.

Methode der Unsicherheitsbestimmung und Klassifizierung in Typ A und Typ B

Jede Wiederholung einer Messung wird nicht exakt das gleiche Ergebnis liefern, sondern unterschiedliche Werte, die einer Wahrscheinlichkeitsverteilung unterliegen. Der einfache Ansatz zur Bestimmung der Unsicherheit besteht nun darin, den Schätzwert der Standardabweichung dieser Verteilung zu bestimmen.

Hierfür wurde der Ausdruck der **Standardunsicherheit** geprägt.

Zur Ermittlung der Standardunsicherheit unterscheidet man zwei Methoden und dementsprechend zwei Typen von Unsicherheiten:

Bei einer Ermittlung der Unsicherheit nach Typ A werden der Messwert und die ihm beigeordnete Standardunsicherheit durch statistische Analyse einer Reihe unabhängiger Beobachtungen gewonnen. Der Messwert ist durch den arithmetischen Mittelwert der beobachteten Werte gegeben. Die diesem Messwert beigeordnete Standardunsicherheit $s_{Typ\ A}$ ist die empirische Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Ermittlung der Standardunsicherheit nach Typ B $s_{Typ\ B}$ basiert nicht auf einer statistischen Analyse einer Beobachtungsreihe, sondern auf anderen messtechnisch oder wissenschaftlich fundierten Kenntnissen. Sie ist insbesondere für solche Größen erforderlich, die nicht direkt gemessen werden, sondern als zusätzliche Parameter rechnerisch zur Bestimmung der zu messenden Größe eingehen. Kenntnisse über solche Parameter können z. B. herrühren aus:

- Informationen über frühere Messungen dieser Größe,
- Erfahrungen über das Verhalten oder die Eigenschaften relevanter Materialien und Messverfahren,
- Herstellerspezifikationen und
- in der Literatur angegebenen Unsicherheiten für Referenzdaten.

Anhand solcher Kenntnisse wird die Wahrscheinlichkeitsverteilung der entsprechenden Eingangsgröße geschätzt und daraus deren Standardabweichung ermittelt. Oft sind die Wahrscheinlichkeitsverteilungen, die man aus solchen Kenntnissen erhält, relativ einfach – meist liegt einer der in Abb. 2.7 angegebenen Fälle vor. Beide Standardunsicherheiten werden dann gemäß zu einer (einzigen) kombinierten Standardunsicherheit zusammengeführt.

$$S_{kombiniert} = \sqrt{(S_{Typ\ A})^2 + (S_{typ\ B})^2} \tag{2.21}$$

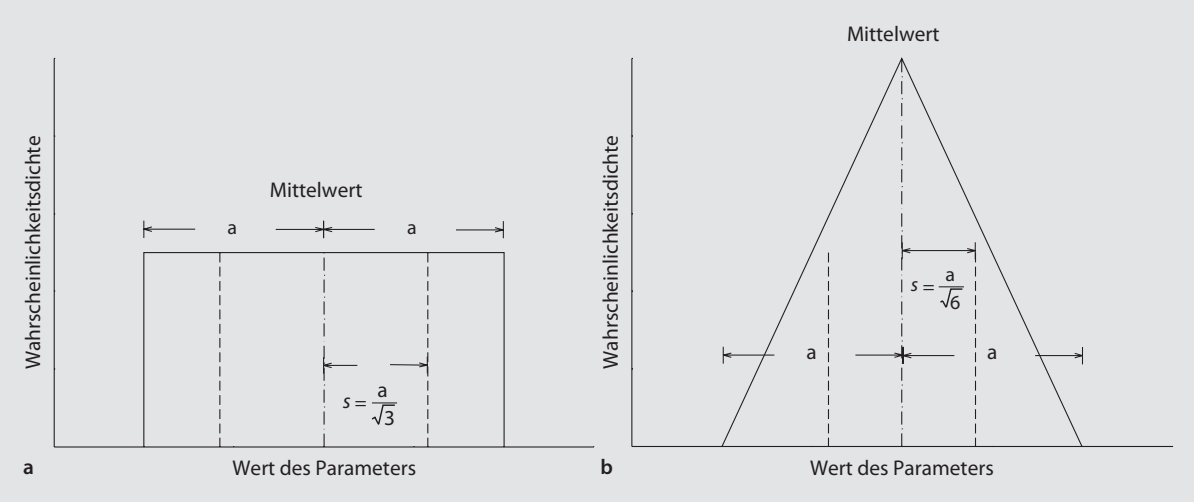


Abb. 2.7 Häufige zugrunde gelegte Wahrscheinlichkeitsverteilungen zur Bestimmung der Standardunsicherheit Typ B. **a** Rechteckverteilung mit dem Wert *a* um den Mittelwert, zugehörige Standardabweichung $s = al\sqrt{3}$. **b** Dreieckverteilung mit dem Wert *a* um den Mittelwert, zugehörige Standardabweichung $s = al\sqrt{6}$

Ein Beispiel für die Bestimmung der Messunsicherheit in der Ionisationskammerdosimetrie von Photonen ist in Abschnitt »Unsicherheitsbilanzierung in der Ionisationskammerdosimetrie« zu finden.

Ionisationskammerdosimetrie

Wie schon mehrfach erwähnt, stellt die Dosimetrie mit Hilfe luftgefüllter Ionisationskammern die wichtigste Methode der Dosisermittlung in der Radiologie und Strahlentherapie dar.

Bei der Ionisationsdosimetrie wird die Ladung der Ionen eines Vorzeichens gemessen, die durch ionisierende Strahlung luftgefüllter Kammervolumen erzeugt wurden (s. Abb. 2.8). Die gebildeten Ionen werden durch ein elektrisches Feld gesammelt, dessen Feldstärke einerseits so groß ist, dass (nahezu) alle Ionen erfasst werden (Sättigung) oder dass ihre Ladung durch Extrapolation auf Sättigung bestimmt werden kann; die Feldstärke ist andererseits so klein, dass Vervielfachung der Ladung durch Gasverstärkung ausgeschlossen ist. Die erzeugte und gesammelte Ladung ist unter diesen Bedingungen proportional zur mittleren Luft-Energiedosis im Messvolumen, zur Größe des Messvolumens und zur Luftdichte. Sie wird mit einem Elektrometer meist direkt in elektrischen Einheiten gemessen, z. B. in Nanocoulomb (nC).

Die wichtigsten Bauarten von Ionisationskammern sind

- zylindrische Kammern und
- Flachkammern.

Abb. 2.8 zeigt einen häufig verwendeten Typ einer zylindrischen Kammer, die sog. Farmer-Kammer. Flachkammern (Abb. 2.8) werden überwiegend zur Dosimetrie von Elektronen verwendet. Spezifische Gesichtspunkte bei ihrem Einsatz sind von Christ et al. (2001) beschrieben worden.

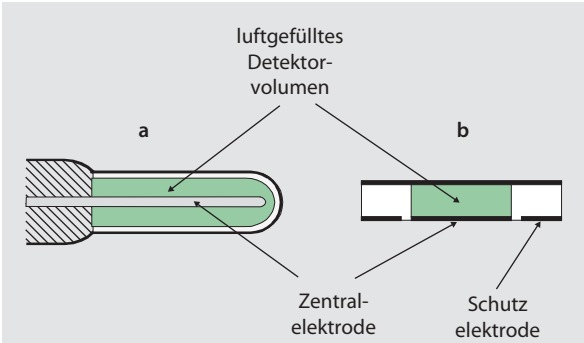


Abb. 2.8 Schematische Darstellung von Ionisationskammern; **a** zylindrische Kammer, **b** Flachkammer. Bei diesem Kammertyp sollte der innere Detektorbereich von einer ringförmigen Schutzelektrode umgeben sein

Die absolute Messung beruht auf der Verwendung von Ionisationskammern, die mit ^{60}Co-γ-Strahlung in einem Wasserphantom zur Anzeige der Wasser-Energiedosis in der Einheit Gray (Gy) kalibriert sind.

$$D_W = N * M \tag{2.22}$$

Dabei ist N der Kalibrierfaktor in Einheiten von Gy/Anzeige und M die Anzeige des Messgeräts. Tab. 2.3 enthält die wichtigsten Bezugsbedingungen der Kalibrierung.

Tab. 2.3 Zusammenstellung der wichtigsten Bezugsbedingungen bei der Kalibrierung von Ionisationskammern in Einheiten der Wasserenergiedosis

Parameter	Bezugsbedingung
Strahlungsqualität	^{60}Co-γ-Strahlung
Umgebungsmaterial	Wasser
Messtiefe des Bezugspunkts	cm
Abstand Quelle – Bezugspunkt	100 cm
Feldgröße in der Bezugstiefe	10 × 10 cm
Temperatur	293,15 K
Druck	101,325 kPa
Feuchte	Relative Feuchte 50 %
Kammerspannung	Wie vom Hersteller empfohlen

Messungen unter Nichtkalibrierbedingungen

Die bei der Bestimmung der Wasser-Energiedosis vorliegenden Messbedingungen weichen in der Regel von den Bezugsbedingungen ab, für die der Kalibrierfaktor ermittelt wurde. Insbesondere möchte man die Energiedosis meist in anderen Strahlenfeldern als im ^{60}Co-Strahlenfeld ermitteln.

Sämtliche Faktoren, die zu einer Abweichung von den Bezugsbedingungen führen, werden Einflussfaktoren genannt. Die Abweichung der Einflussgrößen von ihren Bezugswerten beeinflusst die Anzeige des Dosimeters. Einflussgrößen können als Störgrößen von außen einwirken (z. B. Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Netzspannung), als Geräteeigenschaften aus dem Gerät selbst stammen (Nullpunktwanderung, Alterung der Bauteile, Anlaufzeit usw.), oder als Größen des Strahlungsfeldes, die bei der Ausführung der Messung notwendig sind, in Erscheinung treten (z. B. die Dosisleistung bei der Messung der Dosis, die Strahlungsqualität).

Die Auswirkungen der Abweichung der Einflussgrößen von den Bezugsbedingungen müssen durch geeignet angebrachte Korrektionen berücksichtigt werden. Auch Messungen der Wasser-Energiedosis bei anderen Photonenstrahlungsqualitäten als ^{60}Co-γ-Strahlung und bei Elektronenstrahlung werden durch Anwendung von Korrektionsfaktoren ermöglicht.

Gleichung 21 geht dann über in:

$$D_W = \prod_{i=1}^{m} k_i * N * (M - M_0) \qquad (2.23)$$

Dabei ist

M	Anzeige des Dosimeters
M_0	Nullanzeige des Dosimeters ohne Bestrahlung
N	Kalibrierfaktor für ^{60}Co-γ-Strahlung und
$\Pi\, k_i$	Produkt aller Korrektionsfaktoren

Die wichtigsten Korrektionsfaktoren k_i sind im Einzelnen:

k_Q	Korrektion für den Einfluss der Strahlungsqualität der Photonenstrahlung am Messort
k_E	Korrektion für den Einfluss der Strahlungsqualität der Elektronenstrahlung am Messort
k_ρ	Korrektion für den Einfluss der Luftdichte
k_s	Korrektion für den Einfluss der Rekombinationsverluste
k_p	Korrektion für den Einfluss der Polarität der Kammerspannung
k_T	Korrektion für den Einfluss der Temperatur außer über die Luftdichte
k_r	Korrektion für den Einfluss der unterschiedlichen Positionierung einer zylindrischen Kammer bei der Kalibrierung und bei der Messung

Der Korrektionsfaktor k_r wird nur in der Deutschen Norm DIN 6800–6802 benötigt. Der Korrektionsfaktor k_Q ist nur bei Photonenstrahlung, der Korrektionsfaktor k_E nur bei Elektronenstrahlung anzuwenden.

Praktische Regeln zur Dosisermittlung mit Ionisationskammern

Praktische Regeln zur Ionisationskammerdosimetrie sind in der deutschen Norm DIN 6800–6802 beschrieben (DIN 1997). Diese Norm enthält insbesondere die Korrektionsfaktoren, die zur Ermittlung der Wasser-Energiedosis mit luftgefüllten Ionisationskammern nach dem Sondenverfahren benötigt werden.

Die Norm bezieht sich auf Dosismessungen für die Strahlentherapie mit ^{60}Co-γ-Strahlung und mit Bremsstrahlung bei Erzeugungsspannungen im Bereich von 1 MV–50 MV sowie Elektronenstrahlung mit Energien von 4 MeV–50 MeV.

Eine Alternative zur deutschen Norm ist der internationale »Code of Practice« TRS 398 (IAEA 2000), publiziert von der internationalen Atomenergiebehörde (IAEA) Wien. Der vorgelegte Formalismus stellt einen überaus wichtigen und erfolgreichen Versuch dar, einen systematischen und international einheitlichen Standard zur Kalibrierung von Ionisationskammern in Einheiten der Wasser-Energiedosis und deren Einsatz zur Dosisermittlung in Therapiebestrahlungsfeldern zur Verfügung

zu stellen. Der »Code of Practice« ist anwendbar bei nieder- und mittelenergetischen sowie hochenergetischen Photonenstrahlen, hochenergetischen Elektronen, Protonen und Schwerionen in der Strahlentherapie.

Im Folgenden werden Methoden zur Ermittlung der wichtigsten Korrektionsfaktoren kurz beschrieben. Die Darstellung folgt aus Konsistenzgründen weitgehend dem internationalen »Code of Practice« TRS 398. Die deutsche Norm DIN 6800–6802 wird aus dem gleichen Grund zurzeit überarbeitet.

Korrektionsfaktor k_p für die Luftdichte

Der Korrektionsfaktor k_p für die Luftdichte berücksichtigt bei offenen Ionisationskammern die Einflüsse des Luftdrucks p und der Temperatur T:

$$k_p = \frac{T}{T_0} * \frac{p_0}{p} \tag{2.24}$$

Die Bezugswerte von Luftdruck und Temperatur sind $p_0 = 101{,}325$ kPa und $T_0 = 293{,}15$ K (= 20°C).

Korrektionsfaktor k_s für unvollständige Sättigung

Fast immer tritt ein Verlust an Ionen durch Rekombination ein (»unvollständige Sättigung«). Die gemessene Ladung M muss deshalb mit einem Korrektionsfaktor k_s multipliziert werden, um die tatsächlich erzeugte Ladungsmenge M_s zu erhalten.

Dabei wird zwischen einer Rekombination der erzeugten Ladungsträger längs der Bahn eines geladenen Teilchens (Anfangsrekombination), der Diffusionsrekombination (ein Teil der Ladungsträger gelangt durch Diffusion gegen die Richtung des angelegten elektrischen Feldes zur entgegengesetzten Elektrode) und der Volumenrekombination (entsteht durch Diffusion und elektrostatische Anziehung der im Ionisationsvolumen homogen verteilten Ladungsträger) unterschieden.

Der Sättigungsgrad f einer Ionisationskammer beträgt bezüglich der Anfangsrekombination:

$$f_a = 1 - E_i \frac{d}{U} \tag{2.25}$$

bezüglich der Verluste durch Diffusion:

$$f_d = 1 - \frac{2 *_B \mathrm{T}}{e * U} \tag{2.26}$$

und bezüglich der Volumenrekombination bei kontinuierlicher Strahlung:

$$f_v = 1 - \varphi \frac{D * d^4}{U^2} \tag{2.27}$$

bzw. bei gepulster Strahlung:

$$\begin{aligned} f_v &= 1 - \frac{\mu}{} * \frac{q * d}{U} \\ &= 1 - \frac{\mu}{} * \frac{\rho}{W/e} * \frac{D_a * d}{U} \\ D_a &= q * \frac{W/e}{\rho} \end{aligned} \tag{2.28}$$

Hierbei sind:

U	Kammerspannung
D	Energiedosisleistung in Luft der kontinuierlichen Strahlung
D_a	Energiedosis pro Puls in Luft bei gepulster Strahlung
E_i	Konstante mit der Dimension einer Feldstärke
φ	Konstante abhängig von den Eigenschaften des Kammermaterials
μ	Faktor, der von der Geometrie der Ionisationskammer, von der Beweglichkeit der Ladungsträger und vom Rekombinationskoeffizienten abhängt; ein typischer Wert ist $\mu = 3{,}0210^{10}$ Vm/C
T	Absolute Temperatur der Luft
k_B	Boltzmann-Konstante ($k_B = 1{,}380658 * 10^{-23}$ JK^{-1})
e	Elementarladung ($e = 1{,}602177 * 10^{-19}$ C)
q	Erzeugte Ladungsdichte von Ionen pro Puls eines Vorzeichens
ρ	Luftdichte (ρ = 1,204 kg/m^3, bei 20°C und 1013,25 hPa)
W/e	Ionisierungsenergie für ein Ladungsträgerpaar in Luft ($W/e = 33{,}97$ J/C)
d	Elektrodenabstand einer Flachkammer bzw. ein effektiver Abstand d_{zyl} für Kompaktkammern

Für zylindrische Kammern ist d zu ersetzen durch d_{zyl}

$$d_{zyl} = \sqrt{\frac{a^2 - b^2}{2} * In\left(\frac{a}{b}\right)} \tag{2.29}$$

Für sphärische Kammern gilt

$$d_{sph} = (a - b) * \sqrt{\frac{1}{3} * \left(1 + \frac{a}{b} + \frac{b}{a}\right)} \tag{2.30}$$

Für Fingerhutkammern berechnet sich d durch Wichtung mit den Volumenanteilen des zylindrischen und des (näherungsweise) sphärischen Teils der Ionisationskammer:

$$d_{Fingerhut} = \sqrt{w_1 * d_{zyl}^2 + w_2 * d_{sph}^2} \tag{2.31}$$

2

Dabei ist:

a der Radius der äußeren Elektrode und

b der Radius der inneren Elektrode.

Im Allgemeinen treten alle drei Rekombinationsmechanismen gemeinsam auf, der Sättigungsgrad ist dann das Produkt der Sättigungsgrade aufgrund der einzelnen Mechanismen. Demnach ist der Korrektionsfaktor $k_s = 1/f$ für die insgesamt auftretende Rekombination:

$$k_s = \frac{1}{(f_a * f_d * f_v)} \tag{2.32}$$

Wenn f_a, f_d und f_v sehr nahe bei 1 sind, kann Gleichung 31 näherungsweise überführt werden in

$$k_s = 1 + \frac{E_i * d + 2 * k_B * T/e}{U} + \frac{\beta * D * d}{U^2} \tag{2.33}$$

für kontinuierliche Strahlung und

$$k_s = \frac{1 + \left(E_i * d + \quad * k_B * \quad / \quad + \frac{\mu * d \quad * p}{* \quad /} * D_a\right)}{U} \tag{2.34}$$

für gepulste Strahlung.

Wegen $k_s = M_s/M$ erkennt man, dass der Kehrwert einer gemessenen Ladungsmenge M von $1/U$ bzw. von $1/U^2$ abhängt. Diese Abhängigkeit kann man nun für die sog. Zweispannungsmethode zur Ermittlung des Korrektionsfaktors k_s ausnützen. Im Fall einer gepulsten Strahlung ergibt sich:

$$\frac{M_1}{M_2} = \frac{1 + \frac{\beta}{U_2}}{1 + \frac{\beta}{U_1}} \tag{2.35}$$

wobei $\beta = \frac{E_i * d + 2 * k_B * T}{e} + \frac{\mu * d^2 * \rho}{2 * W/e} * D_a$ und M_1 und M_2 die Messungen bei den Spannungen U_1 und U_2 sind. Aufgelöst nach β und eingesetzt in Gleichung 33 erhält man:

$$k_s = \frac{\frac{U_1}{U_2} - 1}{\frac{U_1}{U_2} - \frac{M_1}{M_2}} \tag{2.36}$$

Im Fall einer kontinuierlichen Strahlung und Wegfall des linearen Terms (Anfangs- und Diffusionsrekombination) ergibt sich analog:

$$k_s = \frac{(U_1/U_2)^2 - 1}{(U_1/U_2)^2 - M_1/M_2} \tag{2.37}$$

Es ist jedoch Voraussetzung für diese Berechnungsmethode, dass die experimentell ermittelten Werte des Kehrwerts von *M* gemäß Gleichung 32 und 33 tatsächlich von $1/U$ bzw. von $1/U^2$ abhängen. Dies muss vorher überprüft werden.

Korrektionsfaktor k_p für die Polarität der Kammerspannung

Die Abhängigkeit des Betrages der Anzeige von der Polarität der Kammerspannung rührt u. a. daher, dass die Bilanz der Primär- oder Sekundärelektronen, die aus dem umgebenden Material in die Messelektrode einschließlich Zuleitung ein- und aus ihr austreten, nicht ausgeglichen ist. Die Differenz aus den Ladungen dieser Elektronen erhöht oder erniedrigt die Anzeige, was beim Umpolen der Kammerspannung sichtbar wird.

Die Abweichung des Polaritätseffektes unter Messbedingungen von dem unter Bezugsbedingungen wird durch den Korrektionsfaktor k_p berücksichtigt. k_p lässt sich näherungsweise aus Messungen des Ionisationsstroms mit beiden Polaritäten der Kammerspannung ermitteln:

$$k_p = \left(\frac{|M_1| + |M_2|}{|M_1|}\right)_Q \Bigg/ \left(\frac{|M_1| + |M_2|}{|M_1|}\right)_{Co} \tag{2.38}$$

Dabei ist M_1 die Anzeige bei der gewöhnlich benutzten Polarität, M_2 die bei der entgegengesetzten Polarität. Der Index Co bezieht sich auf die erforderliche Messung bei ^{60}Co-γ-Strahlung. Wenn ^{60}Co-γ-Strahlung nicht zur Verfügung steht, kann an Stelle der Messung bei ^{60}Co näherungsweise die Photonenstrahlungsqualität mit der niedrigsten verfügbaren Energie verwendet werden.

Korrektion k_r für den Einfluss der unterschiedlichen Positionierung einer zylindrischen Kammer bei der Kalibrierung und bei der Messung

Obwohl dieser Korrektionsfaktor im internationalen »Code of Practice« TRS 398 nicht angewandt wird, sollen das Problem des Verdrängungseffekts und mögliche Korrekturmethoden hier näher erläutert werden.

Durch das Einbringen einer Kammer in Wasser wird Wasser verdrängt. Die Verdrängung bewirkt bei primärer Photonen- und Elektronenstrahlung eine verminderte Wechselwirkung der Strahlung in diesem Volumen. In ◘ Abb. 2.9 ist diese Situation dargestellt: Es wird ein ideales, mit Wasser gefülltes Messvolumen (Wassersonde) mit einem realen, mit Luft gefüllten Volumen (Luftsonde) verglichen. Beide Messvolumina sind jeweils mit ihrem Mittelpunkt in der Messtiefe positioniert. Die Dosis ergibt sich jeweils als Integration der absorbierten Energie innerhalb des Bezugsvolumens.

Wegen der Integration ist kein Ort innerhalb des Volumens ausgezeichnet. In einer kugelförmigen oder zylindrischen Wassersonde wird man den Dosismesswert sinnvollerweise dem Mittelpunkt der Sonde zuordnen. In der ◘ Abb. 2.9 ist der Messwert dann gleich der Dosis im Punkt der Messtiefe. In der Luftsonde wird das primäre Photonenfeld weniger geschwächt; die Integration über

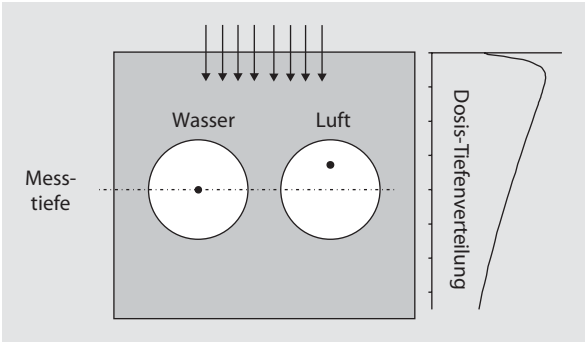


Abb. 2.9 Verdrängungseffekt und Messortverschiebung bei luftgefüllten Ionisationskammern

das gesamte Volumen (und Umrechnung in Wasser) liefert somit einen höheren Dosiswert als die Wassersonde.

Tipp

Man kann diesen Effekt berücksichtigen, indem man den Dosismesswert einem Punkt in entsprechend geringerer Messtiefe zuordnet.

Der effektive Messort der Luftsonde ist somit nicht deren Mittelpunkt, sondern ein in Richtung zur Strahlenquelle hin verschobener Ort innerhalb des Volumens. Diese Verschiebung wird auch als Messortverschiebung bezeichnet. Die Messortverschiebung hängt insbesondere vom Gradienten des Dosistiefenverlaufs und damit von der Messtiefe und der Strahlenqualität ab.

Die Art der Korrektion des Verdrängungseffekts hängt nun entscheidend davon ab, wie eine mit Luft gefüllte Kammer im Verhältnis zum Messort bei der Kalibrierung und bei der Messung vor Ort positioniert wird. Man muss dabei berücksichtigen, dass sich der Gradient des Dosistiefenverlaufs in der Messtiefe von dem bei der Kalibrierung unterscheiden kann.

Der bei der Kalibrierung dem Messwert zugeordnete Messort der Kammer wird als Bezugsort bezeichnet. Bei Flachkammern ist grundsätzlich der Mittelpunkt der Innenseite des Strahlungseintrittsfensters als Bezugsort festgelegt. Zur Messung wird dieser Punkt in die Messtiefe positioniert. Wegen des geringen Elektrodenabstandes ist die Messortverschiebung sehr klein. Der Unterschied bei unterschiedlichen Gradienten ist vernachlässigbar, ein Korrektionsfaktor wird nicht benötigt.

Bei zylindrischen Kammern wird ein vom Hersteller angegebener Punkt auf der Mittelelektrode als Bezugspunkt festgelegt; bei der Kalibrierung im Kalibrierlabor wird dieser Bezugspunkt dann an den Ort der bekannten Dosis gebracht. Bei den folgenden Schritten gehen die Deutsche Norm und der internationale »Code of Practice« jedoch unterschiedliche Wege.

Gemäß der Deutschen Norm wird beim Anwender der effektive Messpunkt einer zylindrischen Kammer (Abb. 2.9) und nicht deren Bezugspunkt an den Messort gebracht. Die unterschiedliche Positionierung der Kammer bei Kalibrierung und Messung wird durch den Korrektionsfaktor k_r berücksichtigt. k_r wird mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$k_r = 1 + 0,006\frac{r}{2} \tag{2.39}$$

Dabei ist r der Radius einer zylindrischen Kammer in Millimeter.

Die Korrekturmethode gemäß des internationalen »Code of Practice« erscheint zunächst aufwendiger:

- Bei Photonenstrahlung wird ebenfalls der Bezugspunkt an den Messort gebracht. Die unterschiedliche Messortverschiebung bei Kalibrierung und Messung wird als eine qualitätsabhängige Störung im Korrektionsfaktor für die Strahlenqualität berücksichtigt. Bei Verwendung dieser tabelliert vorliegenden Korrektionsfaktoren entfällt jedoch somit jede weitere Korrektur.
- Bei Elektronen wird wie in der Deutschen Norm der effektive Messpunkt einer zylindrischen Kammer an den Messort gebracht. Die unterschiedliche Positionierung der Kammer bei Kalibrierung und Messung wird auch als Störung im Korrektionsfaktor für die Strahlenqualität für Elektronen behandelt und durch entsprechende Strahlenkorrektionsfaktoren berücksichtigt.

Korrektionsfaktor k_Q für den Einfluss der Strahlungsqualität von Photonenstrahlung

Bei der Sondenmethode muss die im Kammervolumen gemessene Energiedosis in Wasser-Energiedosis umgerechnet werden. Hier geht das Verhältnis des Massenbremsvermögens zwischen Wasser und Luft ein.

Wie Gleichung 16 zeigt, hängt die Umrechnung vom Spektrum aller Elektronen ab, insbesondere auch vom Spektrum der sekundären Elektronen. Da dieses sich bei anderen Strahlenqualitäten von dem im γ-Strahlenfeld bei der Kalibrierung unterscheidet, wird verständlich, dass der Korrektionsfaktor für den Einfluss der Strahlungsqualität im Wesentlichen aus dem Verhältnis des Massenbremsvermögens zwischen Wasser und Luft für die jeweilige Strahlenqualität besteht.

Der Begriff der Strahlungsqualität.

Der Ausdruck **Strahlenqualität** wird in der Strahlentherapie und insbesondere in der Strahlenphysik recht häufig

verwendet. Doch was wird damit eigentlich ausgedrückt? Dies kann vom Kontext abhängen und führt dazu, dass der isolierte Ausdruck »Strahlenqualität« in der jeweils gemeinten Bedeutung nicht immer sofort erkennbar ist. In der folgenden Übersicht sind einige mögliche Bedeutungen kurz zusammengefasst.

Strahlentherapie	Unterschiedliche Strahlenarten, die therapeutisch eingesetzt werden, wie z. B. die Photonenstrahlung oder die Elektronen eines medizinischen Linearbeschleunigers.
Strahlenphysik	Vollständige Beschreibung eines Strahlenfeldes durch die Zahl *N* der in ihm enthaltenen Teilchen in ihrer räumlichen und zeitlichen Verteilung sowie Energie- und Richtungsverteilung in Form der spektralen raumwinkelbezogenen Teilchenflussdichte $\varphi E, \Omega$ $\varphi_{E,\Omega}\ t, E, \Omega, r\ = \frac{d\ N\ t,E,\Omega,r}{dA\ dt\ dE\ d\Omega}$
Strahlenbiologie	Die differenzielle Aufteilung der Energiedosis in einem interessierenden Punkt nach Beiträgen mit unterschiedlichem LET (LET-Spektrum) (s. auch Abschnitt »Linearer Energietransfer (LET)«). Diese Differenzierung ist nützlich, da die biologische Wirkung vom LET abhängt.
Strahlenschutz	Bei der Definition der ausschließlich im Strahlenschutz verwendeten Dosisgröße **Äquivalentdosis** geht der sog. Qualitätsfaktor ein; mit diesem Faktor wird das Strahlenrisiko unterschiedlicher Strahlenarten quantitativ festgelegt.
Röntgendiagnostik	Zweiparametrige Charakterisierung einer Röntgenstrahlung durch Angabe der Röntgenspannung und Filterkombination.
Dosimetrie	Einparametrige quantitative Kennzeichnung hochenergetischer Photonen- und Elektronenstrahlung mit Hilfe eines Qualitätsindex zur Ermittlung der qualitätsabhängigen Korrektionsfaktoren bei der Sondenmethode.

Kennzeichnung der Strahlungsqualität.

Bei hochenergetischer Röntgenstrahlung mit Erzeugungsspannungen von 1 MV bis 50 MV hängt das Spektrum der Nutzstrahlung und damit auch das Spektrum der sekundären Elektronen von einer Reihe von Parametern ab:

- von der Maximalenergie der Elektronen des Beschleunigers und deren Energieverteilung,
- vom Targetmaterial und der Targetdicke,
- vom Material und der Dicke des Ausgleichsfilters und
- von der Blendenkonstruktion.

Tab. 2.4 Messbedingungen zur Bestimmung der Wasserenergiedosis mit den in Tab. 2.5 angegebenen Werten von k_Q

Parameter	Bedingung
Umgebungsmedium	Wasser
Ionisationskammertyp	Zylindrisch
Messtiefe	10 g cm^{-2}
Positionierung des Bezugsortes (Mittelelektrode)	In der Messtiefe
Fokus-Oberflächen-Abstand	100 cm
Feldgröße	10×10 cm^2

Deshalb reicht es nicht aus, die Strahlungsqualität beim Eintritt der Strahlung in ein Phantom allein durch die Erzeugungsspannung zu charakterisieren. Die Strahlungsqualität wird stattdessen durch einen Strahlungsqualitätsindex Q gekennzeichnet, der als das Verhältnis der Anzeigen M_{20}/M_{10} eines Ionisationsdosimeters in 20 cm und 10 cm Tiefe in einem Wasserphantom bei dem konstanten Fokus-Messort-Abstand von 100 cm und der Feldgröße 10×10 cm^2 am Messort definiert ist. Dieser Index kann auch aus einer Tiefendosiskurve durch das Verhältnis $PDD_{20,10}$ der Anzeigen bei den Tiefen 20 cm und 10 cm in einem Wasserphantom bei konstantem Fokus-Phantomoberflächen-Abstand von 100 cm und einer Feldgröße an der Oberfläche von 10×10 cm mit folgender Formel gewonnen werden:

$$Q = 1,2661 * PDD_{20,10} - 0,0595 \qquad (2.40)$$

k_Q und zugehörige Messbedingung

In Tab. 2.5 sind für einige Ionisationskammern Werte von k_Q angegeben, die nach dem im TRS 398 beschriebenen Verfahren berechnet worden sind. Sie gelten für die Messbedingungen von Tab. 2.4.

Korrektionsfaktor k_E für den Einfluss der Strahlungsqualität von Elektronen

Kennzeichnung der Strahlungsqualität

Als Parameter zur Kennzeichnung der Strahlungsqualität von Elektronenstrahlung dient die Halbwerttiefe R_{50} der Wasser-Energiedosis. Das ist diejenige Reichweite in Wasser (in g cm^{-2}), bei der die Wasser-Energiedosis 50 % ihres Maximums beträgt, gemessen bei einem Fokus-Oberflächen-Abstand von 100 cm und einer Feldgröße auf der Oberfläche von mindestens 10×10 cm^2 für $R_{50} \leq 7$ g cm^{-2} ($E \approx 16$ MeV) und mindestens 20×20 cm^2 für $R_{50} > 7$ g cm^{-2} ($E_0 \approx 16$ MeV). Die Bestimmung von R_{50} sollte grundsätzlich mit einer Flachkammer erfolgen. Eine Ionisationskammer liefert eine Tiefen-Ionendosisverteilung und deshalb die Halbwertstiefe der Ionendosis,

Tab. 2.5 Berechnete k_Q-Werte für Bauarten von zylinderförmigen Kompaktkammern als Funktion des Strahlungsqualitätsindex Q nach TRS 398

	Strahlungsqualitätsindex Q														
Bauart	0,50	0,53	0,56	0,59	0,62	0,65	0,68	0,70	0,72	0,74	0,76	0,78	0,80	0,82	0,84
Exradin A12	1,001	1,001	1,000	1,000	0,999	0,997	0,994	0,992	0,99 0	0,98 6	0,981	0,974	0,966	0,957	0,944
NE2571 Farmer	1,005	1,004	1,002	1,000	0,998	0,995	0,993	0,991	0,98 9	0,98 6	0,982	0,975	0,969	0,961	0,949
PTW 23333	1,004	1,003	1,001	0,999	0,997	0,994	0,990	0,988	0,98 5	0,98 1	0,976	0,969	0,963	0,955	0,943
PTW 30001/30010	1,004	1,003	1,001	0,999	0,997	0,994	0,990	0,988	0,98 5	0,98 1	0,976	0,969	0,962	0,955	0,943
PTW 30002/30011	1,006	1,004	1,001	0,999	0,997	0,994	0,992	0,990	0,98 7	0,98 4	0,980	0,973	0,967	0,959	0,948
PTW 30006/30013	1,002	1,002	1,000	0,999	0,997	0,994	0,990	0,988	0,98 4	0,98 0	0,975	0,968	0,960	0,952	0,940
Scdx-Wellhöfer IC10	1,001	1,000	1,000	0,999	0,998	0,996	0,994	0,992	0,98 9	0,98 4	0,980	0,972	0,964	0,956	0,942
Scdx-Wellhöfer IC70	1,004	1,003	1,001	1,000	0,998	0,996	0,993	0,991	0,98 8	0,98 5	0,981	0,974	0,967	0,959	0,946

Tab. 2.6 Messbedingungen zur Bestimmung der Wasserenergiedosis mit den in Tabelle 2.7 angegebenen Werten von k_E

Parameter	Bedingung
Umgebungsmedium	Wasser
Ionisationskammertyp	Für $R_{50} \cdot 4$ g cm^{-2}, Flach- oder zylindrische Kammer, für $R_{50} < 4$ g cm^{-2}, Flachkammer
Messtiefe	$z_{ref} = 0{,}6\, R_{50} - 0{,}1$ g cm^{-2}
Positionierung des Bezugsortes	Flachkammer: in der Messtiefe; zyl. Kammer: Mittelelektrode um den halben Kammerradius tiefer als Messtiefe z_{ref}
Fokus-Oberflächen-Abstand	100 cm
Feldgröße (Oberfläche)	10×10 cm^2

$R_{50,\mathrm{Ion}}$. Daraus ergibt sich die Halbwertstiefe R_{50} der Wasser-Energiedosis mit Hilfe von:

$$R_{50} = 1{,}029 R_{50,Ion} - 0{,}06 \text{ g cm}^{-2} \; (R_{50,Ion} \leq 10 \text{ g cm}^{-2}) \tag{2.41}$$

$$R_{50} = 1{,}059 R_{50,Ion} - 0{,}37 \text{ g cm}^{-2} \; (R_{50,Ion} \leq 10 \text{ g cm}^{-2}) \tag{2.42}$$

Zuvor müssen die möglichen energieabhängigen und damit tiefenabhängigen Korrektionen des Messwertes, wie z. B. Sättigungs- oder Polaritätskorrektur, in allen Tiefen, mindestens jedoch im Dosismaximum und bei der ungefähren Tiefe von R_{50} durchgeführt werden.

k_E und zugehörige Messbedingung

Bei Elektronen verändert sich das zur Dosisumrechnung benötigte Verhältnis des Massenbremsvermögens zwischen Wasser und Luft mit der Messtiefe. Die Ermittlung der Wasser-Energiedosis wird einfacher, wenn standardmäßig eine bestimmte Messtiefe festgelegt wird, die dann allerdings von der Qualität der Elektronenstrahlen abhängig gemacht werden muss. Die so festgelegte Messtiefe z_{ref} ergibt sich aus:

$$z_{ref} = 0{,}6\, R_{50} - 0{,}1 \text{ g cm}^{-2} \; (R_{50} \text{ in g cm}^{-2}) \tag{2.43}$$

In Tab. 2.7 sind für einige Ionisationskammern Werte von k_E angegeben, die nach dem im TRS 398 beschriebenen Verfahren berechnet worden sind. Sie gelten nur für die Messbedingungen von Tab. 2.6.

Unsicherheitsbilanzierung in der Ionisationskammerdosimetrie

Die Unsicherheitsbilanzierung der unterschiedlichen Größen oder Prozeduren, die zur Dosisermittlung beitragen, kann unabhängig von ihrer Klassifizierung in Typ A oder B in 2 Schritte eingeteilt werden:

- Schritt 1 enthält alle Unsicherheiten, die mit der Kalibrierung einer Kammer im Kalibrierlabor zu tun haben,
- Schritt 2 enthält alle Unsicherheiten bei der Dosisermittlung beim Anwender vor Ort.

Als Beispiel ist in Tab. 2.8 eine Abschätzung des sog. Unsicherheitsbudgets bei der Dosisermittlung in einem Feld hochenergetischer Photonen zusammengestellt. Dabei sind die unterschiedlichen Beiträge als Wurzel der Summe der Quadrate zu einer Gesamtunsicherheit kombiniert.

Andere Methoden zur Dosimetrie Halbleiter

Das prinzipielle Messprinzip bei vielen Halbleitern besteht darin, dass innerhalb einer kristallinen, nichtleitungsfähigen Struktur Elektronen erzeugt werden, die frei beweglich sind.

In der Gitterstruktur des Kristalls fehlen dann allerdings diese Elektronen. Als gedankliche Hilfskonstruktion werden nun solche Fehlstellen als »Löcher« bezeichnet, denen eine positive Ladung zugeordnet werden kann und die sich in einem angelegten elektrischen Feld in gleicher Weise wie Elektronen frei durch den Kristall bewegen können. Das Analogon zu einem Ionenpaar in Gasen ist dann ein Elektron-Loch-Paar im Halbleiterkristall.

Als Halbleiter werden oft Detektoren verwendet, die auf Siliziumkristallen basieren. In solchen Kristallen wird zur Erzeugung eines Ionenpaares eine Energieübertragung benötigt, die etwa 10 fach kleiner ist verglichen mit Luft. In Kombination mit der höheren Dichte eines Festkörpers führt dies zu einer höheren Empfindlichkeit und somit zu einer erheblich kleineren Bauweise.

Cave

Das grundsätzliche Problem von Halbleitern in der Dosimetrie ist jedoch, dass das Material (z B. Silizium, Germanium) nicht wasseräquivalent ist.

Die Folge ist ein nichtlineares Ansprechen bei unterschiedlichen Strahlenarten. Wegen ihrer Größe werden Halbleiter gerne in der In-vivo-Dosimetrie eingesetzt.

Die beiden gebräuchlichsten Halbleitertypen sind Metalloxidhalbleiter-Feldeffekttransistoren (MOS-FETs) und Siliziumdioden.

Tab. 2.7 Berechnete k_E-Werte für Bauarten von Ionisationskammern als Funktion des Strahlungsqualitätsindex R_{50} nach TRS 398

	Strahlenqualität R_{50} (g cm^{-2})																
Bauart	1,0	1,4	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	7,0	8,0	10,0	13,0	16,0	20,0
Flachkammern[a]																	
NACP	0,952	0,942	0,931	0,924	0,918	0,912	0,908	0,903	0,899	0,895	0,892	0,886	0,880	0,870	0,858	0,848	0,836
Markus	–	–	0,925	0,920	0,916	0,913	0,910	0,907	0,904	0,901	0,899	0,894	0,889	0,881	0,870	0,860	0,849
Roos	0,965	0,955	0,944	0,937	0,931	0,925	0,920	0,916	0,912	0,908	0,904	0,898	0,892	0,882	0,870	0,860	0,848
Zylindrische Kammern																	
Exradin A12 (Farmer)	–	–	–	–	–	–	0,921	0,919	0,918	0,916	0,914	0,911	0,909	0,903	0,896	0,888	0,878
NE 2571 (Guarded Farmer)	–	–	–	–	–	–	0,918	0,916	0,915	0,913	0,911	0,909	0,906	0,901	0,893	0,886	0,876
PTW 30001/30010 (Farmer)	–	–	–	–	–	–	0,911	0,909	0,907	0,905	0,904	0,901	0,898	0,893	0,885	0,877	0,868
PTW 30002/30011 (Farmer)	–	–	–	–	–	–	0,916	0,914	0,912	0,910	0,909	0,906	0,903	0,897	0,890	0,882	0,873
PTW 30006/30013 (Farmer)	–	–	–	–	–	–	0,911	0,909	0,907	0,906	0,904	0,901	0,898	0,893	0,885	0,878	0,868
PTW 31002/31003 (flexible)	–	–	–	–	–	–	0,912	0,910	0,908	0,906	0,905	0,901	0,898	0,893	0,885	0,877	0,867
Scdx-Wellhöfer IC10	–	–	–	–	–	–	0,920	0,918	0,917	0,915	0,913	0,910	0,907	0,902	0,894	0,886	0,877
Scdx-Wellhöfer IC70	–	–	–	–	–	–	0,920	0,918	0,916	0,914	0,913	0,910	0,907	0,902	0,894	0,887	0,877

[a] Die TRS 398 empfiehlt grundsätzlich, Flachkammern nur nach einer Anschlussmessung an eine kalibrierte zylindrische Kammer zur Dosisermittlung einzusetzen. Details zur Durchführung einer Anschlussmessung werden dort beschrieben.

Tab. 2.8 Unsicherheitsbudget bei der Dosisermittlung bei hochenergetischen Photonen mit einer zylindrischen, im ^{60}Co-γ-Strahlenfeld kalibrierten Ionisationskammer

Physikalische Größe oder Prozedur		Relative standard uncertainty (%)
Schritt 1: Kalibrierlaboratorium		
	Kalibrierung im primären Standardlabor	0,5
	Langzeitstabilität	0,1
	Kalibrierung im Kalibrierlabor	0,4
Kombinierte Unsicherheit in Schritt 1		0,6
Schritt 2: Beim Anwender		
	Langzeitstabilität der Kammer	0,3
	Herstellen der Bezugsbedingung	0,4
	Dosimeteranzeige	0,6
	Korrektionen (ohne k_Q)	0,4
	Berechneter Wert von k_Q	1,0
Kombinierte Unsicherheit in Schritt 2		1,4
Kombinierte Unsicherheit der Wasser-Energiedosis (Schritt 1 und 2)		1,5

Siliziumdioden

Silizium kann durch eine geringe Anreicherung (Dotierung) von anderen Atomen so verändert werden, dass es Halbleitereigenschaften eines Elektronendonors (n-Typ) bzw. Elektronenakzeptors (p-Typ) hat. Eine strahlenempfindliche Siliziumdiode besteht aus einer dünnen Schicht eines Elektronendonors oder -akzeptors, die auf eine Schicht des jeweiligen anderen Typs aufgebracht ist (Abb. 2.10). Die Übergangsschicht dazwischen ist praktisch frei von Ladungen, sodass kein Strom zwischen den beiden Schichten fließen kann. Durch ionisierende Strahlung wird jedoch ein Signalstrom erzeugt. Siliziumdioden sind billig, robust und in ihrer Anwendung leicht zu handhaben. Sie werden daher gerne zur In-vivo-Dosimetrie und bei Methoden der Qualitätssicherung eingesetzt. Folgende Punkte müssen jedoch dabei immer berücksichtigt werden:

- Halbleiter sind temperaturabhängig,
- die Anzeige von Halbleitern kann abhängig von der Dosisrate sein; dies ist insbesondere bei der gepulsten Strahlung des Beschleunigers zu beachten;
- die geometrische Gestaltung der p-Typ- bzw. n-Typ-Schicht kann eine Richtungsabhängigkeit des Halbleiters bewirken;
- viele kommerzielle Halbleiter sind mit einem Dosisaufbaumaterial aus Metall versehen; es muss im Einzelnen geprüft werden, ob dies für den gewünschten Einsatz geeignet ist und
- das im Halbleiter verwendete Material führt insbesondere bei kleineren Photonenenergien zu einer veränderten Anzeige; alle Parameter, die im Strahlenfeld von Photonen Einfluss auf das Spektrum haben, können daher ebenso die Anzeige beeinflussen und müssen durch entsprechende Faktoren berücksichtigt werden.

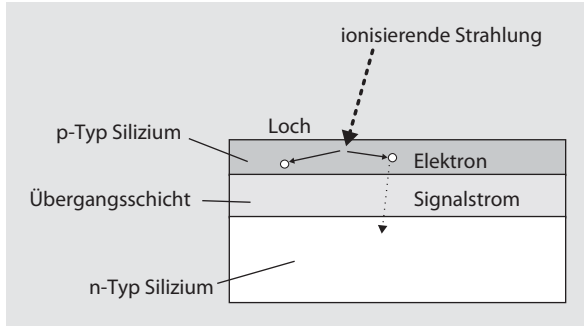


Abb. 2.10 Schematische Darstellung zur Erzeugung eines Signalstroms in einer Siliziumdiode

MOS-FET-Dosimeter

MOS-FET-Detektoren sind noch relativ neu in ihrer Anwendung als Dosimeter. Sie erlauben sowohl die unmittelbare Anzeige der Dosisrate als auch deren Integration über einen Zeitraum. Zu beachten ist, dass die Lebensdauer von der angelegten Spannung abhängt. In der klinischen Praxis führen typische Spannungswerte von 3–6 V zu einem Gesamteinsatzbereich der gemessenen Dosis von etwa 50 Gy. Über klinische Anwendungen von MOS-FET-Dosimeter berichten in neuerer Zeit Rowbottom et al. (2004), Jones et al. (2003) und Chuang et al. (2003). Dabei müssen wiederum gewisse Einschränkungen ähnlich denen der Siliziumdioden beachtet werden.

Diamantdetektor

Kohlenstoff in Form eines Diamantkristalls zeigt einen für die Dosimetrie nutzbaren Effekt: Ein Diamantdetektor, an dessen Kontaktflächen eine Spannung von typischerweise 100 V angelegt ist, funktioniert als ein Widerstand, der von der Dosisrate einer einfallenden ionisierenden Strahlung abhängt.

Bei gleich freier Beweglichkeit der erzeugten Elektronen und Löcher würde jedoch durch deren Rekombination eine starke Abhängigkeit von der Dosisrate entstehen. Es sind geringe Verunreinigungen in natürlichen Diamantkristallen, die Haftstellen für Elektronen darstellen und damit die Rekombination der Elektronen mit Löchern stark reduzieren. Auf diese Weise kann der störende Dosisrateneffekt fast vollständig vermieden werden.

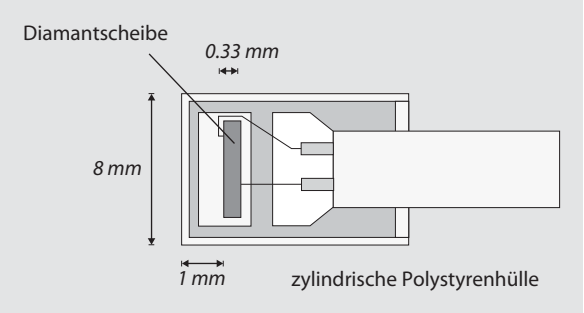


Abb. 2.11 Diamantdetektor

Cave
Allerdings baut sich mit dem Anfüllen der Haftstellen auch eine Polarisation zusätzlich zum angelegten Feld auf.

Durch eine Vorbestrahlung mit etwa 5 Gy kann dieser Effekt abgesättigt werden, so dass sich danach stabile Messverhältnisse bilden.

Abb. 2.11 zeigt schematisch den Aufbau eines kommerziell erhältlichen und weit verbreiteten Diamantdetektors (PTW, Freiburg, Deutschland). Aufgrund der geringen Abmessungen des empfindlichen Detektors ist dieser Typ sehr gut für die Dosimetrie kleiner Felder in der Radiochirurgie geeignet (Rustgi et al. 1995).

Thermolumineszenzdosimeter

Als Thermolumineszenz bezeichnet man die durch Wärme angeregte Emission von Licht aus Atomen, Molekülen oder Kristallen. Die Energieübertragung durch ionisierende Strahlung bewirkt in bestimmten Kristallen einen Zustand, der für die Thermolumineszenz ausgenutzt werden kann.

Thermolumineszenzdosimeter (TLD) stellen die am weitesten verbreiteten Festkörperdosimeter dar. Ein TLD-System besteht zusätzlich aus einem Auswertegerät mit seinen Einrichtungen zur Anregung, Messung und Anzeige des Lumineszenzlichts.

Als Material werden überwiegend Ionenkristalle wie Lithiumfluorid oder Kalziumfluorid benutzt, die mit anderen Atomen dotiert werden. Der Ablauf der Thermolumineszenz ist nun im Folgenden vereinfacht dargestellt. Bei Raumtemperatur befinden sich alle Elektronen im Valenzband (Abb. 2.12). Wird ein solcher Ionenkristall von Strahlung getroffen, so entstehen sog. Loch-Elektronen-Paare. Dabei gelangen Elektronen in das höherenergetische Leitungsband.

Normalerweise kehren die Elektronen ohne Lichtaussendung sofort wieder in das Valenzband zurück. Einige Elektronen werden dabei jedoch an sog. Haftstellen im Kristall eingefangen und können dann nicht in das Valenzband zurückkehren. Die Haftstellen liegen energetisch unterhalb des Leitungsbandes. Auch die Elektronenlöcher können an Haftstellen in Energieniveaus dicht über dem Valenzband festgehalten werden. Durch Zuführung von Energie in Form von Wärme gelangen die Elektronen wieder in das Leitungsband. Von dort können sie bei ihrer Diffusionsbewegung zurück zum Valenzband von Lumineszenzzentren eingefangen werden, wo sie mit den Löchern rekombinieren. Dabei entstehen Photonen (Licht).

Von den zahlreichen Anwendungen von TLD in der Strahlentherapie sollen im Folgenden drei Bereiche herausgehoben werden:

- In-vivo-Dosimetrie: Wegen ihrer geringen Größe und der Tatsache, dass zur Messung kein Kabel angeschlossen werden muss, sind TLD ideal geeignet für die In-vivo-Dosimetrie, z. B. in der Brachytherapie, für Messungen der Hautdosis oder für die Ermittlung der Dosis in kritischen Organen. Typische Fragestellungen sind Dosismessungen der Augenlinse, des Hodensacks oder des Föten.
- Dosismessungen in anthropomorphen Phantomen: Anthropomorphe (menschenähnliche) Phantome werden zur Verifikation einer geplanten, mit dem Computer berechneten Dosisverteilung im Patienten häufig eingesetzt. Bekannt ist insbesondere das sog. Alderson-Phantom, das aus einzelnen Schichten besteht (s. Abb. 2.13), bei dem bereits Bohrungen zur Aufnahme von TLD in jeder Schicht vorgefertigt sind.
- Dosimetrievergleiche und -überprüfungen: Eine der wichtigsten Methoden der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie ist der Vergleich der Dosis zwischen verschiedenen Therapiezentren (national und international). Ein Beispiel dafür ist das Angebot für einen Dosimetrievergleich von der WHO/IAEA.

Filmdosimetrie

Durch die Einwirkung schon eines einzigen durch den Photoeffekt ausgelösten Sekundärelektrons können in Photoemulsionen 10^8–10^{11} Silberatome aus ihrer Molekülbindung herausgelöst und durch die Entwicklung ausgeschieden werden. Dies bewirkt eine Schwärzung des Filmes. Quantitativ wird die Schwärzung als optische Dichte *OD* nach folgender Formel bestimmt:

$$OD = \log_{10}(\Phi_0/\Phi) \qquad (2.44)$$

wobei Φ_0 der auffallende und Φ der durchgelassene Lichtstrom ist. Diese Definition bietet den Vorteil, dass zwei Schichten übereinander (oder zwei Bestrahlungen hintereinander) eine optische Dichte *OD* als Summe der einzelnen Dichten $OD_1 + OD_2$ liefern. Zur Messung der optischen Dichte und deren Verteilung ist immer ein Densitometer erforderlich.

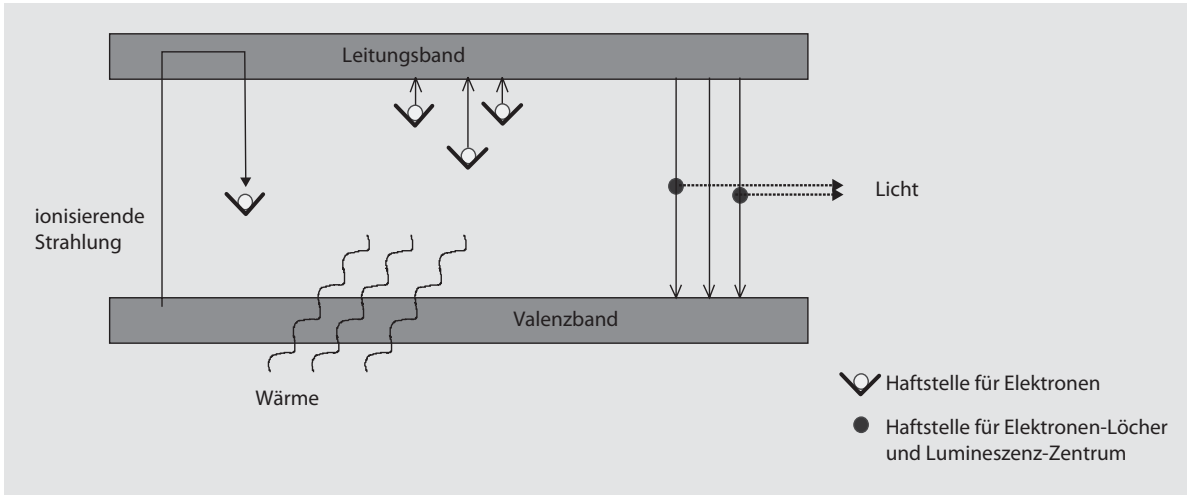


Abb. 2.12 Schematische Darstellung zum Prozess der Thermolumineszenz

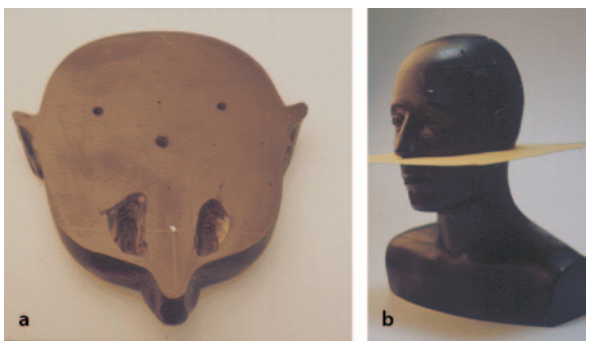


Abb. 2.13 Alderson-Kopfphantom **a** einzelne Scheibe; **b** Gesamtphantom mit einem Dosimetriefilm zwischen 2 Scheiben

Eine der interessantesten Eigenschaften eines Dosimetriefilms ist die überaus detailreiche Auflösung einer Dosisverteilung in der Ebene des Films. Über die Genauigkeit einer quantitativen Dosisbestimmung, die über eine rein qualitative Auswertung hinausgeht, besteht immer noch eine uneinheitliche Meinung. Viele Autoren haben jedoch über Methoden und Ergebnisse einer Absolutdosisbestimmung in der Strahlentherapie nach geeigneter Kalibrierung berichtet. Insbesondere in der stereotaktischen Radiochirurgie und in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) sind Filme unentbehrlich geworden. Besondere Bedeutung haben 2 Filmtypen gewonnen:

- radiographische und
- radiochromische Filme.

Sie werden im Folgenden kurz behandelt. Ein Vergleich der Eigenschaften ist in Tab. 2.9 dargestellt.

Radiographische Filme

Insbesondere zwei kommerziell erhältliche Filmtypen sind bei Dosismessungen in der Strahlentherapie weit verbreitet: der X-Omat-V-Film (Kodak) und der Oncologyfilm EC (Kodak), beide sind lichtdicht verpackt. Abb. 2.14 zeigt deren Dichtekurve bei der 6-MV- und 15-MV-Bremsstrahlung eines Linearbeschleunigers. Die optische Dichte ist üblicherweise eine nichtlineare Funktion der Dosis. Mit Hilfe einer »Look-up-Tabelle«, die für einige Werte den Zusammenhang zwischen optischer Dichte und Dosis enthält, kann die Dosis relativ genau (etwa 3 % Standardunsicherheit) aus einer gemessenen Dichte ermittelt werden. Unabdingbare Voraussetzung hierfür ist es jedoch, dass eine Look-up-Tabelle zu jeder Dosismessung neu erstellt wird. Es sind insbesondere die Schwankungen verschiedener Parameter während des Entwicklungsprozesses, die dieses Vorgehen immer erforderlich machen. Ein zweiter Gesichtspunkt verdient bei der Filmdosimetrie Beachtung: Oft möchte man nicht nur die Verteilung der Dosis messen, sondern auch die Positionierung der Dosis in Bezug auf einen Markierungspunkt oder zum ortsfesten Raumkoordinatensystem feststellen. Ein Beispiel dafür ist der Vergleich zwischen dem Strahlungsfeld und der entsprechenden Lichtfeldanzeige. Ein anderes Beispiel ist die quantitative Überprüfung der Lage und Gestalt eines unregelmäßig geformten Strahlenfeldes in Bezug auf die Position des Isozentrums. Die oben genannten Dosimetriefilme befinden sich jedoch in einer Papierhülle, die die Position des Filmes nicht ohne weiteres erkennen lässt. Eine bewährte Methode besteht nun einfach darin, mit Hilfe einer Nadelspitze Markierungspunkte auf der Hülle zu setzen, die auch auf dem Film wegen des damit verbundenen Lichteinfalls Markierungsschwärzungen erzeugen. Abb. 2.15 zeigt, dass eine einzige Markierung die

Tab. 2.9 Vergleich verschiedener Eigenschaften von radiographischen und radiochromischen Filmen

	Radiographische Filme	Radiochromische Filme
Herstellerfirmen	Kodak, Agfa, DuPont	GAF Chemical Corporation
Prozess	Das Silber aus der Silberbromidverbindung wird durch ionisierende Strahlung in freies Silber reduziert	Blaufärbung durch Einwirken der ionisierenden Strahlung
Entwicklung erforderlich?	Ja	Nein
Erforderliche Dosis zur Erzeugung einer optischen Dichte von 1,0	0,5–1,0 Gy	10 Gy (MD-55-2)
Dosislinearität	Nein, dosisabhängige Kalibrierung erforderlich	Ja
Photonenenergieabhängigkeit	Insbesondere bei Energien unterhalb von 50 keV	Nur schwach
Kosten	Preiswert, solange Kosten für Entwicklungsmaschine nicht eingehen	Hoch
Anwendungen in der Strahlentherapie	Bestrahlungsverifikation, Dosisbestimmung in anthropomorphen Phantomen, Dosisbestimmung bei dynamischen Bestrahlungstechniken, Qualitätssicherung, Messungen der Durchlassstrahlung	Brachytherapie, Dosimetrie kleiner Felder, Oberflächen- und Hautmessungen

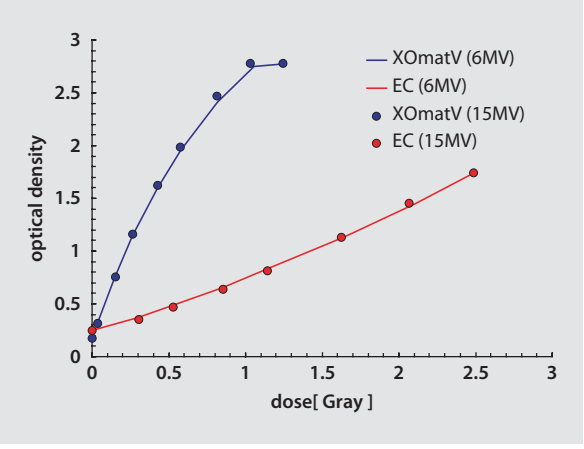


Abb. 2.14 Dichtekurven für den Therapieverifikationsfilm X-Omat V (*blau*) und den »Oncology Film« EC (*rot*; beide: Kodak), erhalten bei 6-MV- und 15-MV-Bremsstrahlung

Orientierung des Filmes im Raumkoordinatensystem eindeutig festhält. Es lässt sich sogar ein zweidimensionales Koordinatensystem, wie es in Abb. 2.14 als XY-System dargestellt ist, auf den Film übertragen:

- Zunächst wird ein Achsenkreuz auf die Filmhülle aufgetragen.
- Die Position des Achsenkreuzes wird am äußeren Rand durch Nadeleinstiche markiert.
- Zur Messung wird das Achsenkreuz auf der Filmhülle exakt mit den Laserlinien zur Kennzeichnung des Isozentrums justiert.
- Zusätzlich kann die Feldform gemäß der Lichtfeldanzeige auf die Hülle gezeichnet werden.
- Nach Bestrahlung und Entwicklung lässt sich mit Hilfe der identifizierbaren Nadelmarkierungen das Achsenkreuz sowie die Position des Isozentrums auf den Film selbst übertragen.

Radiochromische Filme

Dieser Filmtyp ist zwar noch relativ neu in der Dosimetrie, es gibt jedoch bereits eine Beschreibung und Empfehlung der AAPM Task Group 55 zu dessen Einsatz (Niroomand-Rad et al. 1998). Kommerziell erhältlich sind die Produkte GafChromic der Firma GAF Chemical Corporation, Wayne, USA. Bewährt hat sich insbesondere der Film MD-55-2 mit einer zweifachen und geschützt aufgetragenen strahlenempfindlichen Emulsionsschicht. Unbestrahlte Filme sind farblos und transparent. Durch die Bestrahlung wird aufgrund eines Polimerisationsprozesses eine sehr feinkörnige Blaufärbung bei einer Wellenlänge von 610 nm und 670 nm bewirkt, die sich allerdings erst nach einigen Stunden stabilisiert. Bei der densitometrischen Auswertung muss dies berücksichtigt werden.

Sonstige Methoden

Chemische Dosimeter

Chemische Dosimeter wurden bereits in der Frühzeit der Strahlentherapie zur Charakterisierung der Strahlendosis verwendet. Ein Beispiel aus dem Anfang des letzten Jahrhunderts ist die Dosierung mit der Pastillenmethode nach Sabouraud und Noiré. Die Methode beruht auf einer dosisabhängigen Braunfärbung von grünen Tabletten aus Barium-Platin-Cyanür ($BaPt(CN)_4$ $3H_2O$); die Dosisermittlung erfolgte durch Vergleich mit einer Farbtabelle. Das Messprinzip chemischer Dosimeter besteht allgemein

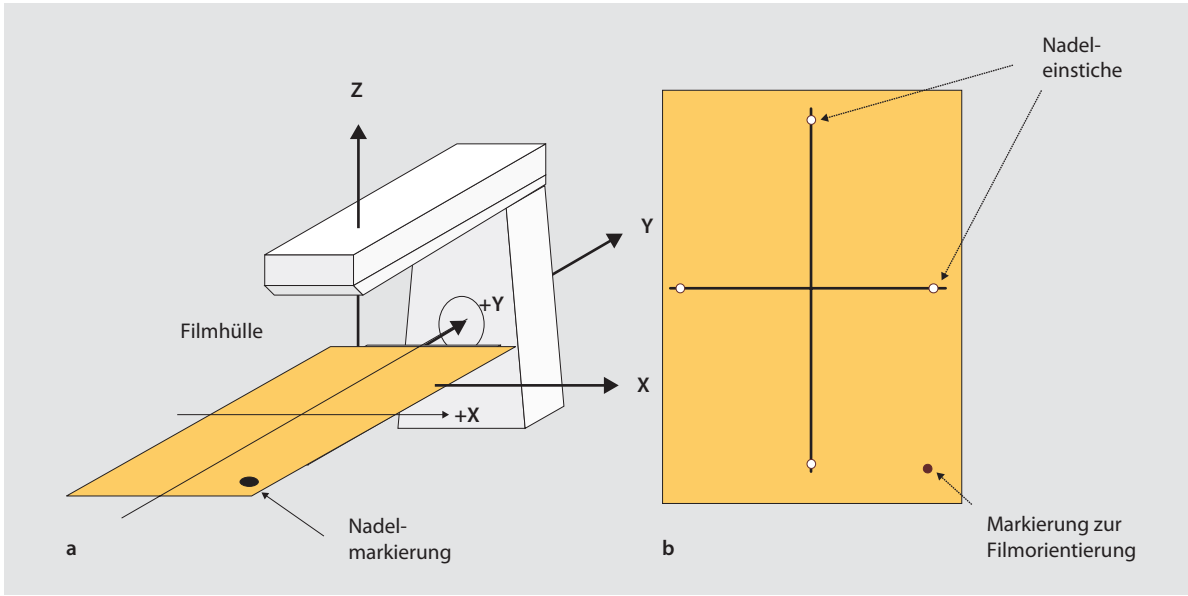


Abb. 2.15 **a, b.** Zur Positionierung eines Films und der Identifizierung der Lage auf dem entwickelten Film

darin, dass Metallionen in wässriger Lösung durch ionisierende Strahlung in eine andere Oxidationsstufe überführt werden. Diese zeigen entsprechend ihrer chemischen Wertigkeit eine charakteristische Lichtabsorption, die mit Hilfe eines Spektralphotometers gemessen werden kann. Die quantitative Bestimmung der Konzentration liefert dann ein Maß für die Wasser-Energiedosis. Am bekanntesten ist das sog. Fricke-Dosimeter (Feist 1982), bei dem die irreversible Umwandlung von Fe^{2+}-Ionen zu Fe^{3+}-Ionen einer $FeSO_4$-Lösung ausgenutzt wird. Die Genauigkeit der Dosisermittlung veranlasste die PTB, mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie einen Kalibrierdienst für Therapiedosimeter einzurichten.

Geldosimetrie

Die Weiterentwicklung der Fricke-Dosimetrie führte zu einem ganz neuen Dosimetertyp: der Geldosimetrie. Folgende Idee liegt zugrunde: Wenn die wässrige Eisensulfatlösung in ein Gel überführt wird, sollte es möglich sein, die örtliche Verteilung der erzeugten Fe^{3+}-Ionen im Gel zu fixieren. Dazu wird ausgenutzt, dass die Konzentration dieser Ionen auch durch die Magnetresonanzbildgebung bestimmt werden kann. Daraus ergeben sich unmittelbar die Vorteile der Geldosimetrie:

- die Möglichkeit einer dreidimensionalen Auswertung einer Dosisverteilung,
- Dosisdetektor und umgebendes Messphantom sind identisch und
- Messphantome können in beliebiger Form und auch in beliebiger Dichte hergestellt werden.

Einen guten Überblick über die Geldosimetrie geben Olsson et al. (1998). In neuerer Zeit wurde Geldosimeter entwickelt, bei dem eine dosisabhängige Polymerisation für ein nachweisbares MR-Signal ausgenutzt wird. Kommerziell erhältlich ist beispielsweise das sog. BANG (»bis acrylamide nitrogen gelatine«)-Gel. Als Nachteil der Geldosimetrie bleibt jedoch weiterhin der große erforderliche Zeitaufwand und die nicht immer leichte Verfügbarkeit eines MR-Tomographen.

Kalorimetrie

Die Messung der Erwärmung eines Stoffes aufgrund der Energieabsorption stellt ein Messverfahren dar, bei dem die Größe der Energiedosis fast direkt ermittelt werden kann. Voraussetzung ist allerdings, dass die absorbierte Strahlenenergie entweder vollständig in Wärme (und nicht in andere Energieformen) umgewandelt wird oder der Beitrag in andere Formen (kalorischer Defekt) genau bekannt ist. Ohne kalorischen Defekt ist die gemessene Temperaturerhöhung durch ionisierende Strahlung $\Delta T_{i.S.}$ in einem Medium m direkt proportional zur Energiedosis

$$D_m = c_{p,m} * \Delta T_{i.S.} \tag{2.45}$$

wobei $c_{p,m}$ die spezifische Wärmekapazität des Mediums bezeichnet. Während in den meisten Medien eine absorbierte Wärmeenergie innerhalb kürzester Zeit in dem Absorberphantom zerfließt, bleibt eine in Wasser erzeugte Wärmeverteilung wegen der hohen spezifischen Wärmekapazität bei gleichzeitig geringer Temperaturleitfähigkeit hinreichend lange erhalten. Damit kann

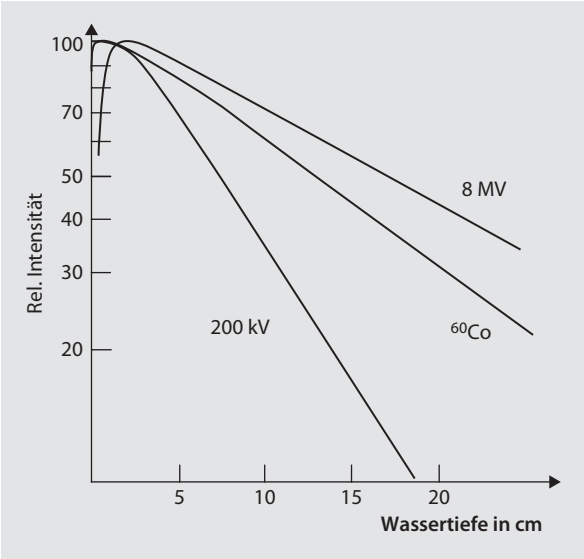


Abb. 2.16 Tiefendosisverteilungen für 200-kV-Röntgenstrahlung, ^{60}Co-γ-Strahlung und ultraharte Röntgenstrahlung eines 8-MV-Beschleunigers

die dosisproportionale lokale Erwärmung gut gemessen werden. Allerdings beträgt die Erwärmung in Wasser nur 0,24 mK pro Gy. In den letzten Jahren wurde diese Messtechnik erfolgreich zur direkten Bestimmung der Wasser-Energiedosis eingesetzt (Schulz et al. 1991). Es sind insbesondere die Möglichkeiten der Realisierung eines Primärnormals, die diese Methode der Dosimetrie zunehmend interessant machen (Roos et al. 1989).

2.2 Gerätetechnik der Teletherapie

2.2.1 Einleitung

Die Bestrahlung mit außerhalb des Körpers gelegenen Strahlenquellen, die externe oder Teletherapie, ist heute die bei weitem am häufigsten praktizierte Form der Strahlenbehandlung. Die in der Teletherapie eingesetzten Strahlenfelder ionisierender Strahlung erzeugen in gewebeäquivalenten Medien charakteristische Dosisverteilungen:

- **In Strahlrichtung** ist die Dosis durch den Tiefendosisverlauf der Strahlung charakterisiert (Abb. 2.16). Der Tiefendosisverlauf wird durch die Strahlenart und die Strahlenenergie bestimmt. Für tiefliegende Tumoren wird der Tiefendosisverlauf von Photonenstrahlen hinsichtlich des Hautschonungseffektes (Aufbaueffekt) und einer höheren Dosis im Tumor im Vergleich zum umgebenden Gewebe mit höheren Energien zunehmend günstiger.
- **Senkrecht zur Strahlrichtung** wird die Dosisverteilung durch das Querprofil charakterisiert, das sich durch einen nahezu konstanten Dosisverlauf im Bereich des offenen Strahlenfeldes und mehr oder weniger steil verlaufende Halbschattenbereiche an den Feldrändern auszeichnet. Die Breite der Halbschattenbereiche und damit die Steilheit des Randabfalls werden durch die geometrischen Randbedingungen der Bestrahlungstechnik, v .a. jedoch durch den Quellendurchmesser bestimmt.

Eine weitere wichtige Eigenschaft einer Strahlenquelle der Teletherapie ist die **Dosisleistung.** Sie muss so hoch sein, dass sich für einen klinischen Einsatz möglichst kurze Bestrahlungszeiten (im Bereich weniger Minuten) ergeben.

2.2.2 Isotopenbestrahlungsgeräte

Für die Teletherapie wurden bisher das natürliche Radioisotop ^{226}Ra und die künstlichen Radioisotope ^{137}Cs und ^{60}Co eingesetzt. In größerem Umfang konnten sich nur die beiden letztgenannten Isotopenbestrahlungsanlagen durchsetzen.

^{137}Cs-Bestrahlungsanlagen

^{137}Cs fällt als Spaltprodukt in Kernreaktoren an. Wegen der relativ geringen γ-Energie (0,662 MeV) und der geringen spezifischen Aktivität (max. 3 TBq/g) sind Cs-Bestrahlungsanlagen Spezialgeräte für Strahlenbehandlungen im Kopf-Hals-Bereich und für strahlenbiologische Experimente geblieben. Bei gleicher Aktivität beträgt die Dosisleistung einer Cs-Anlage nur etwa 1/16 der einer ^{60}Co-Bestrahlungsanlage.

^{60}Co-Bestrahlungsanlagen

^{60}Co-Bestrahlungsgeräte waren in der Zeit zwischen 1950 und etwa 1970 die am meisten eingesetzten Strahlentherapiegeräte. Sie sind inzwischen in der westlichen Welt für die Strahlentherapie tiefer gelegener Tumoren weitgehend durch Elektronenlinearbeschleuniger ersetzt worden. Wegen ihres einfachen technischen Aufbaues sind sie v. a. noch in Entwicklungsländern von größerer Bedeutung.

Die Tele-Curie-Therapie, insbesondere mit ^{60}Co, hat mit der Strahlenenergie im MV-Bereich bereits große Vorteile hinsichtlich des Tiefendosisverlaufs, dagegen jedoch ungünstige Eigenschaften bezüglich des Dosisrandabfalls der Strahlenfelder. Dies ist auf die relativ großen Quellendurchmesser von 2–3 cm zurückzuführen.

Ein spezielles ^{60}Co-Bestrahlungsgerät für die stereotaktische Einzeldosisbestrahlung zerebraler Zielvolumina, das sog. γ-Knife, hat allerdings in letzter Zeit wieder zunehmende Verbreitung gefunden.

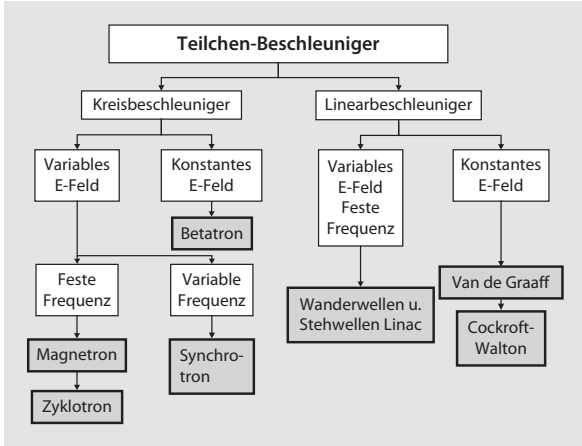


Abb. 2.17 Einteilung der Teilchenbeschleuniger

2.2.3 Elektronenbeschleuniger

Einteilung der Teilchenbeschleuniger

Teilchenbeschleuniger kann man zunächst einteilen in die Klassen der

- Kreisbeschleuniger und
- Linearbeschleuniger (Abb. 2.17).

Bei den Kreisbeschleunigern unterscheidet man zwischen

- Beschleunigern mit konstantem elektrischen Feld (Betatron) und
- Beschleunigern mit variablem E-Feld (Synchrotron, Zyklotron).

Bei Linearbeschleunigern unterscheidet man:

- das beschleunigende Feld ist ein Wechselfeld oder
- das beschleunigende Feld ist ein stationäres Feld.

Bei stationärem E-Feld erhält man die einstufigen Linearbeschleuniger (Van-de-Graaff- und Cockroft-Walton-Beschleuniger), während die Wanderwellen- und Stehwellen-Elektronen-Linacs mit variablen elektrischen Feldern bei fester Frequenz arbeiten (mehrstufige Linearbeschleuniger).

Einstufige Linearbeschleuniger

Die einfachsten Elektronenbeschleuniger waren Geräte, bei denen die Beschleunigungshochspannung durch einfache Transformation erzeugt wurde (sog. Transformatormaschinen).

Bereits 1928 wurden Hochspannungsgeneratoren für 750 kV entwickelt und für die Elektronenbeschleunigung genutzt. Wegen der Problematik, Hochspannungen gegenüber dem Erdpotenzial mit vertretbarem Aufwand zu isolieren, findet diese Technik bei etwa 1 MV ihre Grenze. Parallel zu den Transformatormaschinen wurde die Entwicklung der Van-de-Graaff-Beschleuniger vorangetrieben.

Wegen des hohen technischen Aufwandes fanden diese Beschleuniger keine große Akzeptanz in der Strahlentherapie. Ausführliche Darstellungen der historischen Entwicklung der Beschleunigertechnik für medizinische Anwendungen mit Hochspannungs- und Van-de-Graaff-Beschleunigern findet man bei Trump (1964) und Mould (1993).

Betatron

Das Betatron kann als der erste in größerem Rahmen in der Strahlentherapie eingesetzte Elektronenbeschleuniger angesehen werden.

Die Idee des Betatrons basiert auf dem physikalischen Prinzip, dass durch ein sich änderndes Magnetfeld ein ringförmiges elektrisches Feld induziert wird (Abb. 2.18a und Abb. 2.18b). Dieses sich durch Induktion aufbauende Magnetfeld induziert das elektrische Beschleunigungsfeld für die Elektronen, die gleichzeitig durch das Magnetfeld auf einer Kreisbahn gehalten werden.

Die Erregungsspulen, die das Magnetfeld erzeugen, werden mit einer Wechselspannung betrieben. Als Beschleunigungsphase kann nur die erste Viertel-Periode der Erregung genutzt werden, da sich dann das elektrische Feld umkehrt. Die mit dem Betatron erzeugte Strahlung ist also entsprechend dieser Frequenz gepulst.

Das erste medizinische Betatron wurde 1948 in Betrieb genommen. In den 50er- und 60er-Jahren wurden Betatrons mit für die strahlentherapeutischen Zwecke ausreichenden Dosisleistungen und Energien von mehreren medizintechnischen Firmen zur Serienreife entwickelt (z.B. von Siemens mit Elektronenenergien zwischen 25 MeV und 45 MeV, Abb. 2.19). Diese Maschinen waren zuverlässig und praxistauglich. Sie wurden jedoch schon 10–20 Jahre später durch die Linearbeschleuniger verdrängt, die den Vorteil höherer Dosisleistungen hatten und kleiner, leichter und kostengünstiger waren.

Mehrstufige Elektronenlinearbeschleuniger

Die Idee der Beschleunigung von Elektronen durch elektromagnetische Wellen ist es, die Elektronen in eine Phasenlage vor dem Maximum der elektrischen Feldkomponente zu bringen. Haben Teilchen und Welle annähernd gleiche Geschwindigkeit, dann werden die Elektronen fortlaufend beschleunigt.

Beschleunigungsprinzip

Physikalische Grundlagen

Elektronen werden in Magnetfeldern auf eine Kreisbahn senkrecht zu den Feldlinien gezwungen. Dabei nehmen

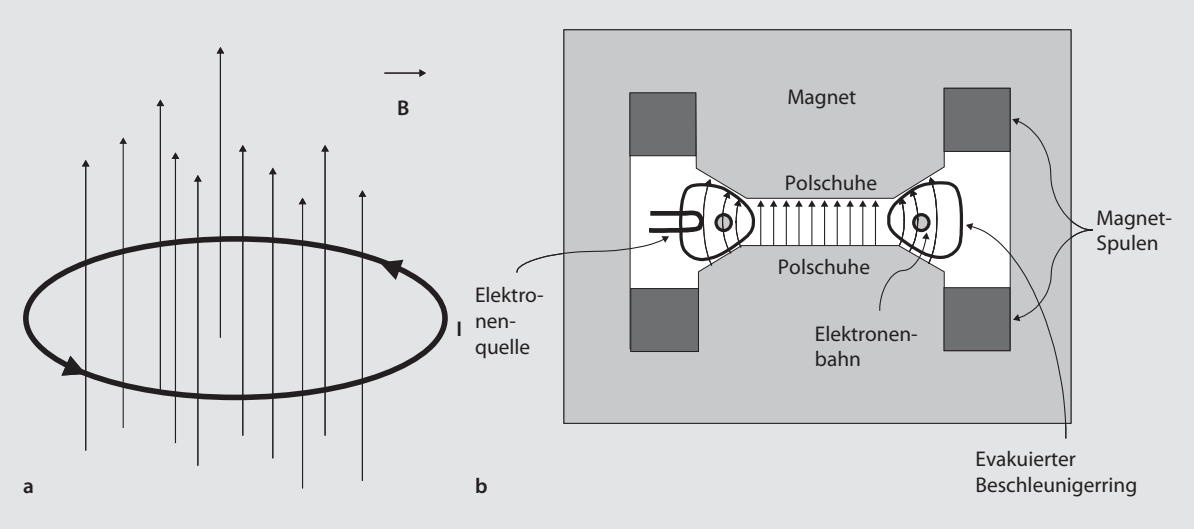


Abb. 2.18 **a** Die grundlegende Idee des Betatrons: Ein sich änderndes magnetisches Feld *B* induziert ein ringförmiges elektrisches Feld. In einem ringförmigen Leiter wird der Strom *I* erzeugt. **b** Aufbau des Betatrons (Querschnitt)

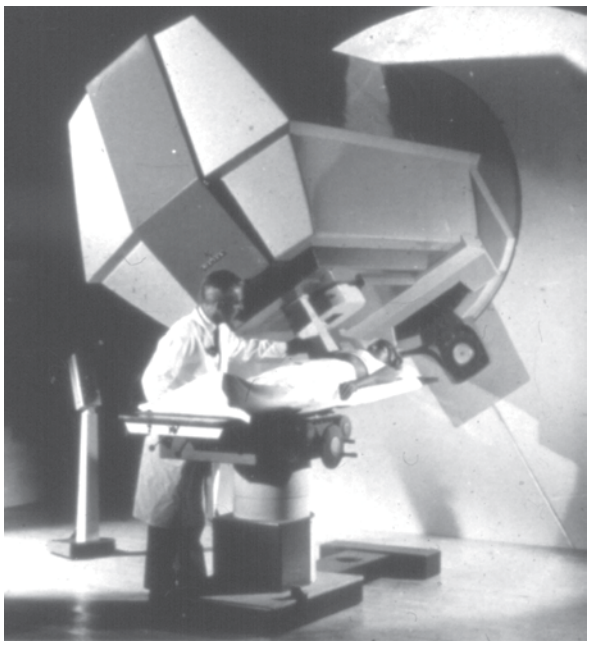


Abb. 2.19 Betatron der Firma Siemens

die Elektronen keine Energie auf. In elektrischen Feldern werden die Elektronen in Richtung der Feldlinien beschleunigt, die Energieaufnahme ist dabei proportional zur Feldstärke. Bei der Beschleunigung von Elektronen bedient man sich elektrischer, für die Bahnführung dagegen magnetischer Felder. Elektronen erreichen bereits bei Energien von unterhalb 2 MeV annähernd Lichtgeschwindigkeit. Eine weitere Beschleunigung bewirkt dann praktisch nur noch Massenzuwachs. Im für die Strahlentherapie wichtigen Energiebereich zwischen 4 Mev und 18 Mev haben die Elektronen also nahezu konstante Geschwindigkeit (Lichtgeschwindigkeit).

Prinzip eines einstufigen Linearbeschleunigers

Der Aufbau eines einfachen einstufigen Linearbeschleunigers entspricht dem einer Therapieröntgenröhre (Abb. 2.20). In einem evakuierten Glasgefäß ist auf der einen Seite eine Heizspirale als Elektronenquelle eingebracht, auf der gegenüberliegenden Seite ein dünnes Metallfenster, zwischen beiden liegt eine Beschleunigungsspannung. Dabei bildet der Heizfaden die Kathode, das Metallfenster die Anode. Zwischen Kathode und Anode baut sich ein elektrisches Feld auf, die aus dem Heizfaden austretenden Elektronen werden in diesem Feld zum Metallfenster hin beschleunigt, treten durch das Metallfenster hindurch und prallen auf die hinter dem Metallfenster angebrachte Wolframscheibe (Target). Im Target werden die Elektronen abgebremst, beim Abbremsen entsteht (wie in einer Röntgenröhre) Röntgenbremsstrahlung. Um nun für die Strahlentherapie Bremsstrahlung mit einer Strahlenqualität von mehreren MeV zu erreichen, müssten zwischen Anode und Kathode mehrere Millionen Volt Spannung angelegt werden. Diese Spannungen können zwar erzeugt werden, z. B. mit Van-de-Graaff-Generatoren, das Problem besteht jedoch in der Isolation solch hoher Spannung gegenüber der auf Erdpotenzial liegenden Umgebung. Um die Elektronen zwischen Glühdraht und Austrittsfenster mit genügend hoher Energie zu versehen, kann man sie also nicht einfach mit beliebig hohen Spannungen beschleunigen. Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung der mehrstufigen

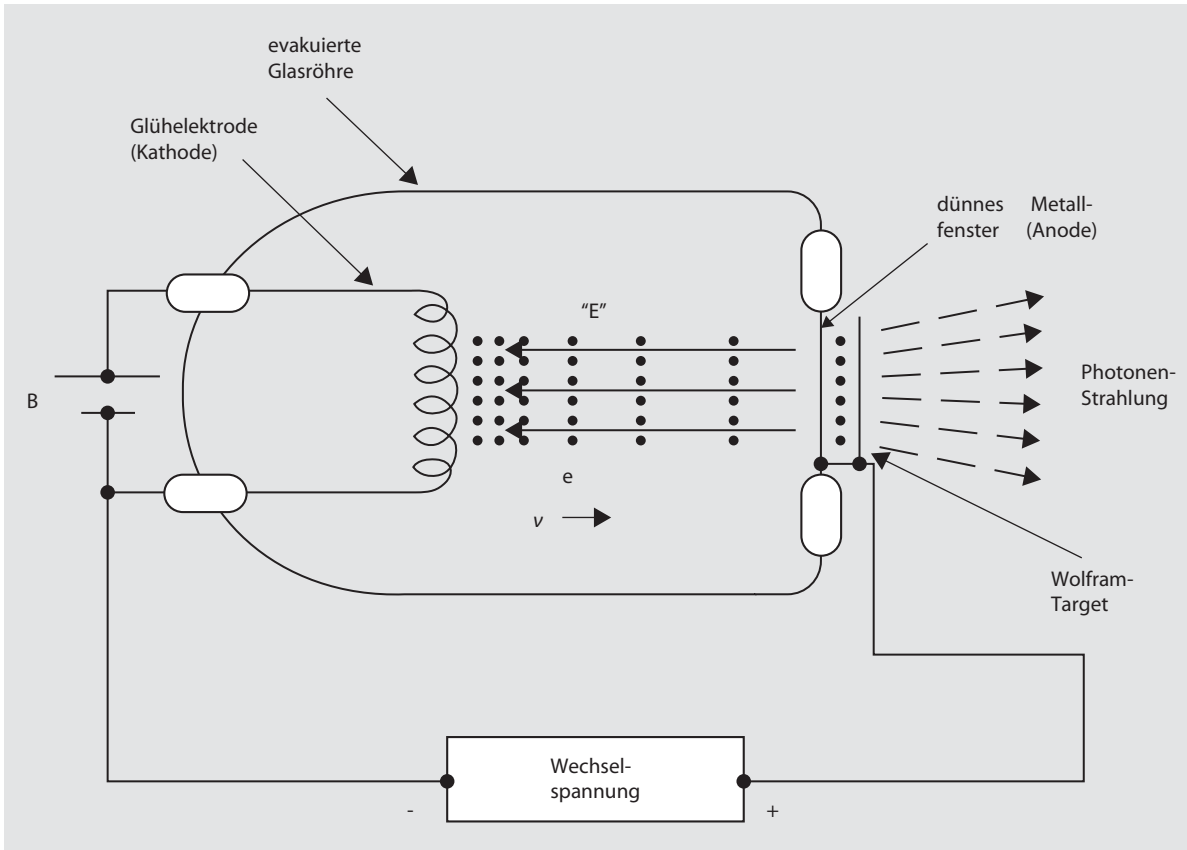


Abb. 2.20 Schema eines »einfachen« einstufigen Linearbeschleunigers

Beschleuniger geführt: Statt eine hohe Spannung einmal zu durchlaufen, wird eine niedrigere Spannung mehrfach durchlaufen. Die Spannungen werden dabei durch Mikrowellen erzeugt.

Hohlraumresonatoren

Die Beschleunigungselemente einer mehrstufigen Linearbeschleunigerröhre haben die Eigenschaften von Hohlraumresonatoren. Ein Hohlraumresonator ist z. B. ein Metallzylinder einer bestimmten Länge *l*. Die Ladungen in der Metallwand des Resonators können zu Schwingungen zwischen Boden und Deckel des Zylinders angeregt werden (Abb. 2.21, Abb. 2.22, Abb. 2.23). Eine solche Schwingung kann erzeugt werden, wenn sich der Hohlraumresonator im Feld einer Mikrowelle befindet und Resonanz herrscht. Das ist z. B. dann der Fall, wenn die Länge *l* des Resonators genau einer viertel Wellenlänge der Mikrowelle entspricht. Das Beschleunigungselement einer Linearbeschleunigerröhre entspricht einem Hohlraumresonator, mit je einer Lochblende (Apertur) im Boden und Deckel zum Durchtritt der beschleunigten Elektronen (Abb. 2.23).

Beschleunigung mit Wanderwellen

Das Kernstück des Linearbeschleunigers ist die Beschleunigerröhre. Ein einzelnes Segment eines Wanderwellenbeschleunigerrohres besteht aus mehreren 2,5 cm langen Hohlraumresonatoren, die zu einer Röhre zusammengesetzt werden. Wenn die Längen der Segmente des Beschleunigerrohres genau einer viertel Wellenlänge der Mikrowelle entsprechen, dann ist die Resonanzbedingung für die wie Hohlraumresonatoren wirkenden Beschleunigerrohrsegmente erfüllt. Bei Resonanz stellt sich im Beschleunigerrohr eine Ladungsverteilung ein, die sich im Takt der Mikrowellenfrequenz ändert (Abb. 2.24). In Abb. 2.24a sieht man, dass sich durch die von links nach rechts in das Beschleunigerrohr einlaufende Mikrowelle einerseits Segmente mit nur positiven Ladungen, andererseits solche mit nur negativen Ladungen bilden. Diese Segmente liegen an den Knoten (Nulldurchgängen) der elektrischen Feldkomponente der Mikrowellen; in solchen Segmenten kann keine Beschleunigung von Elektronen stattfinden. Weiterhin liegen zwischen den Segmenten mit gleichnamigen Ladungsträgern solche mit ungleichnamigen Ladungsträgern. Die Segmente, bei denen sich die negativen Ladungen auf der rechten Seite, die positiven

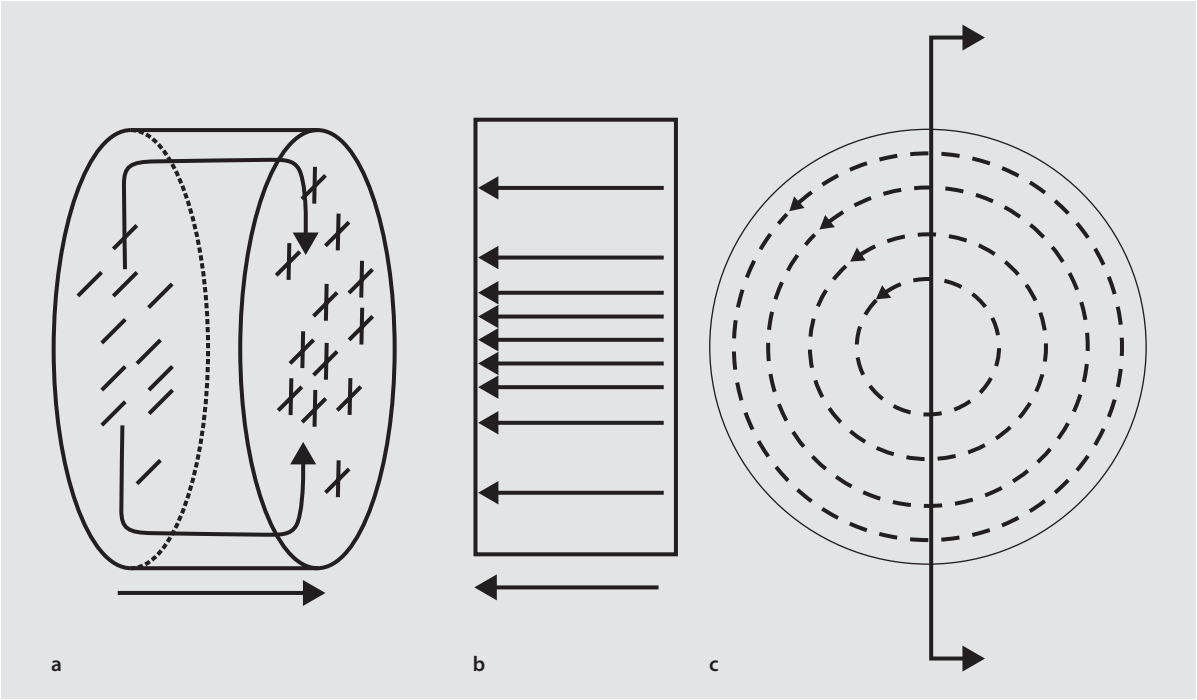


Abb. 2.21 **a** Ladungsverteilung in einem Hohlraumresonator. **b** Elektrische Feldlinien und **c** magnetische Feldlinien zum Zeitpunkt $t = t_0$

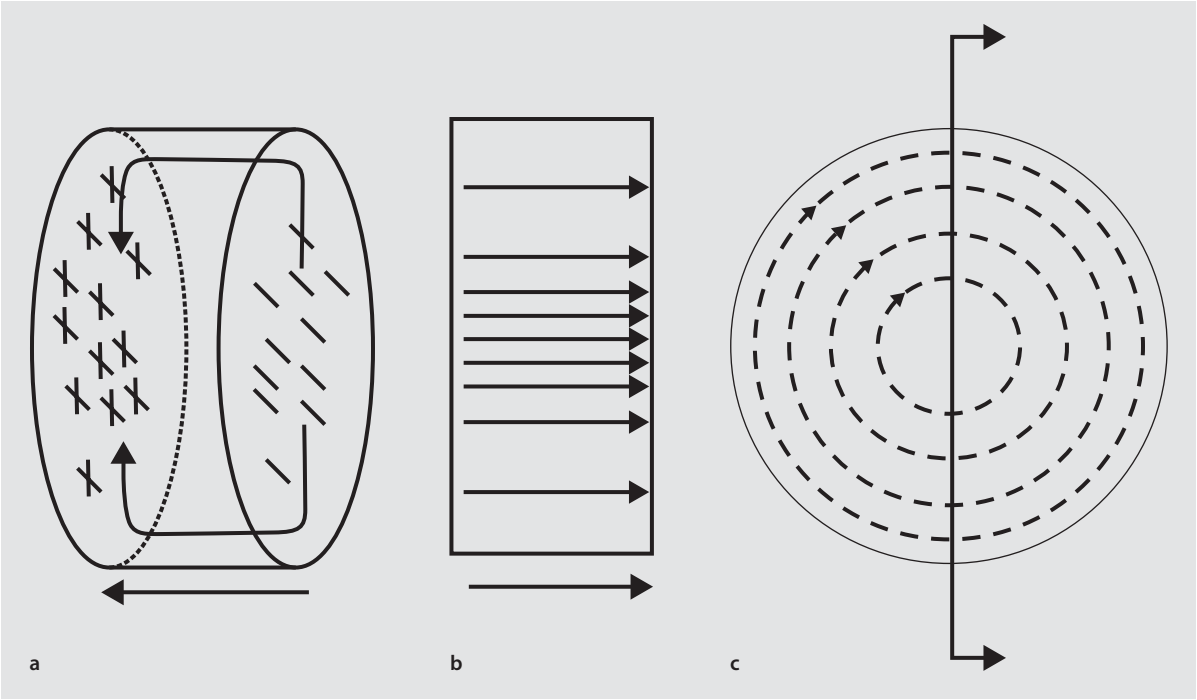


Abb. 2.22 **a** Ladungsverteilung. **b** Elektrische Feldlinien und **c** magnetische Feldlinien eines Hohlraumresonators zum Zeitpunkt $t = t_0 + T/2$

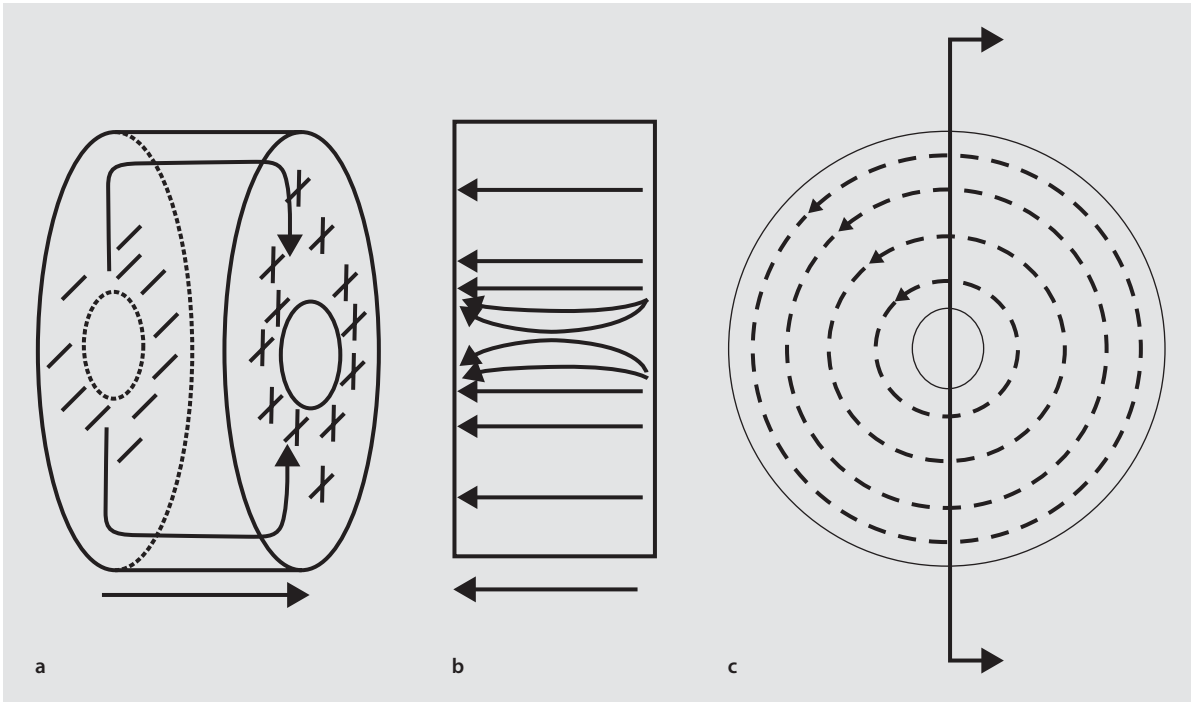


Abb. 2.23 Das Beschleunigungssegment eines Linearbeschleunigers ist im Prinzip ein Hohlraumresonator mit je einem Loch im Boden und Deckel des Resonators

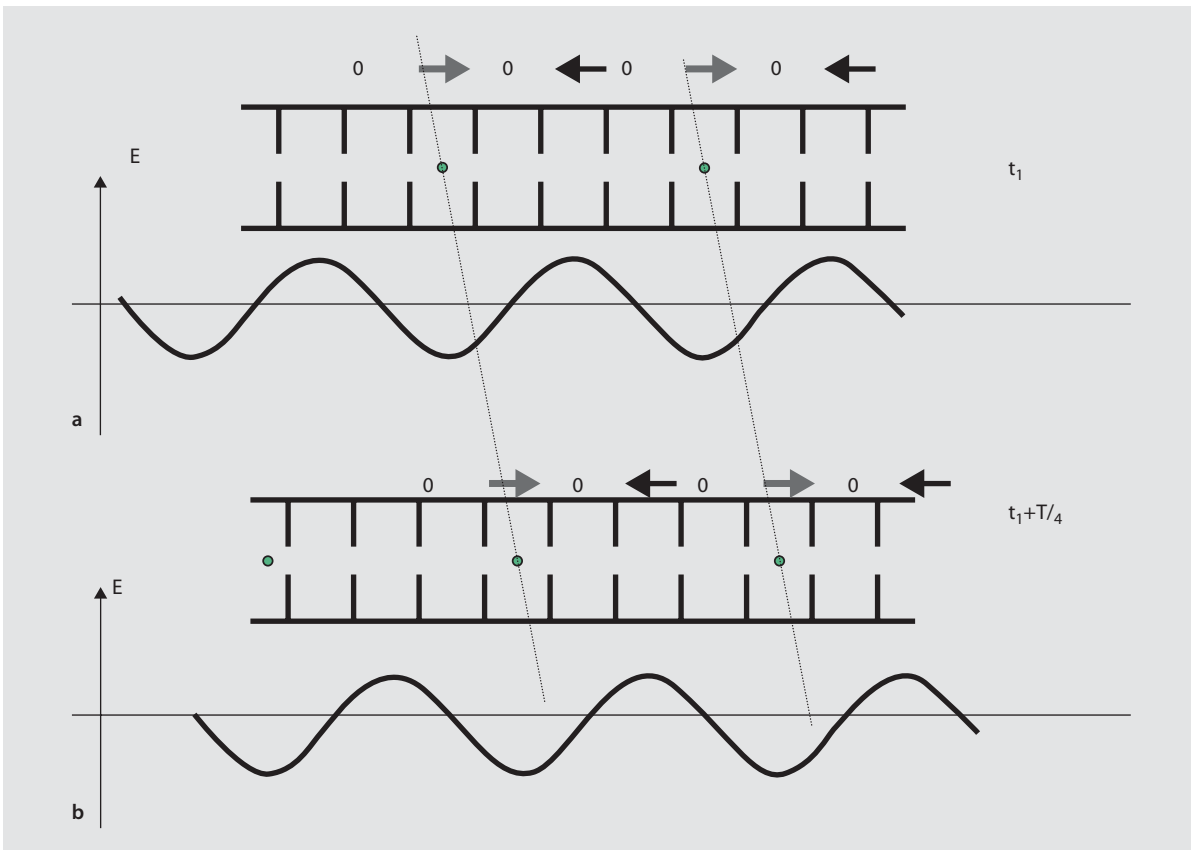


Abb. 2.24 Ladungsverteilungen im Beschleunigerrohr eines Wanderwellenbeschleunigers. Die verschiedenen Zeitpunkte t_1 und t_2 liegen ein Viertel der Schwingungsperiode auseinander

Ladungen auf der linken Seite sammeln, entsprechen einer maximalen positiven Amplitude der elektrischen Feldkomponente der Mikrowelle. Elektronen, die sich in Richtung der Mikrowellenausbreitung bewegen und sich in diesen Segmenten befinden, werden abgebremst. Die Segmente, bei denen sich die positiven Ladungen auf der rechten Seite, die negativen Ladungen auf der linken Seite sammeln, entsprechen einer maximalen negativen Amplitude der elektrischen Feldkomponente der Mikrowelle. Elektronen, die sich in Richtung der Mikrowellenausbreitung bewegen und sich in diesen Segmenten befinden, werden beschleunigt. In ◘ Abb. 2.24b sieht man, was passiert, wenn die beschleunigten Elektronen in das nächste Segment eintreten: Dann entspricht die Flugzeit der Elektronen von einem Segment zum nächsten gerade der Zeitspanne die notwendig ist, die Ladungsverteilung im benachbarten Segment so zu ändern, dass dort gerade wieder ein Maximum der negativen elektrischen Feldkomponente erreicht ist. Diese Zeitspanne t entspricht einem Viertel der Schwingungsdauer T der Mikrowelle. Die Elektronen, die sich mit Lichtgeschwindigkeit c bewegen, legen dabei die Strecke 4 cm zurück, was ja gerade der Segmentlänge entspricht. Aufgrund dieser Ladungsverteilung findet in jedem 4. Segment der Röhre eine Beschleunigung der Elektronen statt. Da die Geschwindigkeit der Elektronen derjenigen der Mikrowellen entspricht (Lichtgeschwindigkeit), werden die in jedem 4. Segment befindlichen Elektronenbündel in jedem Segment fortlaufend beschleunigt. Die maximal erreichbare Elektronenenergie hängt ganz offensichtlich von der Amplitude der elektrischen Feldstärke und der Anzahl der Segmente und damit der Länge des Beschleunigerrohres ab. Beträgt die elektrische Feldstärke 200 kV und ist das Beschleunigerrohr aus 50 Segmenten zusammengesetzt, dann kann eine Maximalenergie von 10 MeV erzielt werden. Die Rohrlänge beträgt dann 125 cm.

Cave

Bis zu solchen Energien ist die Rohrlänge für medizinische Beschleuniger noch praktikabel, bei höheren Energien werden die Beschleunigerrohre, die ja in horizontaler Lage in den Strahlerarm eingebaut werden müssen, zu lang.

Für höhere Energien ist daher das Prinzip des Stehwellenbeschleunigers eingeführt worden, das im Folgenden kurz erläutert werden soll.

Beschleunigung mit Stehwellen

Stehende Wellen werden im Beschleunigungsrohr erzeugt, indem man die Mikrowellen am rechten Rohrende reflektieren und in das Beschleunigerrohr zurücklaufen lässt. Durch Überlagerung von einlaufender und reflektierter Mikrowelle bilden sich in jedem zweiten Hohlraum Schwingungsbäuche, in den dazwischenliegenden Segmenten dagegen Schwingungsknoten. Die Lage der Knoten und Bäuche bleibt bei stehenden Wellen erhalten. Elektronen werden genau dann beschleunigt, wenn sie sich gerade zum Zeitpunkt der maximalen negativen elektrischen Feldstärke in den Segmenten mit Schwingungsbäuchen befinden. Sie werden dort mit der doppelten Spannung der ursprünglichen Mikrowellenamplitude beschleunigt, da sich im Wellenbauch die elektrischen Feldstärken der ein- und auslaufenden Welle addieren. Da zu jedem Zeitpunkt in jedem zweiten Hohlraum die Feldstärke 0 herrscht, findet jedoch im darauf folgenden Segment keine Elektronenbeschleunigung statt. Die »Nettobeschleunigung« ist daher bei gleicher Rohrlänge zunächst dieselbe wie beim Wanderwellenbeschleuniger. Nun macht man sich jedoch beim Stehwellenbeschleuniger zu Nutze, dass die feldfreien Segmente keine Beschleunigerfunktion haben und deshalb aus der Beschleunigungsstrecke herausgenommen und nach außen verlagert werden können (◘ Abb. 2.25). Dadurch reduziert sich die Länge des Beschleunigungsrohres bei gleicher Energie auf die Hälfte. Die meisten modernen hochenergetischen Linearbeschleuniger für die Strahlentherapie basieren daher auf dem Stehwellenprinzip. Ausführliche Darstellungen der Elektronenbeschleunigung in Linearbeschleunigern finden sich in Karzmak (1993), Green (1997), Podgorsak (1999),Schlegel (2000) und Schlegel (2002).

Aufbau eines modernen Elektronen-Linearbeschleunigers (LINAC)

Übersicht

Ein Elektronenlinearbeschleuniger besteht neben den Spannungs- und Stromversorgungen aus den Kontrollelementen sowie einem feststehenden Teil (engl. »stand«) und einem beweglichen Teil (Bestrahlungsarm, engl. »gantry«). Im Stand sind der Mikrowellensender (entweder Magnetron oder Klystron) und das Kühlsystem untergebracht, in der Gantry das Beschleunigungsrohr, Vakuum-, Druck- und AFC-Systeme sowie der Strahlerkopf. Eine Übersicht über den Aufbau eines Elektronenlinearbeschleunigers ist in ◘ Abb. 2.26 dargestellt. Die wichtigsten Komponenten sind:

Mikrowellensender	Die gängigen Mikrowellensender sind Klystrons und Magnetrons. Eine ausführliche Beschreibung von medizinisch eingesetzten Klystrons und Magnetrons findet sich in Karzmak 1993 und Green 1997.
Wellenleiter	Für den Transport der Mikrowellen vom Sender zum Beschleunigerrohr werden in der Regel rechteckige Hohlleiter eingesetzt. Um Hochspannungsüberschläge in den Hohlleitern zu vermeiden, werden diese mit Isoliergas (s. Drucksystem) gefüllt.

Modulator	Aufgabe des Modulators ist es, negative Hochspannungspulse zu erzeugen, die an die Kathode des Mikrowellengenerators (Klystron oder Magnetron) gelegt werden.
Zirkulator	Der Zirkulator (auch Isolator genannt) hat die Aufgabe, den Mikrowellensender vor reflektierten und auf den Wellenleitern zurücklaufenden Wellen zu schützen.
Elektronenkanone	Die Elektronenkanone injiziert freie Elektronen in das Beschleunigerrohr.
Beschleunigerrohr	Das Beschleunigerrohr ist das Kernstück des Elektronenbeschleunigers; je nach Betriebsart werden Wanderwellen- oder Stehwellenrohre eingesetzt.
AFC-System	Das AFC-System (»Auto-frequency-control-System«) hat die Aufgabe, die Frequenz des Magnetrons oder Klystrons ständig an die sich zeitlich geringfügig ändernden Resonanzfrequenzen anzupassen.
Kühlsystem	In einem Beschleuniger müssen eine ganze Reihe von Komponenten (v. a. die Beschleunigerröhre, der Mikrowellensender, der Zirkulator und die Mikrowellensümpfe sowie die Hochspannungstransformatoren im Modulator) ständig gekühlt werden.
Drucksystem	Um Spannungsüberschläge in den Wellenleitern zu vermeiden, werden diese mit Isoliergasen gefüllt (in der Regel Freon oder SF_6); das unter Druck stehende Gas muss gegenüber dem unter Vakuum stehenden Beschleunigerrohr und dem Mikrowellensender mit einem HF-Fenster abgedichtet werden.
Vakuumsystem	Das Beschleuniger- und Strahlführungsrohr muss bei Hochvakuum betrieben werden, damit einerseits Hochspannungsüberschläge vermieden werden, andererseits der Elektronenstrahl nicht abgebremst wird; dieser Druck wird z. B. durch den kombinierten Einsatz von mechanischen Pumpen und Ionenpumpen aufrechterhalten.

Strahlerkopf

Der Strahlerkopf bestimmt die physikalischen Eigenschaften der therapeutisch eingesetzten Strahlung in entscheidender Weise. Im Strahlerkopf muss zunächst die aus dem horizontal liegenden Beschleunigerrohr austretende Elektronenstrahlung um 90 Grad in Richtung Isozentrum umgelenkt werden. Hierzu dient ein magnetisches Umlenksystem, das oft allerdings nicht als 90°-System, sondern als 270°-Ablenkung ausgelegt ist (◘ Abb. 2.27). Im 270°-Magneten nimmt die Stärke des Magnetfeldes für größere Bahnradien zu. Elektronen mit höheren Energien werden daher einem höheren Magnetfeld ausgesetzt. Das inhomogene Feld wirkt wie eine achromatische Linse: Unabhängig von der Energie treffen alle Elektronen in einem gemeinsamen Brennfleck minimaler Ausdehnung auf dem Target auf.

Der Grund für die 270°-Ablenkung ist der Umstand, dass die aus dem Beschleunigerrohr austretenden Elektronen eine gewisse Energieunschärfe aufweisen, was bei einer 90°-Umlenkung mit einem homogenen Feld zu einem unverhältnismäßig großen Brennfleck und dies wiederum zu großem Halbschatten der Strahlenfelder führen würde.

Tipp

In modernen Beschleunigern wird dieser Nachteil daher durch achromatische Umlenksysteme umgangen, z. B. eine Ablenkung um 270 Grad.

In Linearbeschleunigern werden auf diese Weise Brennflecke von etwa 2–3 mm Durchmesser erreicht (10-mal kleiner als der Durchmesser einer ^{60}Co-Quelle). Für viele strahlentherapeutische Fragestellungen kann damit der erwünschte scharfe Abfall der Strahlendosis am Feldrand realisiert werden. Nach der Umlenkung im 270°-Magneten treten die Elektronen in den Bereich ein, wo aus dem scharf gebündelten Elektronenstrahl ein für die Therapie geeignetes Strahlenfeld erzeugt wird (◘ Abb. 2.28).

Tipp

Sollen die Elektronen direkt therapeutisch genutzt werden, ist lediglich noch eine Aufweitung des aus dem Umlenkmagneten austretenden Nadelstrahls erforderlich.

Diese wird meist durch eine dünne Metallfolie (Elektronenstreufolie) erreicht. Mit sog. Elektronentuben oder variablen Blenden wird das Feld geformt. Bei der Erzeugung von **Photonen** werden die beschleunigten Elektronen auf ein Target gelenkt (Wolfram-Metallscheibe), wo sie abgebremst werden und dabei ultraharte Bremsstrahlung erzeugen. Die Bremsstrahlung entsteht überwiegend in Vorwärtsrichtung, sodass in Strahlrichtung höhere Intensitäten auftreten als am Feldrand. Die erforderliche Homogenisierung wird durch Einführung eines Ausgleichskörpers (»flattening filter«) in den Strahlengang erreicht. Der Ausgleichskörper ist in modernen Beschleunigern meist so ausgelegt, dass ein Feld mit einer maximalen Grösse von 40×40 cm^2 homogenisiert werden kann.

Cave

Diese Homogenisierung wird jedoch teuer erkauft: Über 80 % der Strahlintensität wird im Ausgleichsfilter absorbiert.

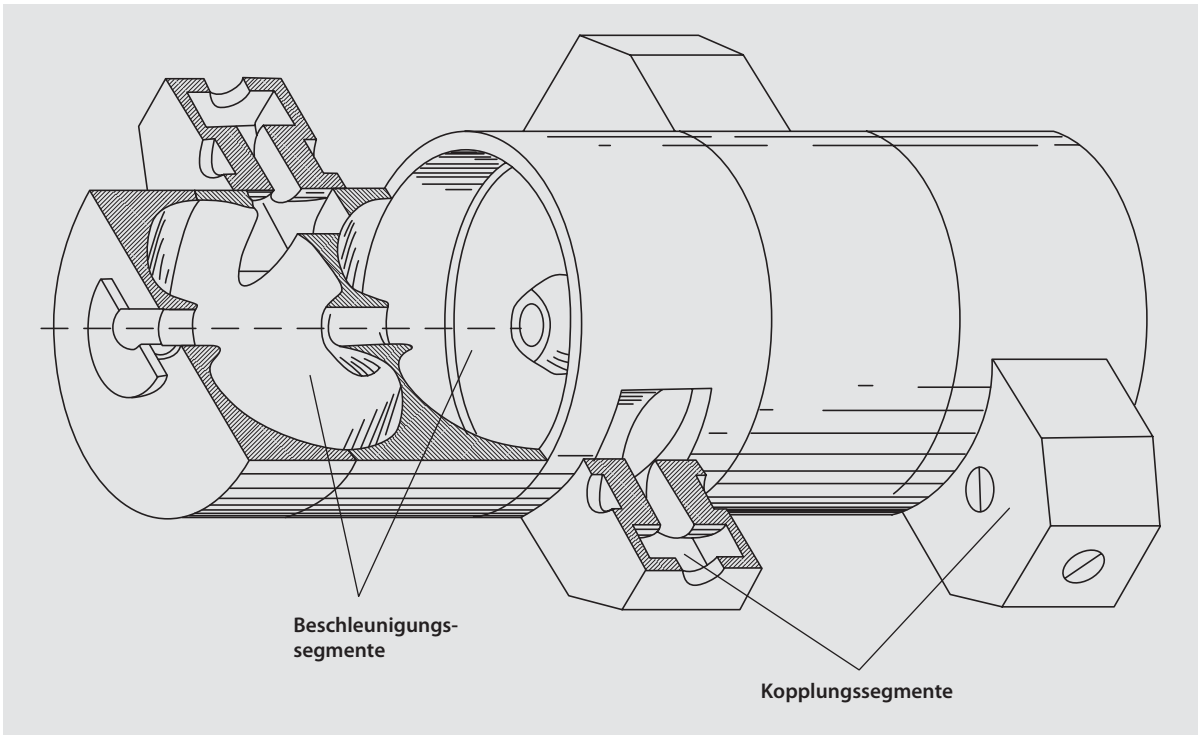


Abb. 2.25 Beschleunigungsrohr eines Stehwellenbeschleunigers mit ausgelagerten Kopplungssegmenten

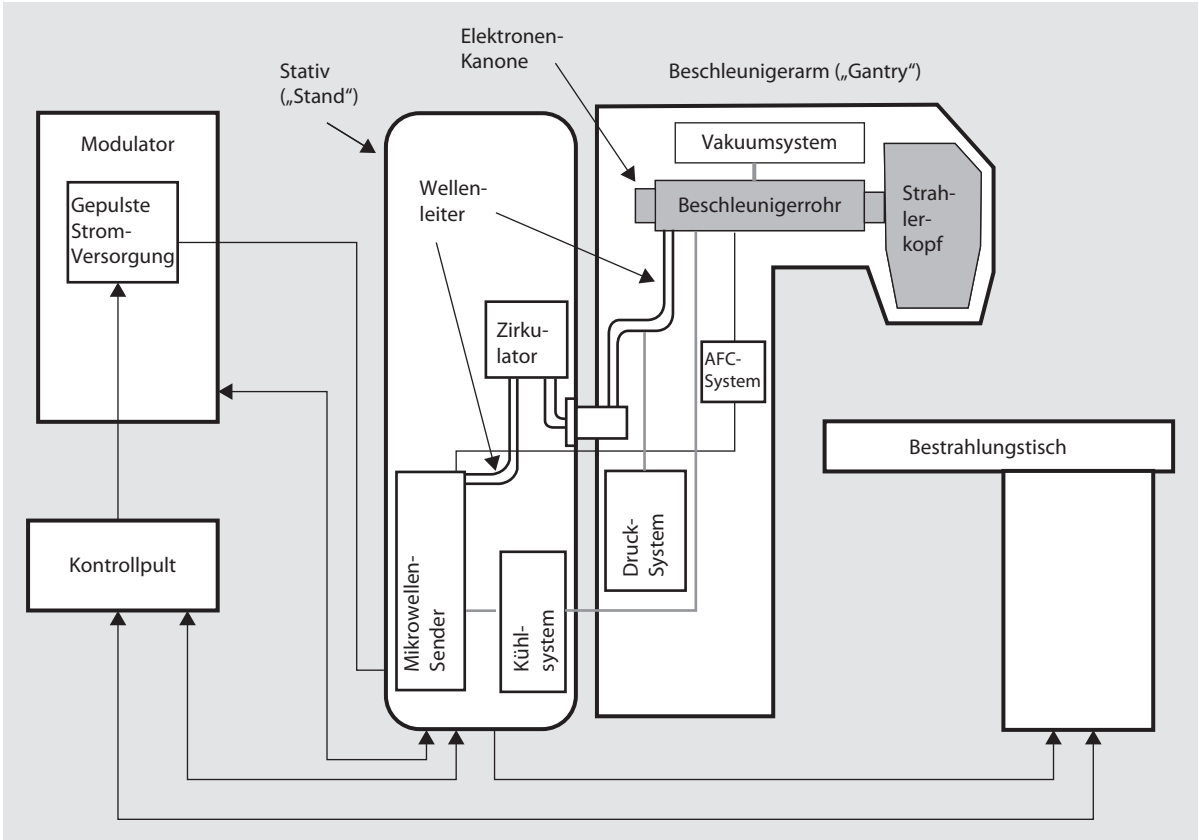


Abb. 2.26 Aufbau eines medizinischen Elektronenlinearbeschleunigers

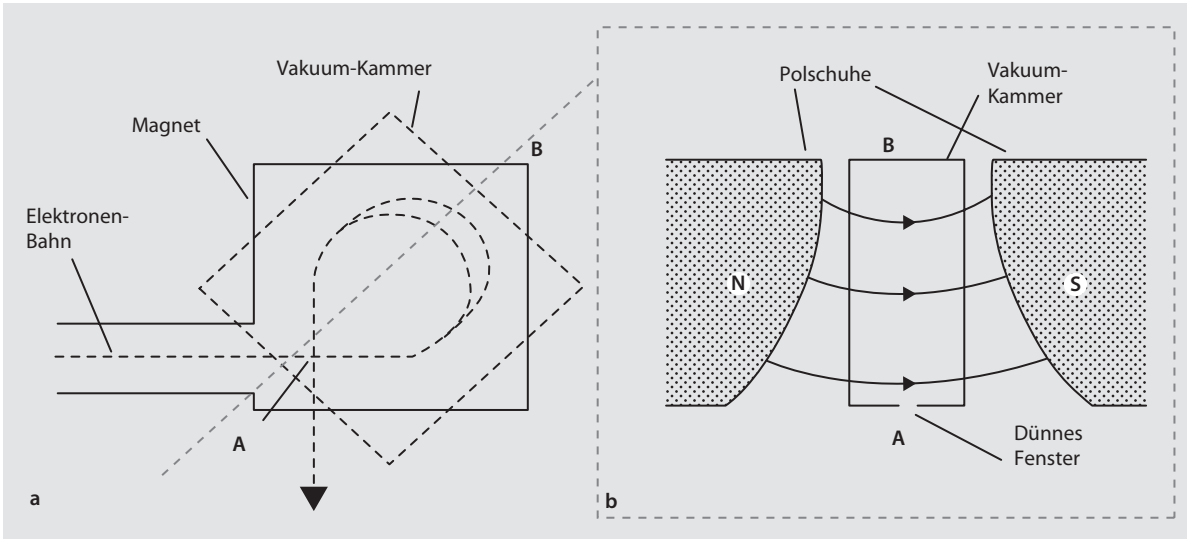


Abb. 2.27 Das Prinzip des achromatischen 270°-Umlenksystems im Strahlerkopf eines Elektronenlinearbeschleunigers. **a** Aufsicht, **b** Querschnitt entlang der Linie AB

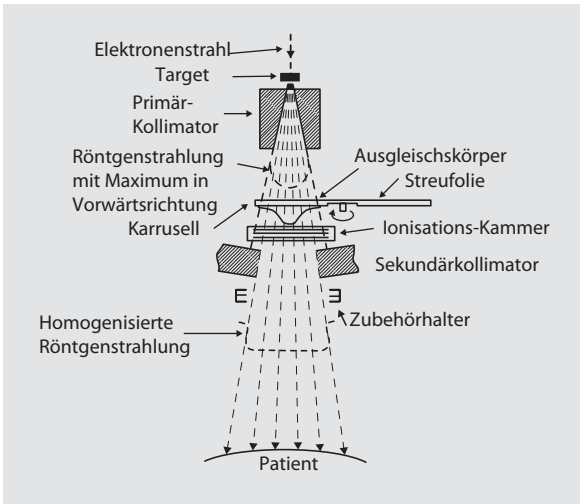


Abb. 2.28 Strahlenfelderzeugendes System eines Elektronenlinearbeschleunigers bestehend aus Target, Primärkollimator, Ausgleichskörper, Ionisationskammer und Sekundärkollimator

Die primäre Strahlintensität gegenüber dem Elektronenmodus muss deshalb um Größenordnungen erhöht werden. In modernen Beschleunigern können, dank der erzielbaren hohen Elektronenströme im Beschleunigerrohr, trotzdem hohe Photonen-Dosisleistungen erreicht werden.

Bei kleinvolumigen Bestrahlungen (wie in der stereotaktischen Strahlentherapie oder der IMRT) ist es prinzipiell möglich, auf den Ausgleichkörper zu verzichten und damit die hohe Dosisleistung des nicht homogenisierten Photonenstrahles zu nutzen. Der Nichthomogenität des Feldes muss dann bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil des Strahlerkopfes ist das Monitorsystem. Dies besteht aus einer Anzahl von Flächendetektoren (Ionisationskammern), die durchstrahlt werden und mit deren Hilfe sowohl die Strahlintensität als auch die Homogenität des Strahlenfeldes laufend kontrolliert werden.

Cave
Das Monitorsystem muss redundant ausgelegt sein, da aus Gründen der Absolutdosierung der Strahlung höchste Zuverlässigkeit gefordert ist.

Strahlbegrenzungssysteme (Kollimatoren)

Die Standardstrahlbegrenzung besteht aus im Strahlengang übereinanderliegend angeordneten (meist etwa 10 cm hohen) Wolframblöcken, die variabel so einstellbar sind, dass rechteckige Strahlenfelder bis zu einer maximalen Größe von etwa 40×40 cm^2 (im Isozentrum) erreicht werden. Man unterscheidet:

- den Kollimator, der die primär vom Target ausgehende Strahlung kollimiert,
- einen darunter liegenden, das maximale Strahlenfeld definierenden Sekundärkollimator und
- die variabel einstellbaren Kollimatorblöcke, die das endgültige, rechteckige Strahlenfeld definieren. Diese Kollimatorblöcke liegen ebenfalls getrennt übereinander und sind so einstellbar, dass rechteckige Strahlenfelder bis zu einer maximalen Größe von etwa 40×40 cm^2 erreicht werden.

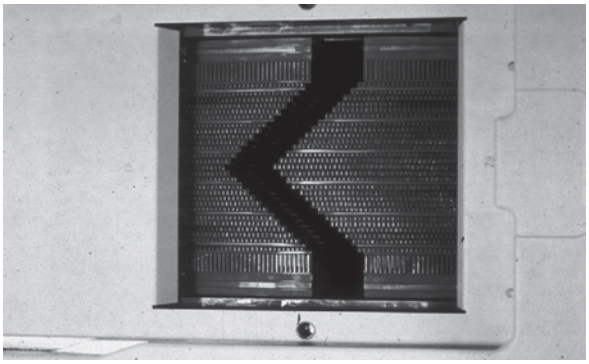


Abb. 2.29 Multileaf-Kollimator eines Elektronenlinearbeschleunigers

Multileaf-Kollimatoren

Bei modernen Linearbeschleunigern sind Kollimatorsysteme im Linearbeschleuniger integriert, die nach dem »Multileaf-Prinzip« arbeiten. Diese Kollimatoren bestehen aus einer Vielzahl von dünnen Wolframscheiben, die paarweise einander gegenüberliegend angeordnet sind (Abb. 2.29). Die Lamellen können einzeln computergesteuert so verstellt werden, dass beliebig geformte Strahlenfelder aus dem Grundfeld des Beschleunigers ausgeblendet werden können. Multileaf-Kollimatoren sind heute die Voraussetzung für die Applikation tumorkonformer Strahlendosisverteilungen, z. B. mit der 3-D-geplanten Konformationstherapie oder intensitätsmodulierten Feldern (IMRT; Bortfeld et al. 1999). Diese Therapieformen werden heute überwiegend mit im Strahlerkopf integrierten Multileaf-Kollimatoren durchgeführt, die irreguläre Strahlenfelder bis zu 40×40 cm^2 oder intensitätsmodulierte Strahlenfelder erzeugen können. Allerdings kann derzeit bei diesen integrierten Kollimatoren aus technischen Gründen eine Lamellenbreite von 5 mm nicht unterschritten werden.

Cave
Diese Auflösungsgrenze kann sich v. a. bei kleinen irregulär geformten Zielvolumina nachteilig auswirken.

Für Spezialbehandlungen wie z. B. die stereotaktisch geführte Strahlentherapie von kleinvolumigen Zielvolumina sind daher höher auflösende Multileaf-Kollimatoren (sog. »Mikro-Multileaf-Kollimatoren«) mit Lamellenbreiten zwischen 1,6 und 3 mm im Einsatz, die entweder im Strahlenkopf integriert sind oder als Zusatzgeräte am Zubehörhalter des Linearbeschleunigers angebracht werden können. Eine ausführliche Darstellung der Problematik und des Einsatzes von Multileaf-Kollimatoren findet man bei Webb (1993, 1997, 2000), Boyer (1999), Schlegel (2005) und Loverock (2007).

Zusammenfassung der Eigenschaften des Elektronen-LINAC

Die Technik und Physik der Elektronenbeschleunigung wird heute so perfekt und zuverlässig beherrscht, dass Linearbeschleuniger als wichtigste Strahlenquelle der Strahlentherapie angesehen werden können.

Durch die Variabilität der Strahlenart (Elektronen oder Photonen) und der Energie können Linearbeschleuniger im gesamten klassischen Gebiet der Teletherapie oberflächlicher und tief liegender Tumoren eingesetzt werden.

Entsprechend der günstigen physikalischen und technischen Eigenschaften sind Linearbeschleuniger heute universell einsetzbar. Sie eignen sich für Großfeldbestrahlungen, die zur Erreichung der erforderlichen Feldgrößen in mehreren Metern Entfernung vom Fokus mit hohen Dosisleistungen durchgeführt werden müssen, bis hin zur Bestrahlung mittelgroßer und kleinster Zielvolumina in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie oder der stereotaktisch geführten Strahlentherapie und Radiochirurgie.

Durch die Variabilität der Strahlenart (Elektronen oder Photonen) und der Energie können Linearbeschleuniger im gesamten klassischen Gebiet der Teletherapie oberflächlicher und tief liegender Tumoren eingesetzt werden.

Literatur

Bortfeld T, Stein J, Schlegel W (1998) Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern. In: Richter J (Hrsg) Strahlenphysik für die Radioonkologie. Thieme, Stuttgart, S 121–129

Boyer AL, Xing L and Xia P (1999) Beam shaping and intensity modulation. In: van Dyk J (ed.) The Modern Technology of Radiation Oncology. Medical Physics Publishing, S 437–479

Brahme A (1984) Dosimetric precision requirements in radiation therapy. Acta Radiol Oncol 23:379–391

Christ G, Dohm OS, Bruggmoser G, Schüle E (2001) The use of plane-parallel chambers without any cross-calibration. Phys Med Biol 47:N121–126

Chuang CF, Verhey LJ, Xia P (2002) Investigation of the use of MOSFET for clinical IMRT dosimetric verification. Med Phys 29(6):1109–1115

DIN Deutsches Institut für Normung (1997) Dosismessverfahren nach der Sondenmethode für Photonen- und Elektronenstrahlung, Teil 2: Ionisationsdosimetrie, Deutsche Norm DIN 6800–6802, Deutsches Institut für Normung, Berlin

Feist H (1982) Determination of the absorbed dose to water for high energy photons and electrons by total absorption of electrons in ferrous sulphate solution. Phys Med Biol 27:1435–1447

Greene D, Williams PC (1997) Linear accelerators for radiation therapy. IOP-Publishing, Bristol

IAEA International Atomic Energy Agency (2000) Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Technical Report Series no. 398, IAEA, Wien

ICRU International Commission on Radiation Units and Measurements (1984) Stopping powers for electrons and positrons, ICRU Report 37, ICRU, Bethesda, MD
International Organization for Standardization (ISO) (1995) Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. Switzerland
Johns HE, Cunningham JR (1971) Physics of radiology, Charles C. Thomas Publ. 3rd edn. Thomas, Springfield IL
Jones AO, Kleiman MT (2003) Patient setup and verification for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Med Dosim 28:175–183
Karzmark CJ, Nunan CS, Tanabe E (1993) Medical electron accelerators. McGraw-Hill, New York
Loverock L (2007) Linear Accelerators. In: Mayles P, Nahum L and Rosenwald JC (eds) Handbook of Radiotherapy PhysicsTaylor & Francis, S 197–240
Mould RF (1993) A century of x-rays and radioactivity in medicine. IOP Publishing, Bristol
Niroomand-Rad A, Blackwell C, Coursey B et al. (1998) Radiochromic film dosimetry: recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. Med Phys 25:2093–2115
Olsson L, Baeck S, Magnussen P, Haraldsson P (1998) 3-D-Dosimetry using gels and MRI. In: Hazle J, Boyer A (eds) Imaging in radiation therapy. AAPM Monograph 24, Medical Physics Publishing, S 475–504
Podgorsak E, Metcalfe P and van Dyk J (1999) Medical Accelerators. In: van Dyk J (ed.) The Modern Technology of Radiation Oncology. Medical Physics Publishing S 349–435
Reich H (Hrsg) (1990) Dosimetrie ionisierender Strahlung. BG Teubner, Stuttgart
Roesch WC, Attix FH (1966) Basic concepts of dosimetry. In: Attix et al. (eds) Radiation dosimetry, Vol. 1: Fundamentals
Roos M, Hohlfeld K (1989) Die kalorimetrische Darstellung der Einheit der Wasserenergiedosis. PTB-Mitteilungen 99:370–374
Rowbottom CG, Jaffray DA (2004) Characteristics and performance of a micro-MOSFET: an «imageable« dosimeter for image-guided radiotherapy. Med Phys 31:609–615
Rustgi S, Frye D (1995) Dosimetric characterization of radiosurgical beams with a diamond detector. Med Phys 22:2117–2121
Schlegel W (2006) Beam delivery in 3D conformal radiotherapy using multi-leaf-collimators. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL (eds) New technologies in radiation oncology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 255–264
Schlegel W (2000) In: 3D conformal radiation therapy, Multimedia Introduction to Methods and Techniques. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Schlegel W (2002) Bestrahlungsgeräte der Teletherapie. In: Schlegel W, Bille J (Hrsg) Medizinische Physik 2. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 369–393
Schulz RJ, Huq MS, Venkataramanan N, Motakabbir KA (1991) A comparison of ionization-chamber and water-calorimeter dosimetry for high-energy x-rays. Med Phys 18:1229–1233
Spencer LV, Attix FH (1955) A theory of cavity ionization. Rad Res 63:191–199
Trump JG (1964) Radiation for therapy – in retrospect and prospect. Am J Roentgenol 91:22–30
Webb S (1993) The physics of three-dimensional radiation therapy. IOP-Publishing, Bristol
Webb S (1997) The physics of conformal radiotherapy: Advances in technology. IOP-Publishing, Bristol
Webb S (2000) Intensity modulated radiation therapy. IOP-Publishing, Bristo

Strahlenbiologische Grundlagen

K.-J. Weber, F. Wenz

3.1 Basisphänomene und ihre Interpretation – 48
3.1.1 Strahlenarten und Strahlenqualität – 49
3.1.2 Stochastisches Prinzip – 50
3.1.3 Das Prinzip der Akkumulation – 50
3.1.4 Erholung (»recovery«) vom subletalen Strahlenschaden – 52
3.1.5 LET und RBW – 54
3.1.6 Sauerstoffeffekt – 56
3.1.7 Strahlung und Zellzyklus – 57

3.2 Molekulare Strahlenbiologie – 60
3.2.1 Streiflichter Strahlenchemie – 60
3.2.2 DNA-Reparatur – 63
3.2.3 Chromosomenaberrationen – 65
3.2.4 Signale: Zellzyklusarrest und Apoptose – 66

3.3 Klinische Strahlenbiologie – 71
3.3.1 Zellen und Gewebe – 71
3.3.2 Radiobiologie von Tumoren – 73
3.3.3 Therapeutische Breite durch Fraktionierung – 78

Literatur – 85

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_3, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die klinische Radioonkologie entwickelte sich in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts weitgehend durch Empirie. Dabei wurden bereits wesentliche Konzepte der modernen Radiotherapie etabliert. Die radiobiologische Grundlagenforschung beförderte dabei – und dies gilt weiterhin – unser Verständnis der biologischen Strahleneffekte und eine Optimierung der klinischen Strahlenanwendung.

Zu den bedeutendsten Beiträgen der Radiobiologie, nicht alleine für die klinische Radioonkologie, gehören die Quantifizierung der Beziehung zwischen Zytotoxizität und Bestrahlungsdosis sowie der Nachweis von zellulären Reparatur- bzw. Erholungsprozessen. Die daraus abgeleiteten grundlegenden Prinzipien sind weiterhin unverzichtbar für das Verstehen von Dosis-Wirkungs-Beziehung für Tumorkontrolle und Normalgewebskomplikationen sowie für Zeit-Dosis-Effekte:

- Stochastik der Strahlenwirkung,
- Akkumulation durch Wechselwirkung subletaler Strahlenschäden (»sublethal damage«, SLD) und
- dessen Revertierung durch zeitliche Trennung der Schadensinduktion (Protrahierung oder Fraktionierung der Gesamtdosis: »sublethal damage recovery«, SLDR).

Untersuchungen über die Rolle von Sauerstoff und der Nachweis hypoxischer, radioresistenter Tumorzellen sind ein weiterer wesentlicher Beitrag, der zur Theorie der Reoxygenierung und zur Entwicklung der hyperbaren Sauerstofftherapie (»hyperbaric oxygenation«, HBO) und von Pharmaka zur Sensibilisierung hypoxischer Tumorzellen (»hypoxic cell sensitizers«) geführt hat. Arbeiten über die Ursachen von Tumorhypoxie resultierten im vertieften Verständnis der Wechselbeziehung von Gewebevaskularisierung und Tumorigenese und lieferten Strategien für zielgerichtete antivaskuläre Therapien. Proliferationskinetische Studien haben ganz entscheidend die Etablierung akzelerierter Behandlungsschemata gefördert. Die Aufklärung der radiobiologischen Besonderheiten dicht ionisierender, Hoch-LET-Strahlung (linearer Energietransfer, LET) liefern eine Basis für die Strahlentherapie mit Schwerionen. Systematische Untersuchungen zu den zellulären Effekten einer Kombination von Strahlung mit Zytostatika begleiten klinische Studien. Das rasant wachsende molekularbiologische Wissen erlaubt die Identifizierung molekularer Targets, deren gezielte, zelltypspezifische Beeinflussung – durch gentherapeutische Verfahren oder durch geeignete Inhibitoren – bereits Gegenstand klinischer Forschung ist oder in einigen Fällen bereits Einzug in die Klinik gehalten hat.

3.1 Basisphänomene und ihre Interpretation

Die **Verhinderung von Zellproliferation** ist der bedeutsamste biologische Effekt ionisierender Strahlung sowie zentrales Anliegen bei der klinisch-therapeutischen Strahlenanwendung.

Die dauerhafte Inaktivierung der Teilungsfähigkeit einzelner Zellen in Geweben oder in der In-vitro-Kultur gilt als funktionale Definition des Zelltodes respektive des Zellüberlebens (»survival«). Dies muss sorgfältig von morphologisch manifesten Formen des Zelltodes – Apoptose oder nekrotischem Zelluntergang – unterschieden werden (die gleichwohl unter dem funktionalen Endpunkt subsummiert werden), da eine persistierende physikalische Präsenz oder unauffällige Morphologie bestrahlter Zellen nicht mit dem Erhalt deren mitotischer Aktivität gleichgesetzt werden kann.

Das Zellüberleben nach Bestrahlung stellt das bei weitem meistuntersuchte radiobiologische Phänomen dar. Aus seiner experimentellen Durchführung – der Bestimmung des Anteils bestrahlter Zellen einer Population, die in vitro jeweils zu einem Zellhaufen (Klon) heranwachsen – leitet sich der Begriff des klonogenen Überlebens ab. Die Erkenntnis übereinstimmender radiobiologischer Gesetzmäßigkeiten bei Untersuchung zellulärer Strahleneffekte (etwa Überleben) nach Exposition in vitro und – mit speziellen Techniken – für Zellen in Tumoren und Normalgewebe (in vivo) hat zur **Target-Zell-Hypothese** geführt, wonach Bestrahlungseffekte an Geweben auf zellulärer Grundlage erklärt werden können. Die Abhängigkeit dieser biologischen Funktion von der Bestrahlungsdosis, vom zeitlichen Muster der Bestrahlung (Fraktionierung oder Protrahierung) und von der Strahlenart (Einfluss der Ionisationsdichte) repräsentieren Basisphänomene, aus deren formaler Beschreibung Prinzipien der Strahlenwirkung abgeleitet werden können.

Tipp

Klonogenes Überleben nach Bestrahlung

Der Test der Klonogenität ist eine Basismethode der Strahlenbiologie und Goldstandard zur Ermittlung der Vitalität bestrahlter Zellen in vitro. Hierzu werden vereinzelte Zellen aus der Gewebekultur oder aus nach Bestrahlung exzidiertem Tumorgewebe in geeigneter Anzahl in Kulturgefäßen ausgesät, auf deren Boden sie anhaften. Bei mangelhafter Adhärenz können Zellen auch in semisoliden Medien (Weichagar) eingebettet werden. Nach einigen Wochen Inkubation unter Wuchsbedingungen wird die Anzahl der entstandenen Kolonien (Klone) bestimmt. Das Verhältnis zur Anzahl ausgesäter Zellen liefert die »plating efficiency«, aus der durch Normierung auf den Wert

unbestrahlter Kontrollen die Überlebensfraktion für eine bestimmte Dosis berechnet wird. Das Kriterium, nur Klone mit mindestens 50 Zellen zu erfassen, beschränkt den experimentellen Endpunkt auf anhaltende mitotische Aktivität (auch von Tochterzellen). Dies ist bedeutsam, da auch klonogen inaktivierte Zellen nach Bestrahlung noch eine oder einige wenige Mitosen durchlaufen können. Kurzzeittests der Zellvitalität wie die Zunahme der Zellzahl in bestrahlten vs. unbestrahlten Populationen (Proliferations-Assays) können daher vom klonogenen Assay deutlich abweichende Ergebnisse liefern.

Bestimmungen der Klonogenität bestrahlter Zellen in vivo sind deutlich aufwendiger und in manchen Fällen nur indirekt möglich. Für eine ausführliche Darstellung der verschiedenen Methoden und Analyseverfahren muss hier auf Lehrbücher verwiesen werden (z. B. Hall 2000). Als experimentelle Basisverfahren sollen aber genannt werden:

- das Nachwachsen von speziellen Gewebestrukturen nach Bestrahlung (Hautknötchen, Dünndarmkrypten), deren Anzahl in einem inspizierten Bereich als Maß für das Überleben einzelner für diese Regeneration verantwortlicher (Stamm-) Zellen gilt,
- Transplantation (Injektion) geeigneter Zellen aus bestrahlten Spendertieren (z. B. Mäuse) in Empfängertiere, wo sie auf deren Organen zu Kolonien heranwachsen (Knochenmarksstammzellen auf der Milz oder Zellen solider Tumoren auf der Lunge),
- »Dilution-Assay«, bei dem durch geeignete Verdünnung die jeweilige Anzahl von Tumorzellen aus bestrahlten vs. unbestrahlten Spendertieren bestimmt wird, die in Gruppen von Empfängertieren mit der gleichen Häufigkeit (z. B. bei 50 % der Tiere) zu Tumoren heranwachsen.

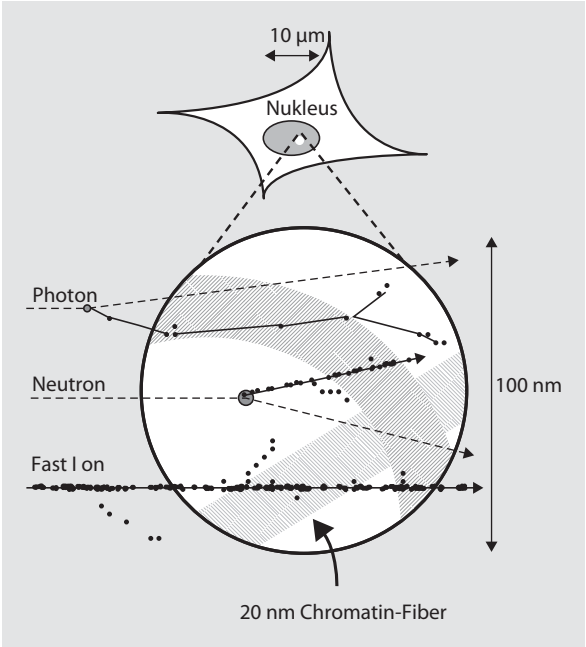


Abb. 3.1 Unterschiedliche räumliche Muster der Energieübertragung durch verschiedene Arten ionisierender Strahlung

3.1.1 Strahlenarten und Strahlenqualität

Bei den primären Wechselwirkungen von Photonen, von Elektronen oder von Kernpartikeln eines Strahlungsfeldes mit den atomaren Bausteinen der absorbierenden Materie entstehen geladene Sekundärteilchen (▶ Kap. 2).

Für **Röntgen- bzw. γ-Strahlung** sind dies Elektronen und die durch Kaskaden weiterer Stoßprozesse generierten Sekundärelektronen. Die initiale Verteilung der Elektronenenergien erstreckt sich bis nahe an die (maximale) Photonenenergie, und für z. B. 1-MeV-Photonen haben diese Elektronen Reichweiten, welche die Dimension einer Zelle deutlich übersteigen. Entlang der Bahnen **geladener Kernteilchen** (Protonen, α-Partikel, Schwerionen) werden ebenfalls Elektronen ausgelöst. Deren Energien liegen jedoch bei drastisch kleineren Werten, da aufgrund physikalischer Gesetze stets nur ein kleiner Anteil der kinetischen Energie eines Ions auf ein Elektron übertragen werden kann. **Neutronen** wechselwirken ausschließlich mit den Atomkernen, wobei als ionisierende Sekundärteilchen insbesondere Rückstoßprotonen (elastischer Streuung am Atomkern des Wasserstoffs), aber auch Spaltprodukte (α-Partikel oder schwerere Kernfragmente) entstehen, die wiederum Elektronen entlang ihrer Bahn generieren. Das räumliche Muster der Energieübertragung (Energietransfer) durch die geladenen Primär- oder Sekundärteilchen – und damit die mikroskopische Verteilung induzierter Veränderungen an Biomolekülen – ist also deutlich verschieden für unterschiedliche Strahlenarten, was profunden Einfluss auf die Strahlenwirkung hat (**Strahlenqualität**). Während in den Bahnspuren geladener Kernteilchen Ionisationen in hoher Dichte auftreten können (Mehrfachereignisse im Bereich weniger Nanometer), sind diese entlang der durch Photonen generierten Elektronenbahnen wohl separiert. Daraus resultiert eine insgesamt homogenere Verteilung aller Ionisationen (Abb. 3.1).

Allerdings hängt Letztere entscheidend von der Dispersion der Elektronenenergien ab. Insbesondere für langsame Elektronen – an den Bahnenden oder nach Er-

Tab. 3.1 LET-Werte (in keV/µm) für verschiedene Strahlenarten

60-Co γ-Strahlen (1,25 MeV)	0,2	Niedrige Ionisationsdichte
2-MeV-Elektronen	0,2	
250-kV-Röntgenstrahlung	2,0	
150-MeV-Protonen	0,5	
2-MeV-Protonen	17	Mittlere Ionisationsdichte
100-MeV-12-C-Ionen	26	
10-MeV-12-C-Ionen	150	Hohe Ionisationsdichte
2,5-MeV-α-Teilchen	170	

zeugung durch sehr weiche Röntgenstrahlung – können ebenfalls hohe Ionisationsdichten auftreten. Zur Charakterisierung der Strahlenqualität dient entsprechend der **lineare Energietransfer** (LET), die pro Wegstrecke ΔS der geladenen (Primär- oder Sekundär-)Teilchen im Mittel deponierte Energie ΔE, dessen Zahlenwert üblicherweise in Einheiten von keV/µm angegeben wird (Tab. 3.1).

3.1.2 Stochastisches Prinzip

Ionisierende Strahlung zeigt eine erstaunlich hohe energetische Wirksamkeit für biologische Effekte wie die Abtötung von Zellen oder die Mutagenese.

So entspricht eine Röntgendosis, die bei etwa 50 % bestrahlter proliferierender Zellen im Verlust der Teilungsfähigkeit resultiert (2 Gy), einer Temperaturerhöhung von nur 1/1000°C. Dies ist offensichtlich Ausdruck der Energiedissipation auf nur einen sehr kleinen Anteil der molekularen Bestandteile einer Zelle (Wassermoleküle oder Monomere von Makromolekülen), allerdings in für deren Ionisation erforderlichen hohen Einzelbeträgen. Setzt man für Wasser eine Ionisierungsenergie von 30 eV an, so ist bei der Dosis von 2 Gy gerade eines von 10^5 (!) H_2O-Molekülen betroffen. Bei der gleichen Dosis finden sich als molekulare Folgeprodukte an der DNA eines menschlichen Chromosoms von 10^8 Basenpaaren Länge lediglich etwa 30 induzierte Brüche im Zucker-Phosphat-Rücken, davon wenig mehr als im Mittel 1 Doppelstrangbruch (► Abschn. 3.2.1). Das Eintreffen solch seltener Ereignisse in entsprechend kleinen subzellulären Strukturen (oder Volumina) ist notwendigerweise statistischen Schwankungen um einen Mittelwert unterworfen und kann mit der **Poisson-Statistik** beschrieben werden. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit $P(n, N)$ an, dass bei einem Mittelwert von N (z. B. 1) genau n solcher Ereignisse (0, 1, 2 etc.) gefunden werden oder

$$P(n,\ N) = \frac{N^n}{n!} e^{-N} \tag{3.1}$$

Die Abhängigkeit von der Dosis ist hierbei noch nicht spezifiziert. Im einfachsten Fall ist der Zusammenhang zwischen der mittleren Häufigkeit biologisch effektiver Strahlenschäden (bezogen auf einen experimentellen Endpunkt) und der Dosis linear. Unter der zunächst formalen Annahme, dass es sich hierbei um letale Strahlenschäden handelt (etwa im Genom einer Zelle), ist die Wahrscheinlichkeit $P(0, N)$, gerade keinen letalen Schaden zu erhalten, die Fraktion überlebender Zellen in einer bestrahlten Population (»survival« S) oder:

$$S = e^{-D/D0}\ oder - \log_e S = D/D_0 \tag{3.2}$$

Dieser fundamentale Zusammenhang wird als »log cell killing« bezeichnet und bei der Darstellung experimenteller Dosis-Wirkungs-Beziehungen (z. B. für das Zellüberleben; s. hierzu Kasten »klonogenes Überleben nach Bestrahlung«) üblicherweise durch eine logarithmische Skalierung der Effektkoordinate berücksichtigt (Abb. 3.2).

Hierbei ist D_0 offensichtlich diejenige Dosis, bei der im Mittel gerade ein wirksamer Schaden entsteht ($S = e^{-1}$=0,37 oder 37 %). Solche rein exponentiellen Dosis-Wirkungs-Beziehungen werden daher auch als Ein-Treffer-Kurven (»single hit«) bezeichnet und typischerweise für den Funktionsverlust einfacher biologischer Einheiten gefunden (Enzymaktivität, Infektiosität von Viruspartikeln), in manchen Fällen aber auch für das Überleben von Säugetierzellen.

3.1.3 Das Prinzip der Akkumulation

Die Dosis-Wirkungs-Kurven für das Überleben (Klonogenität) von Zellen nach Röntgen- oder γ-Bestrahlung zeigen bei Darstellung im halblogarithmischen Raster zumeist einen nichtlinearen Verlauf (schematisiert in Abb. 3.2).

Aufgrund ihrer speziellen gekrümmten Form hat sich die Bezeichnung »Schulterkurve« eingebürgert. Diese Zunahme des biologischen Effekts (oder $-\log_e S$) je Dosisinkrement mit steigender Dosis impliziert sofort Interaktion: eine zunächst nicht näher spezifizierte Art des Zusammenwirkens von aus unabhängigen Ereignissen der Energiedeposition entstandenen Strahlenschäden. In den bereits angesprochenen mathematisch-statistischen Interpretationen wurde dieses **Akkumulationsphänomen** mit der Notwendigkeit erklärt, eine Mindestanzahl (m)

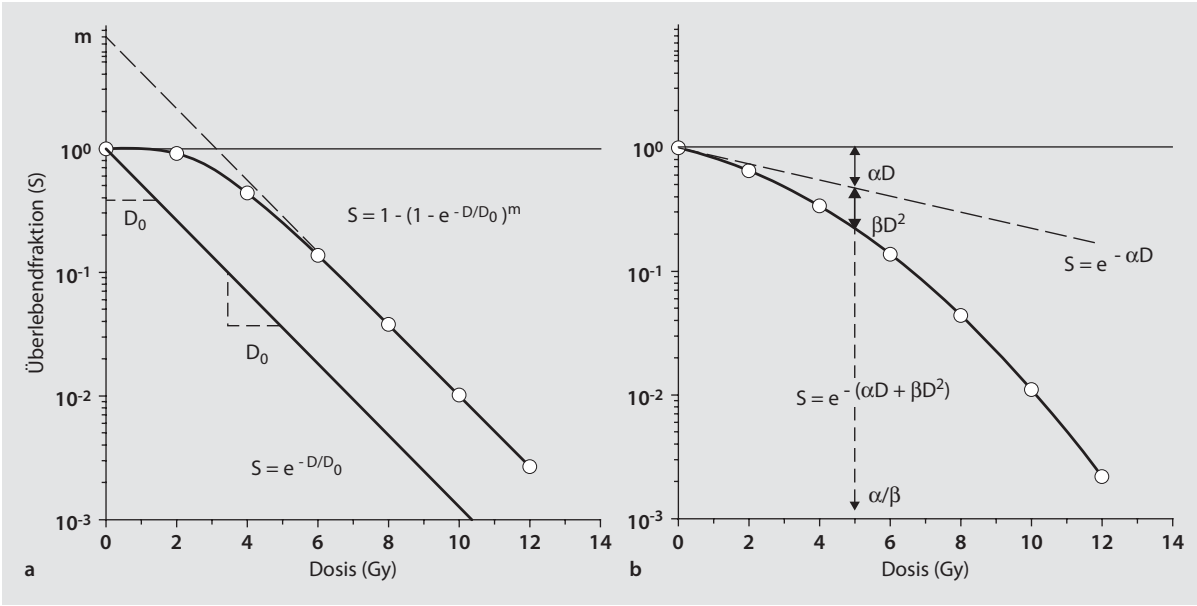


Abb. 3.2 **a, b.** Das Zellüberleben nach Bestrahlung (Klonogenität) wird auf einer logarithmisch skalierten Ordinate aufgetragen und berücksichtigt so das stochastische Prinzip der Strahlenwirkung. Typischerweise werden Dosis-Effekt-Kurven erhalten, die durch eine Zunahme der Steigung mit ansteigender Dosis gekennzeichnet sind und mit einer Akkumulation (oder Zusammenwirken bzw. Interaktion) von zellulären Schäden interpretiert wird. **a** Target-Theorie, **b** linear-quadratisches Modell

von für die spezielle biologische Funktion kritischen subzellulären Strukturen zu schädigen (mit der jeweiligen »Ein-Treffer-Wahrscheinlichkeit«: $1 - e^{-D/D0}$). Die abgeleitete Mehrbereichs-ein-Treffer-Kurve (»multi target formula«)

$$S = 1 - (1 - e^{-D/D_0})^m \qquad (3.3)$$

hat die Eigenschaft einer Schulter bei kleinen Dosen und einen exponentiellen Abfall im hohen Dosisbereich (s. Abb. 3.2). Sie fand außerordentlich verbreitete Anwendung, weshalb sie hier erwähnt ist. Allerdings steht die Vorhersage einer verschwindenden Anfangssteigung bei kleinen Dosen im klaren Gegensatz zu den experimentellen Beobachtungen. Dies ist zumindest bei Säugetierzellen der Fall, sodass ein weiterer Term für eine adäquate Beschreibung im Bereich niedriger Dosen eingeführt wurde. Bis auf die prinzipiell gültige Annahme der Kooperation zwischen Strahlenschäden – aus unabhängigen Ereignissen der Energiedeposition – ist die treffertheoretische Interpretation aus heutiger Sicht unangemessen. Insbesondere bleiben dynamische Vorgänge der intrazellulären Schadenserkennung und Prozessierung unberücksichtigt:

- die Revertierung von DNA-Schäden durch Reparatur,
- die damit konkurrierende Umwandlung in permanente letale Folgeprodukte (wie Chromosomenaberrationen: ▶ Abschn. 3.2) oder
- die Auslösung von Wachstumskontrollfunktionen (▶ Abschn. 3.2), die dann erst den biologischen Effekt auslösen oder modifizieren.

Alle aktuelleren Interpretationen des Akkumulationsphänomens unterstellen Nichtlinearität für die Prozessierung der linear mit der Dosis induzierten initialen Strahlenschäden.

Diesen aktuelleren Interpretationen entsprechende Grundgedanken sind

- eine mit steigender Schadenshäufigkeit sinkende Effektivität der Reparatursysteme oder
- die Entstehung wirksamer Folgeprodukte durch eine paarweise Interaktion zwischen initial unwirksamen Schäden (weil ohne Umwandlung revertierbar).

Diese zweite Idee – die Entstehung wirksamer Folgeprodukte – orientiert sich vornehmlich an der Bildung von chromosomalen Austauschaberrationen durch Interaktion von Bruchenden aus jeweils 2 separaten Bruchereignissen (▶ Abschn. 3.2). Es muss nun eine wichtige Unterscheidung vorgenommen werden. Wenn die interagierenden initialen Schäden durch unabhängige Ereignisse der Energiedeposition entstehen, ergibt sich eine quadratische Abhängigkeit von der Dosis (»inter track interaction«). Bei korrelierter Entstehung, etwa in der Bahn eines geladenen Primär- oder Sekundärteilchens (»intra track interaction«), resultiert dagegen eine lineare Abhängigkeit

von der Anzahl solcher Bahnen und damit von der Dosis. Für den experimentellen Endpunkt des Zellüberlebens ist dann:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \tag{3.4}$$

Dieses linear-quadratische Modell ist der zurzeit gebräuchlichste Formalismus zur Beschreibung der zellulären Strahlenwirkung.

Der Quotient α/β bezeichnet diejenige Dosis, bei der die Beiträge zur Zellinaktivierung durch den linearen und den quadratischen Term gleich groß sind (Abb. 3.2).

Er kann für verschiedene Zelltypen recht unterschiedlich sein; kleine α/β-Werte verweisen auf eine große Bedeutung des Akkumulationsphänomens bei der Strahlenwirkung und vice versa. Es muss angemerkt werden, dass die Anwendbarkeit dieser Funktion auf nicht zu hohe Dosen beschränkt ist (oder bis etwa 5–10 % Survival), da sie für ansteigende Dosen eine immer weiter zunehmende Steilheit liefert. Dies entspricht nicht den Beobachtungen. Hierfür mag als Begründung dienen, dass auch Interaktionsprozesse einer Sättigung unterliegen. Andere Modelle können hier nicht vorgestellt werden, der interessierte Leser sei auf ein von einem Biophysiker verfasstes Lehrbuch der Strahlenbiologie verwiesen (Kiefer 1990).

3.1.4 Erholung (»recovery«) vom subletalen Strahlenschaden

Eine weitere fundamentale strahlenbiologische Beobachtung ist die typischerweise reduzierte Effektivität einer Strahlendosis bei Protrahierung oder Fraktionierung.

Bei gleicher Dosis (für eine gegebene Strahlenart) wird stets die gleiche mittlere Anzahl initialer Strahlenschäden erzeugt, Unterschiede bestehen nur in der zeitlichen Korrelation ihrer Entstehung durch separate Ereignisse der Energiedeposition. Es leuchtet daher sofort ein, dass diese Abhängigkeit vom zeitlichen Muster der Bestrahlung im direkten Zusammenhang mit dem Phänomen der Akkumulation steht und Single-track-Effekte nicht beeinflusst werden. Solche Überlegungen haben bereits sehr früh – und lange vor der Identifizierung von DNA-Reparaturprozessen – zur Annahme der Revertierbarkeit von Strahlenschäden geführt. Sie stünden dann für eine Interaktion mit weiteren, zeitlich später entstehenden Schäden nicht mehr zur Verfügung. Im Hinblick auf die nur konditionelle Wirksamkeit bei Möglichkeit zur Akkumulation wurde der Begriff der **subletalen Strahlenschäden** geprägt. Für das assoziierte Phänomen erhöhten Zellüberlebens bei Protrahierung oder Fraktionierung ist die Bezeichnung der Erholung vom subletalen Strahlenschaden oder **»sublethal damage recovery«** (SLDR) gebräuchlich.

Im Formalismus des linear-quadratischen Modells ist der α-Term also unabhängig, der β-Term dagegen abhängig vom zeitlichen Muster der Bestrahlung. Die experimentellen Befunde belegen diese Betrachtung (Abb. 3.3, Abb. 3.4).

Bei kontinuierlicher Bestrahlung von Zellen über einen immer längeren Zeitraum (Protrahierung) nähert sich die Überlebenskurve einem linearen Verlauf, deren Steigung nur noch durch den α-Term gegeben ist. Besonders intuitiv ist das Ergebnis von Fraktionierungsexperimenten. Hierbei wurde mehrere Stunden nach einer ersten Dosisfraktion eine zweite Fraktion mit variabler Dosis appliziert. Die resultierende Dosis-Wirkungs-Kurve wurde mit einer entsprechenden Kurve ohne Fraktionierung verglichen (Abb. 3.4). Es zeigte sich nicht nur eine Erhöhung des Überlebens durch die Fraktionierung, sondern die mit den zweiten Fraktionen erhaltene Überlebenskurve prägte das Akkumulationsphänomen (die Schulter) erneut aus – in den die erste Dosisfraktion überlebenden Zellen waren die subletalen Strahlenschäden komplett beseitigt. Eine Wiederholung dieses Experiments, nun aber mit kürzeren Zeiten zwischen den Fraktionen, muss notwendigerweise Zustände inkompletter Erholung aufzeigen mit dem Grenzfall der Gesamtdosis in einer Fraktion. Solche Messungen liefern auf einfache Weise Kinetiken, aus denen sich Halbwertszeiten für die Revertierung der subletalen Strahlenschäden berechnen lassen (Abb. 3.5).

Ein entsprechender Wert von 1–2 h mag als Orientierung dienen, im Einzelfall können aber auch kürzere und insbesondere deutlich längere Halbwertszeiten beobachtet werden.

Die Situation nach Bestrahlung mit vielen (Anzahl n) Fraktionen (Abb. 3.6) ist besonders einfach zu behandeln, wenn komplette Erholung angenommen wird. Dann hat jede einzelne Fraktion (der Dosis d) die gleiche Wirksamkeit und reduziert das Survival jeweils auf

$$S_1 = e^{-(\alpha * d + \beta * d^2)} \tag{3.5}$$

$$S_n = S_1^n = e^{-n(\alpha * d + \beta * d^2)} \tag{3.6}$$

Der Effekt ($E = -\log_e S$) nach n Fraktionen ist also

$$E = n(\alpha * d + \beta * d^2) \tag{3.7}$$

Ein Vergleich verschiedener Fraktionierungsschemata hat für die Strahlentherapie große Bedeutung. Dabei ist es nun nützlich, ein bestimmtes Effektniveau festzulegen (etwa für klinisch relevante Endpunkte der geweblichen Strahlenwirkung) und dieses auf den vom zeitlichen Muster der Bestrahlung unabhängigen α-Wert zu normieren. Die resultierende Größe (E/α) hat die Dimension einer Dosis und wird als »biologisch effektive Dosis« (BED) bezeich-

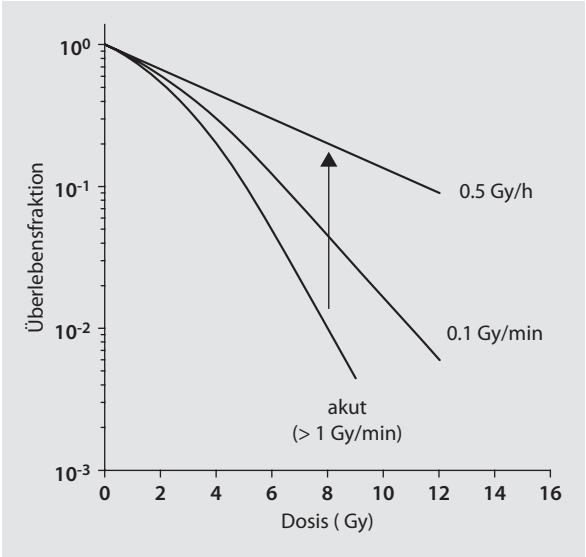


Abb. 3.3 Protrahierung der Bestrahlung (niedrige Dosis pro Zeit) reduziert die biologische Wirksamkeit einer Bestrahlungsdosis und ist Ausdruck der Erholung vom subletalen Strahlenschaden (SLD: Revertierung des Akkumulationsphänomens)

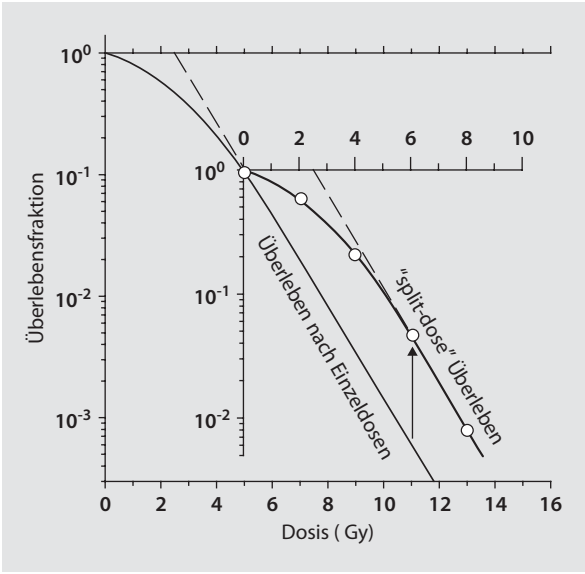


Abb. 3.4 Erholung vom subletalen Strahlenschaden bei zeitlicher Trennung der Gesamtdosis in 2 Fraktionen (»split dose«). Ist die Zeitspanne vor einer zweiten Bestrahlung hinreichend lang, verhalten sich die nach der ersten Fraktion überlebenden Zellen wie unbestrahlte Zellen (komplette Erholung)

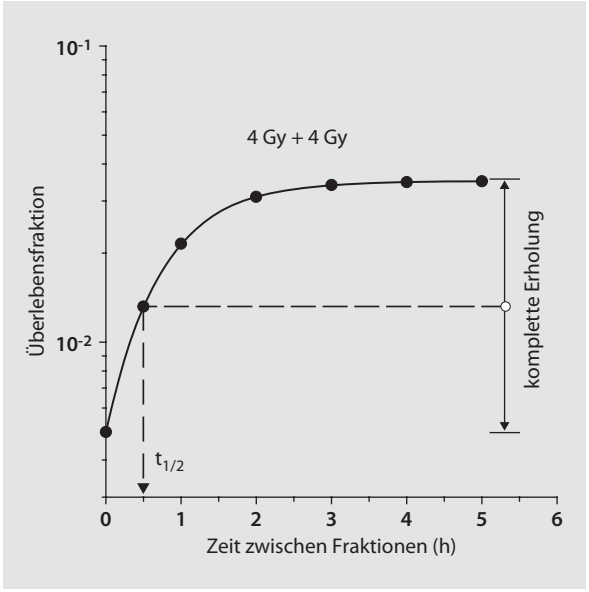


Abb. 3.5 Split-dose-Experimente erlauben durch Variation der Zeitspanne zwischen den Fraktionen eine Bestimmung der Kinetik der zellulären Erholung vom subletalen Strahlenschaden

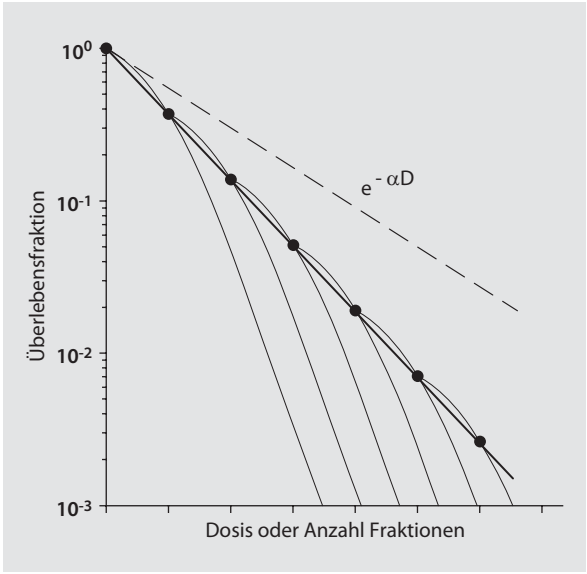


Abb. 3.6 Unter der Bedingung kompletter Erholung reduziert jede Einzeldosis einer fraktionierten Bestrahlung das Überleben um einen konstanten Faktor. Der Effekt einer Gesamtdosis ist umso geringer, je niedriger die Einzeldosis gewählt wird

net (dies ist keine physikalische Dosis!). Wie man nach einer einfachen Umformung erhält, ist sie das Produkt der nach n Fraktionen erhaltenen Gesamtdosis ($D = n*d$) mit einem Skalierungsfaktor (»biologische Effektivität«) oder:

$$\mathrm{BDE} = (n * d) * (1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) \qquad (3.8)$$

Dieser einfache Formalismus präzisiert die bereits bei qualitativer Überlegung offensichtlichen Zusammenhänge.

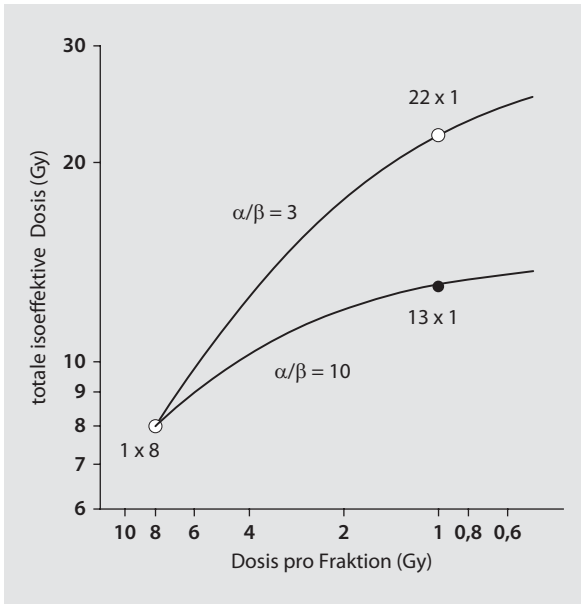


Abb. 3.7 Anwendung der linear-quadratischen Modelle auf Fraktionierungseffekte. Bei Zunahme der Anzahl der Fraktionen (Erniedrigung der Dosis pro Fraktion) steigt die für eine festgelegte Wirkung erforderliche Gesamtdosis. Das Ausmaß dieser Abhängigkeit wird durch den Fraktionierungsparameter α/β bestimmt

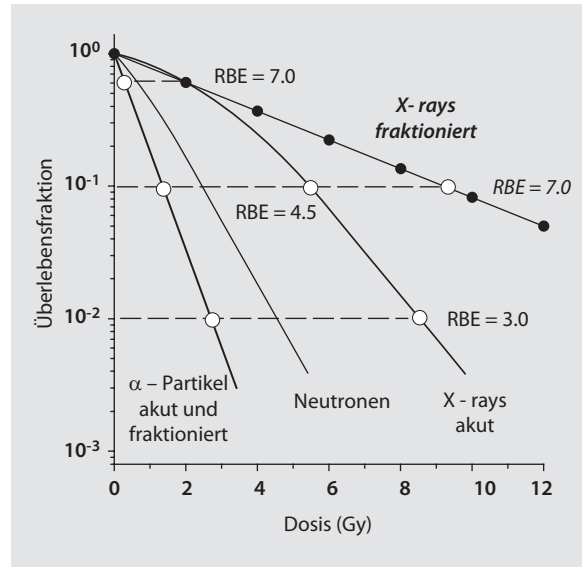


Abb. 3.8 Die biologische Wirksamkeit einer (z. B. dichtionisierenden) Strahlenart relativ zu einer Referenzstrahlung (hochenergetische Röntgen- oder γ-Strahlen) ist als das Verhältnis der jeweiligen isoeffektiven Dosen definiert (relative biological efficiency: RBE = D_{REF}/D). Im Gegensatz zu locker ionisierenden Strahlenarten zeigt Hoch-LET-Strahlung kein oder nur ein geringes Akkumulationsphänomen, respektive SLD-Erholung. Die RBE ist daher sowohl vom betrachteten Effektniveau als auch von Fraktionierung oder Protrahierung abhängig

Um einen festgelegten Effekt (oder die BED) zu erreichen, ist bei Reduzierung der Dosis pro Fraktion eine Erhöhung der Gesamtdosis (D) erforderlich, die über die proportionale Steigerung der Anzahl der Fraktionen ($n = D/d$) hinausgeht. Das Ausmaß dieses Erholungseffektes hängt entscheidend vom deshalb so wichtigen α/β-Quotienten ab, der für unterschiedliche Zellsysteme oder Gewebetypen recht unterschiedliche Werte annehmen kann. Bei nur gering ausgeprägtem Akkumulationsphänomen (geringe Krümmung einer ohne Fraktionierung erhaltenen Überlebenskurve) ist α/β offenbar groß und der Term der biologischen Effektivität variiert nur wenig mit der Dosis pro Fraktion, exponentielle Dosiswirkungskurven schließen in diesem Bild Fraktionierungseffekte durch SLDR aus. Die Zusammenhänge sind in Abb. 3.7 grafisch verdeutlicht.

Es bleibt anzumerken, dass das angesprochene Erholungsphänomen nur eine – wenngleich sehr wichtige – Abhängigkeit zellulärer Effekte vom zeitlichen Muster der Bestrahlung darstellt. So können sich im Verlauf ausgedehnter Bestrahlungsschemata die radiobiologisch relevanten Eigenschaften exponierter Zellen verändern. Dies spielt insbesondere bei Populationen proliferierender Zellen eine wichtige Rolle und wird bedingt durch die differenzielle Strahlenempfindlichkeit unterschiedlicher Zellzyklusphasen (Selektion) sowie durch Zellzyklusprogression zwischen Bestrahlungsfraktionen oder während protrahierter Exposition (▶ Abschn. 3.1.7). In-vitro-Untersuchungen zur spezifischen Erfassung der Erholung vom subletalen Strahlenschaden werden daher stets mit ruhenden Zellen ausgeführt. Sie werden erst nach Beendigung der Bestrahlung zur Proliferation stimuliert.

3.1.5 LET und RBW

Die typischerweise höhere biologische Wirksamkeit dicht ionisierender Strahlenarten (z. B. α-Partikel, Neutronen) im Vergleich zu locker ionisierender Röntgen- oder γ-Strahlung für zelluläre und gewebliche Folgereaktionen ist ein weiteres fundamentales strahlenbiologisches Phänomen (Abb. 3.8).

Zur Quantifizierung ist der Begriff der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) der zu testenden Strahlenart bezogen auf eine Referenzstrahlung (250 kV Röntgen- oder ^{60}Co-Strahlung) gebräuchlich. Sie ist definiert als das Verhältnis derjenigen Dosen

$$\mathrm{RBW} = (D_{\mathrm{ref}} / D_{\mathrm{test}})_{\mathrm{isoeffekt}}, \qquad (3.9)$$

die den gleichen spezifizierten biologischen Effekt auslösen. Diese Abhängigkeit des Ausmaßes biologischer Wir-

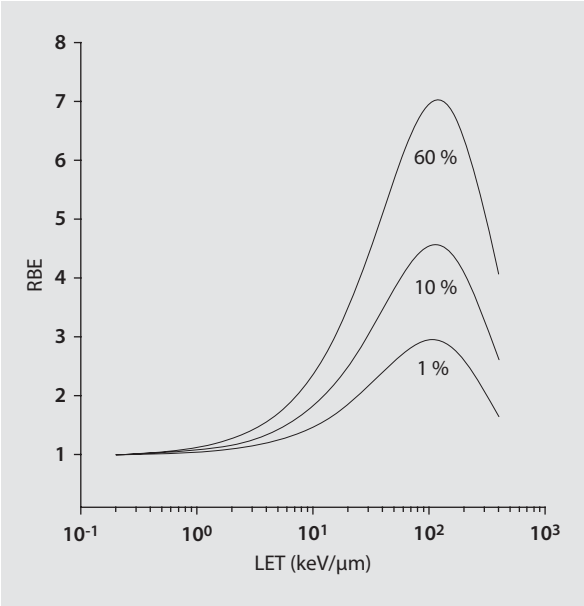


Abb. 3.9 Die RBE steigt mit der Ionisationsdichte an und durchläuft dabei ein Maximum (Begrenzung der Wirkung pro dicht ionisierender Partikel und Vergeudung von Dosis bei sehr hohen Werten des LET). Die Höhe des Maximums ist vom betrachteten Zelltyp und Effektniveau abhängig, seine Lage bei 100–200 keV/µm variiert (geringfügig) mit der Strahlenart

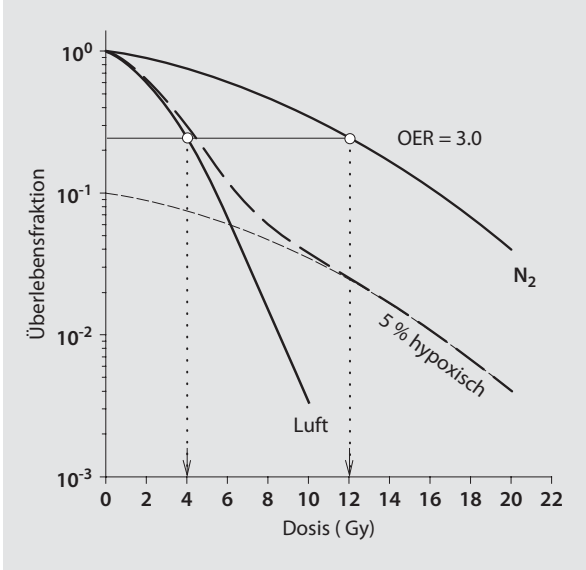


Abb. 3.10 Die Anwesenheit von Sauerstoff während einer Strahlenexposition hat drastischen Einfluss auf die zelluläre Radiosensitivität. Zur Quantifizierung dient der Sauerstoffverstärkungsfaktor (»oxygen enhancement ratio«: OER = $D_{Hypoxie}/D_{Luft}$), dessen Wert nur wenig vom gewählten Effektniveau abhängig ist. Für gemischte Populationen (z. B. Tumoren mit hypoxischen Anteilen) resultieren diskontinuierliche Überlebenskurven (»hypoxic break«)

kungen von der Strahlenqualität (oder dem LET) muss zwingend als Folge der räumlichen Nähe von Ionisationen entlang einzelner Bahnen geladener Primär- oder Sekundärteilchen interpretiert werden. Es handelt sich um ein sog. single-track-Phänomen (▶ Abschn. 3.1). Im Bild des linear-quadratischen Modells ist also nur der α-Wert LET-abhängig. Da mit steigendem LET immer kleinere Dosen den gleichen Effekt auslösen, sinkt auch die Bedeutung des quadratischen Terms – die erhaltenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen ($-\log_e S$) werden schließlich linear.

Der Anstieg der RBW mit der Ionisationsdichte ist nach Erreichen eines Maximums durch einen Abfall für sehr hohe Werte des LET charakterisiert (Abb. 3.9). Dies spiegelt den Umstand wider, dass die Schadensausbeute pro Teilchen durch einen Maximalwert begrenzt ist, nicht aber die Dosis pro Teilchen (Vergeudung von Dosis oder »overkill«). Experimentell ist das Maximum der RBW (abhängig von der Teilchenart) für eine Vielzahl untersuchter Zellsysteme in einem LET-Bereich von grob 100-200 keV/µm (oder 100–200 eV/nm) zu finden. Einfache Berechnungen zeigen nun, dass bei diesem Wert der mittlere Abstand zwischen einzelnen Ionisationen gerade mit dem Durchmesser der DNA-Doppelhelix von 2 nm übereinstimmt. Solche Rechnungen sollten nicht überbewertet werden, da sie eine Reihe recht grober Vereinfachungen enthalten. Dennoch gilt die Entstehung multipler molekularer Veränderungen innerhalb weniger Basenpaare der DNA wie etwa von DNA-Doppelstrangbrüchen (▶ Abschn. 3.2) als ein entscheidendes Ereignis der Strahlenwirkung.

Wie bereits aus Abb. 3.8 ersichtlich, ist der Wert der relativen biologischen Wirksamkeit keineswegs eine Konstante, sondern er ist vom Effektniveau abhängig. Für kleine Dosen strebt er gegen ein Maximum, das durch das Verhältnis der Anfangssteigungen ($\alpha_{test}/\alpha_{ref}$) gegeben ist, und erniedrigt sich mit steigender Dosis respektive steigendem Effektniveau (Abb. 3.8, Abb. 3.9). Offensichtlich ist dies primär ein Resultat des Verhaltens von Zellen gegenüber der locker ionisierenden Vergleichsstrahlenart. Gleiches gilt für die Abhängigkeit der RBW vom zeitlichen Muster der Bestrahlung (z. B. Fraktionierung). Der in Abb. 3.8 verdeutlichte Umstand einer Erhöhung der RBW durch Fraktionierung bedarf einer ergänzenden Bemerkung. Zellsysteme, die deutlich von einer Fraktionierung der Röntgen- oder γ-Bestrahlung profitieren (kleines α/β), werden bei Verwendung einer dicht ionisierenden Strahlenart einen größeren Anstieg der RBW zeigen als solche mit großem α/β. Mit anderen Worten, eine durch Fraktionierung erhaltene Radioresistenz von Zellen oder Geweben wird durch dicht ionisierende Strahlung überwunden.

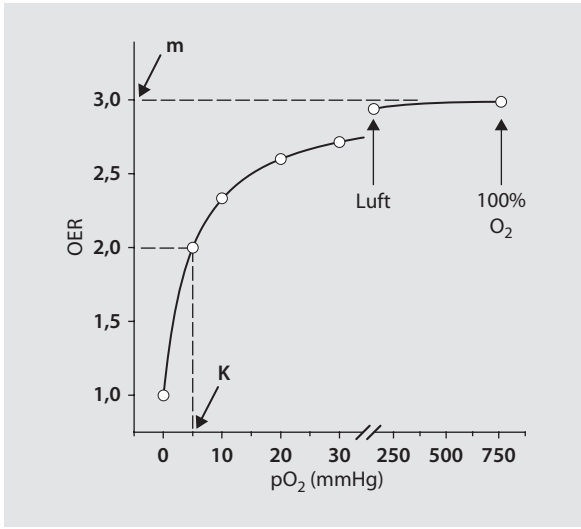


Abb. 3.11 Abhängigkeit des strahlenbiologischen Sauerstoffeffekts vom Sauerstoffpartialdruck. Bereits bei einem geringen Wert des pO_2 von < 1% (bei etwa 5 mmHg) wird die Hälfte der maximalen Radiosensibilisierung erreicht

3.1.6 Sauerstoffeffekt

Werden Zellen in Abwesenheit von Sauerstoff (unter Hypoxie) bestrahlt, resultieren im Vergleich mit einer Bestrahlung in Luft (Normoxie oder Euoxie) drastisch erniedrigte Effekte (Abb. 3.10).

Dies gilt nicht nur für das Überleben von Zellen, sondern zeigt sich bereits für die Ausbeute initialer Veränderungen von Biomolekülen, etwa DNA-Schäden. Sauerstoff gilt als der potenteste bekannte Radiosensibilisator und das große Interesse an diesem radiobiologischen Sauerstoffeffekt begründet sich mit dem Auftreten von Hypoxie in soliden Tumoren. Zur Quantifizierung dient der Sauerstoffverstärkungsfaktor (»oxygen enhancement ratio«, OER), der als das Verhältnis derjenigen Bestrahlungsdosen definiert ist, die in Ab- oder Anwesenheit zum gleichen Effekt führen, oder

$$\mathrm{OER} = [D(-O_2)/D(+O_2)]_{\text{isoeffekt}} \quad (3.10)$$

Der OER-Wert ist vom betrachteten Effektniveau weitgehend unabhängig – der Sauerstoffeffekt ist dosismodifizierend – und beträgt (je nach untersuchtem System) zwischen 2,5 und 3,5. Lediglich für asynchron wachsende Zellpopulationen wird im Bereich kleiner Dosen (< 2 Gy) ein etwas geringerer OER gefunden als sich aus dem gesamten Verlauf verglichener Überlebenskurven errechnet. Diese Beobachtung wird mancherorts mit der unterschiedlichen Radiosensibilisierung (durch Sauerstoff) von Zellen aus unterschiedlich strahlenempfindlichen Zellzyklusphasen (▶ Abschn. 3.1.7) interpretiert, was hier allerdings nicht weiter erörtert werden soll.

Mittels ausgefeilter Techniken für einen sehr raschen Sauerstoffkontakt und der Verwendung ultrakurzer Bestrahlungspulse konnte gezeigt werden, dass eine Radiosensibilisierung nur erreicht werden kann,

- wenn Zellen zum Zeitpunkt der Bestrahlung oxygeniert sind oder
- wenn sich allenfalls der Sauerstoffkontakt zeitlich um wenige Millisekunden verzögert.

Dies spricht klar für einen strahlenchemischen Ursprung des O_2-Effekts, der in Abschnitt 3.2.1 noch etwas ausführlicher angesprochen wird. Der radiobiologische Sauerstoffeffekt muss daher unbedingt von physiologischen Folgen einer Hypoxie abgegrenzt werden (Reduktion der mitotischen Aktivität, Selektion hypoxieresistenter Tumorzellen während maligner Progression). Diese können ebenfalls Einflüsse auf die Strahlenwirkung (auf Tumoren) zur Folge haben. Der O_2-Effekt tritt bereits bei kleinen Konzentrationen auf. Entsprechende Messungen zum Überleben ganz unterschiedlicher Zelltypen (Bakterien, Hefen oder Säugerzellen), aber auch für die Erzeugung von DNA-Schäden, liefern die in Abb. 3.11 veranschaulichte Abhängigkeit des OER vom Sauerstoffpartialdruck (pO_2).

Diese Kurve kann durch 2 Parameter charakterisiert werden:

- einen bei großem pO_2 erreichten Grenzwert (die gebräuchliche Abkürzung ist m), der nur wenig über dem OER in Luft liegt und
- denjenigen Partialdruck (K), der zur halben maximalen Radiosensibilisierung (zwischen 1 und m also $(m+1)/2$) führt.

Zur mathematischen Beschreibung dient die sog. »Alper/Howard-Flanders-Formel«

$$\mathrm{OER}(pO_2) = \frac{m * pO_2 + K}{pO_2 + K} \quad (3.11)$$

Der K-Wert (etwa 3–5 mmHg; 760 mmHg entspräche 100 % O_2) ist interessanterweise für verschiedene Endpunkte und Zelltypen weitgehend konstant. Hingegen weist m eine im Einzelfall deutliche Abhängigkeit von biologischen Faktoren auf, beispielsweise von der Kompetenz zur DNA-Reparatur oder dem bereits erwähnten Zellzyklusstadium von Säugerzellen. Generell gilt dabei, dass der radiosensibilisierende Einfluss des Sauerstoffs bei ohnehin hoher relativer Strahlenempfindlichkeit eher geringer ausfällt. Zur Interpretation des O_2-Effekts wird daher angenommen, dass nicht nur die Ausbeute an initialen Schäden (z. B. an der DNA) durch Sauerstoff erhöht wird,

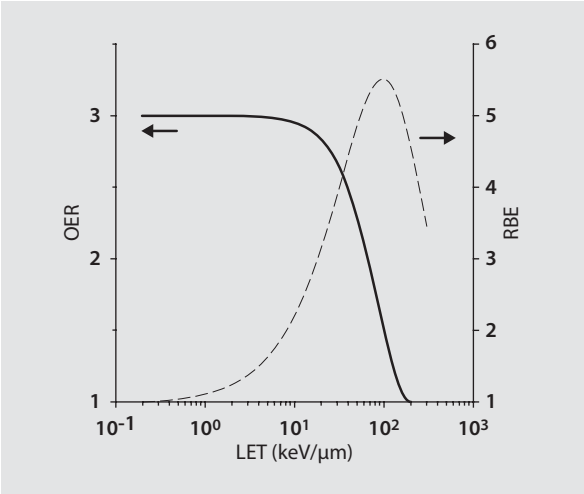


Abb. 3.12 Die Radioprotektion durch Hypoxie sinkt mit steigender Ionisationsdichte (LET). Ein deutlicher Rückgang des OER tritt bereits bei LET-Werten unterhalb derer des RBE-Maximums auf

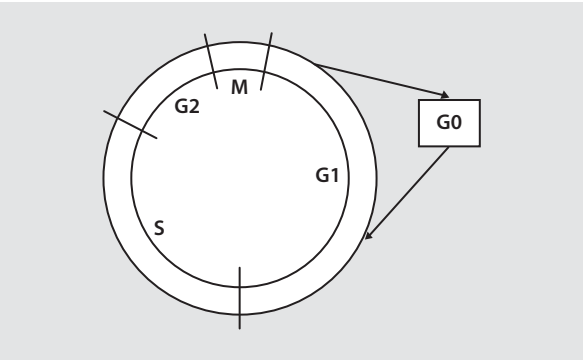


Abb. 3.13 Phasen des Zellzyklus; die zeitlichen Abschnitte der DNA-Synthese (S-Phase) und der Kern- und Zellteilung (Mitose) sind durch »Gaps« getrennt (G1- in G2-Phase). Die Übergänge zwischen den Zellzyklusphasen unterliegen strikten zellulären Kontrollfunktionen, die aber in Tumoren gestört sind (Deregulation). Für ruhende, nicht im mitotischen Zyklus befindliche Zellen ist der Begriff der G0-Phase gebräuchlich

sondern dass auch die Qualität der in An- oder Abwesenheit von Sauerstoff generierten Schäden unterschiedlich ausfallen muss, damit deren Folgen durch biologische Faktoren wie die Schadensprozessierung bzw. Reparatur differenziell modifizierbar sind.

Der Einfluss der Ionisationsdichte auf den Sauerstoffeffekt hat besondere Beachtung gefunden. Parallel zum Anstieg der relativen biologischen Wirksamkeit sinkt mit steigendem LET der OER-Wert (Abb. 3.12), die RBW erreicht unter Hypoxie höhere Werte als für oxygenierte Zellen. Mit anderen Worten, die durch Hypoxie bei Röntgen- oder γ-Strahlung auftretende Radioresistenz wird durch Verwendung dicht ionisierender Strahlung überwunden. Dieser Umstand war ursprünglich das Rational für die Einführung von Hoch-LET-Strahlung (Neutronen) in der Strahlentherapie. Interpretationen der LET-Abhängigkeit des O_2-Effekts haben eine lange Geschichte. Zwei vorherrschende Überlegungen sollen hier erwähnt werden.

Die hohe Ionisationsdichte in der Spur eines geladenen Teilchens fördert strahlenchemische Reaktionen zwischen radikalischen Intermediaten der Radiolyse insbesondere von Wasser (► Abschn. 3.2.1). Die gebildeten oxidativen molekularen Produkte können ein Fehlen von O_2 substituieren (»Oxygen-in-the-track-Hypothese«).

Andererseits wurde in Abschnitt 2.1.5 bereits erörtert, dass durch die hohe Ionisationsdichte (Mehrfachionisationen im Bereich weniger Nanometer) bevorzugt komplexe Strahlenschäden (an der DNA) entstehen, was auch für hypoxische Bedingungen gelten sollte. Sind diese nur eingeschränkt revertierbar, bliebe eine weitere Erhöhung der Schadensqualität durch Sauerstoff ohne zusätzliche Wirkung (»Repair-Hypothese«).

3.1.7 Strahlung und Zellzyklus

Der mitotische Zyklus ist die periodische Sequenz spezifischer zellulärer Vorgänge zwischen 2 Zellteilungen (Abb. 3.13).

Die Phasen der Verdopplung des Erbmaterials (DNA-Synthese oder S-Phase) und der Kern- und Zellteilung (Mitose) sind durch sog. »gaps« (G1 vor Beginn der DNA-Synthese und G2 vor Eintritt in die Mitose) zeitlich getrennt. Aspekte zur Kontrolle des Zellzyklus sind in Abschnitt 3.2 näher erläutert. Strahlenwirkung und Zellzyklus stehen in einer Wechselbeziehung.

- Einerseits beeinflusst eine Bestrahlung die Progression proliferierender Zellen durch den Zellzyklus,
- andererseits hängt die Wirksamkeit einer Bestrahlungsdosis auf das Zellüberleben – etwa im klonogenen Test – von der Zyklusverteilung zum Zeitpunkt der Bestrahlung ab.

Die Hemmung der Zellzyklusprogression als Folge strahleninduzierbarer molekularer Signalwege wird in Abschn. 3.2 dargestellt. An dieser Stelle genügt eine Erörterung der wesentlichen Phänomene. Bei den frühen radiobiologischen Experimenten mit Säugetierzellen – mit Tumorzellen oder anderen transformierten Zellsystemen – wurde zunächst nur eine zeitliche Verzögerung beim Übertritt von G2 in die Mitose beobachtet (»G2-Block«). Erst die erfolgreiche Kultivierung nichttransformierter »normaler« Zellen wie Fibroblasten belegte eine entsprechende Funktion auch für den Übergang G1 → S, was auf einen Zusammenhang zwischen dem Verlust dieser (strahleninduzierbaren) Kontrollfunktion im Zellzyklus

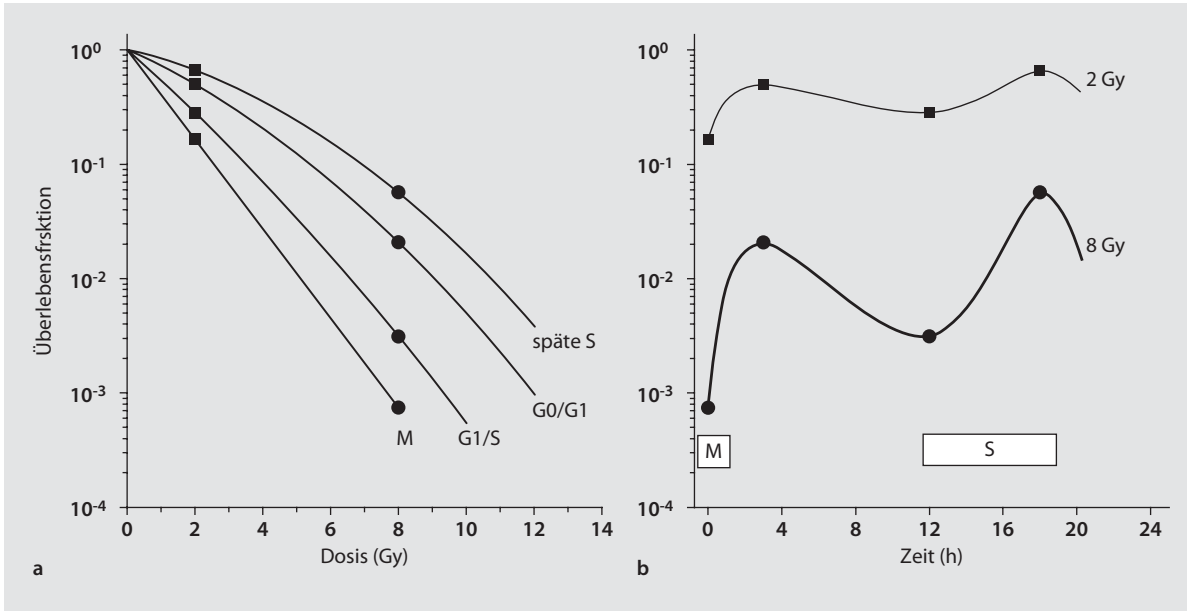


Abb. 3.14 Die zelluläre Strahlenempfindlichkeit variiert im Verlauf des Zellzyklus. Zellen in der Mitose sind besonders radiosensitiv, während in der mittleren bis späten S-Phase ausgeprägte Radioresistenz festgestellt werden kann. Diese Resistenz geht mit einer deutlichen Ausprägung des Akkumulationsphänomens einher

und dem Prozess der Transformation bzw. Tumorgenese verweist. Die Dauer des universelleren G2-Blocks ist dosisabhängig und variiert für unterschiedliche Zellsysteme. Zur Orientierung mag ein auf die gesamte Zellzyklusdauer bezogener Wert von 8–10 % pro Gray dienen. Die Abhängigkeit dieser Zellzyklusverzögerung von der Ionisationsdichte ähnelt sehr der RBW-LET-Relation für die Zellinaktivierung, was auf eine zumindest teilweise Identität der jeweils auslösenden Strahlenschäden hindeutet. Dies gilt insbesondere, wenn für beide Fälle die DNA als strahlenempfindliches Target angenommen wird. Die Relaxation des G2-Blocks könnte demnach als Ausdruck der Reparatur solcher Strahlenschäden interpretiert werden, gleichwohl modifiziert durch den Abbau oder Zerfall putativer zellulärer Mediatoren. Entsprechende Überlegungen führten zu der Idee, dass die biologische Bedeutung des G2-Blocks gerade darin besteht, diese Reparatur zu ermöglichen, gleichsam als Kontrollinstanz zur Sicherung der strukturellen Integrität des Genoms vor Eintritt in die Mitose (»Checkpoint-Funktion«). Die außerordentlich hohe Wirksamkeit von Strahlenschäden in mitotischen Zellen – bei Bestrahlung von Zellen während der Mitose – entspricht dieser Vorstellung.

Der Einfluss der Zellzyklusphase auf die Strahlenempfindlichkeit (klonogenes Überleben) ist in Abb. 3.14 verdeutlicht. Solche Daten hat man mit synchronisierten Zellen erhalten, die nach ihrer Gewinnung zu geeigneten späteren Zeitpunkten bestrahlt wurden. Wie bereits erwähnt, sind Zellen kurz vor Eintritt und während der Mitose besonders radiosensibel. Hingegen findet man für die mittlere bis späte S-Phase Radioresistenz. Ein zweites Minimum der Strahlenempfindlichkeit tritt bei G1-Zellen auf, das allerdings in Zellen mit kurzer Dauer von G1 (typischerweise Nagetierzellen) ausbleibt. Eine umfassende Begründung der Fluktuation der Strahlenempfindlichkeit im Zellzyklus steht bislang aus und kann hier auch nicht im Detail erörtert werden. Zu den verschiedenen Hypothesen gehören die zellzyklusabhängige Variation

- der Menge bzw. Verfügbarkeit von intrazellulären Radioprotektoren (unterschiedliche Ausbeute initialer Strahlenschäden) oder
- der Art bzw. Verfügbarkeit von Reparaturfaktoren (unterschiedliche Prozessierung der Strahlenschäden).

Direkt nachvollziehbar ist die hohe Wirksamkeit einer Bestrahlung während der Mitose, da hier induzierte Strahlenschäden, namentlich Brüche der Chromatiden, unmittelbar mit Prozessen deren struktureller Reorganisation sowie Segregation zusammentreffen. Zur Begründung der ansteigenden Radioresistenz von Zellen während der S-Phase wird ein spezieller Reparaturweg diskutiert, der die Präsenz eines homologen Segments des kohäsiven Schwesterchromatids erfordert (Reparatur per homologer Rekombination, ▶ Abschn. 3.2).

Für asynchron proliferierende Zellpopulationen bedeutet eine über den Zellzyklus variierende Strahlenemp-

findlichkeit, dass die nach einer Bestrahlung überlebenden Zellen vornehmlich aus den radioresistenten Zellzyklusphasen stammen (Selektion und Teilsynchronität).

Da deren Überleben offensichtlich Progression durch den Zellzyklus voraussetzt, findet eine Umverteilung in radiosensible Zellzyklusphasen statt, was die Wirksamkeit einer nachfolgenden Bestrahlung beeinflusst **(Redistribution).**

Abb. 3.15 verdeutlicht die prinzipielle Abhängigkeit des Zellüberlebens von der Zeitspanne zwischen 2 Bestrahlungsfraktionen, wobei zur Vereinfachung in dem erläuternden Schema lediglich ein Peak der Radioresistenz (S-Phase) angenommen ist und die Verhältnisse stark überzeichnet sind. Offensichtlich dominiert für kurze Zeit das Erholungsphänomen des »sublethal damage recovery«. Bei weiterer Verzögerung bewirkt Zellzyklusprogression zunächst einen der anfänglichen Erholung gegenläufigen Effekt. Wenn schließlich vor einer zweiten Bestrahlung Progression der (die erste Fraktion) überlebenden Zellen durch die Mitose stattfindet einschließlich der Relaxation einer Zellzyklusblockade, resultiert aus der Erhöhung der Zellzahl auch eine Erhöhung der Überlebensfraktion. Dies wird ggf. noch modifiziert durch die Radiosensitivität (oder Resistenz) des erreichten Zellzyklusstadiums. Die Proliferation von Zellen während zeitlich ausgedehnter Bestrahlungen wie auch von überlebenden Zellen nach Beendigung einer Bestrahlung wird bei geweblichen Effekten als **Repopulierung** bezeichnet. Analoge Phänomene werden bei kontinuierlicher Exposition mit unterschiedlichen Dosisleistungen beobachtet.

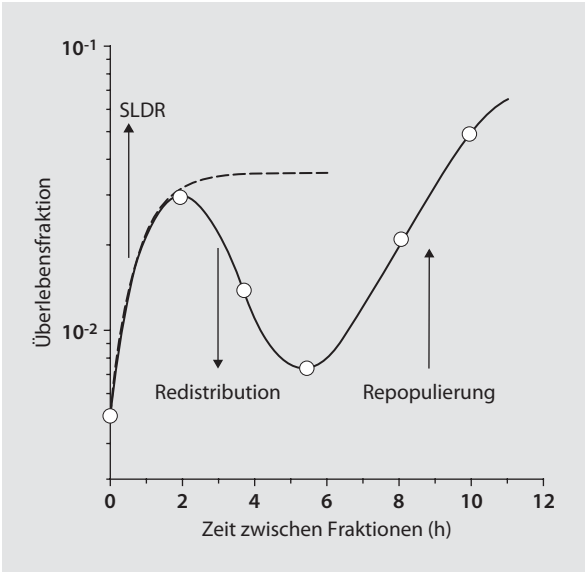


Abb. 3.15 Schematische Zusammenfassung der Bedeutung des Zeitintervalls zwischen Bestrahlungsfraktionen; für kurze Zeitintervalle (einige Stunden) dominiert der Einfluss der SLD-Erholung. Zu späteren Zeiten gewinnt Zellzyklusprogression (der die erste Fraktion überlebenden Zellen) an Bedeutung und es kann durch Umverteilung in strahlenempfindlichere Abschnitte des Zellzyklus zu einer Wirkungssteigerung kommen. Bei noch ausgedehnteren Intervallen kann der Effekt der vorhergehenden Bestrahlung durch Zellteilung teilweise kompensiert werden (Repopulierung). Die angegebene Zeitskala (sie resultiert aus Beobachtungen mit Nagetierzellen) ist nicht repräsentativ für menschliche Zellen

Im Folgenden sollen die Verhältnisse für Zellen erörtert werden, die sich bei Bestrahlung nicht im Teilungszyklus befinden (ruhende oder G0-Zellen) oder eine sehr ausgedehnte G1-Phase aufweisen (nur geringe Anteile der Population befinden sich in anderen Zellzyklusphasen) und erst nach Beendigung der Exposition zur Proliferation stimuliert werden. Ein Vergleich mit entsprechenden asynchron wachsenden Populationen zeigt, dass die Strahlenempfindlichkeit – abzulesen an den bei einmaliger Bestrahlung erhaltenen Überlebenskurven – nur wenig vom proliferativen Status (ruhend oder wachsend) abhängt. Dies mag zunächst überraschen, aber offenbar ist das radiobiologische Ansprechen von solchen G0/G1-Zellen, inkl. der Ausprägung eines Akkumulationsphänomens, dem summarischen Effekt in einer bezüglich Zellzyklusstadium und Radiosensitivität heterogenen Population vergleichbar. Voraussetzung für diese Beobachtung ist allerdings, dass die ruhenden Zellen sofort nach einer Bestrahlung zur Proliferation angeregt werden. Wird dieser Stimulus zeitlich verzögert, tritt ein Erholungsphänomen auf (»delayed plating recovery« in Zellkulturexperimenten; Abb. 3.16), das auch als Erholung vom potenziell letalen Strahlenschaden bezeichnet wird (oder »potentially lethal damage recovery«, **PLDR**).

Dieser Begriff leitet sich aus der Überlegung ab, dass die entstandenen Strahlenschäden wiederum nur konditionell wirksam sind: Offenbar besteht die Möglichkeit der Revertierung (Reparatur), wenn sie nicht durch Prozesse, die mit einer Zellzyklusprogression assoziiert sind, in einen permanenten (d. h. letalen) Zustand überführt (»fixiert«) werden. Interessanterweise kann das Ausmaß von PLDR drastisch reduziert werden, wenn Zellen anisotonen Bedingungen unterworfen werden, die allein die Klonogenität nicht oder nur unwesentlich beeinflussen. Es wird angenommen, dass Anisotonie Veränderungen der Chromatinstruktur hervorruft, die den Vorgang der Fixierung gegenüber Reparatur begünstigen, und dass analoge Prozesse bei einer Progression durch den Zellzyklus stattfinden, insbesondere während der Replikationsphase. PLDR und SLDR stellen entsprechend ihrer operationellen Definition distinkte Phänomene dar. Das bedeutet jedoch nicht, dass unterschiedliche Typen von Strahlenschäden impliziert werden müssen. Vielmehr kann angenommen werden, dass beide Erholungsphänomene das Resultat der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen sind.

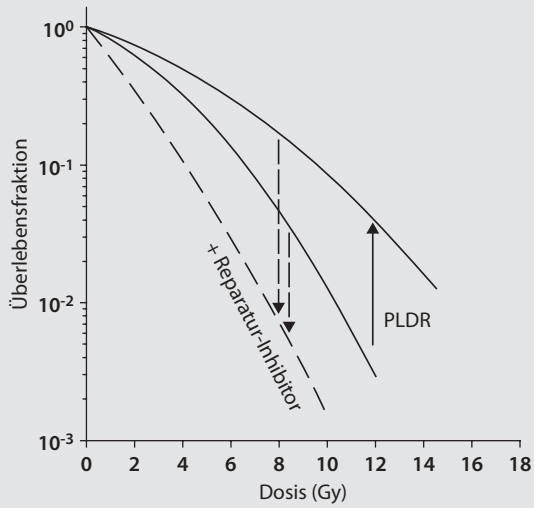


Abb. 3.16 Ruhende Zellpopulationen zeigen ein Erholungsphänomen, das durch eine Verzögerung der Wachstumsstimulation (Zellaussaat im klonogenen Assay) nach Bestrahlung beobachtet werden kann. Diese Erholung vom potenziell letalen Strahlenschaden (»potentially lethal damage«, PLD) ist näherungsweise dosismodifizierend und kann durch Maßnahmen zur Induktion von Strukturveränderungen des Chromatins (hypotone Behandlung) oder durch Reparaturinhibitoren verhindert werden. PLD-Erholung belegt die Existenz konkurrierender Prozesse von Reparatur vs. Fixierung zu letalen Schäden bei der Prozessierung initialer DNA-Veränderungen

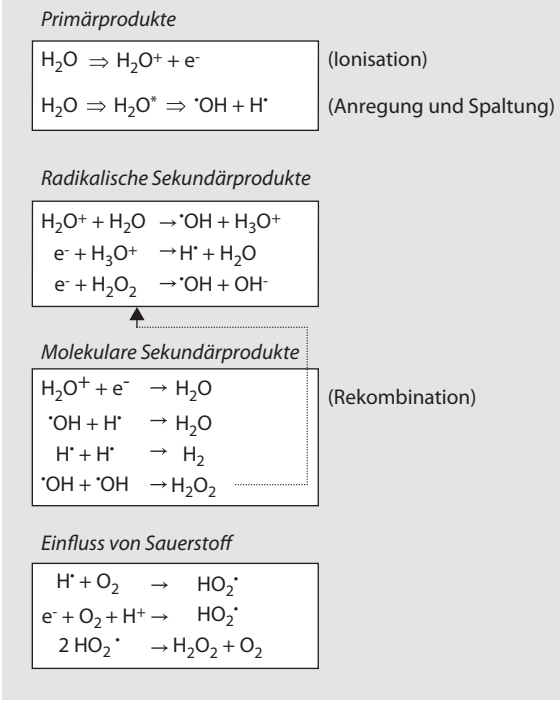


Abb. 3.17 Strahlenchemische Reaktionen bei der Wasserradiolyse; die Anwesenheit von Sauerstoff zum Zeitpunkt der Bestrahlung erhöht die Ausbeute an reaktiven oxidativen Produkten

Die Form von Überlebenskurven, das Auftreten eines Akkumulationsphänomens, bleibt unter PLDR-Bedingungen erhalten. Da ruhende (oder G0/G1-)Zellen nach Bestrahlung überdies keine Redistribution in andere Zellzyklusphasen erfahren, kann auch eine Erholung vom subletalen Strahlenschaden (SLDR) – bei Fraktionierung oder Protrahierung – in vollem Umfang erfolgen. Für asynchron wachsende Populationen hat Zellzyklusprogression während zeitlich getrennter Bestrahlungen hingegen zur Folge, dass die jeweils aus radioresistenten Zyklusphasen selektierten Zellen in Abschnitte höherer Sensitivität gelangen, zumindest teilweise. Wie Abb. 3.14 zeigt, ist eine erhöhte Radiosensitivität im Zellzyklus ganz wesentlich an eine Depletion der Schulter der entsprechenden Dosis-Wirkungs-Beziehungen gekoppelt. Die Komplexität der Verhältnisse lässt zwar keine stringente Modellierung zu, dennoch kann qualitativ gefolgert werden, dass mit dieser Umverteilung auch das mögliche Ausmaß der SLD-Erholung reduziert sein muss. Dies gilt selbst dann, wenn die Überlebenskurven der asynchron wachsenden Zellen und der G0/G1-Zellen nach einmaliger Bestrahlung identisch ausfallen. Die angestrengte Überlegung kann als Erklärung einer zentralen Beobachtung geweblicher Strahlenwirkung dienen (▶ Abschn. 3.3): die typischerweise größere Schonung durch Fraktionierung (oder Protrahierung) von Geweben, deren Funktion nicht primär durch hohen Zellumsatz erhalten wird, im Vergleich zu Tumoren oder Erneuerungsgeweben (chronische vs. akute Strahlenfolgen). Obwohl dies das essenzielle Rational der fraktioniert durchgeführten strahlentherapeutischen Bestrahlungen darstellt, gilt es einzugestehen, dass die Ursachen dieser differenziellen Fraktionierungsempfindlichkeiten weiterhin nicht endgültig geklärt sind.

3.2 Molekulare Strahlenbiologie

3.2.1 Streiflichter Strahlenchemie

Energieübertragungsprozesse führen zu Ionisationen und Anregungen von Biomolekülen.

Als Hauptbestandteil biologischer Materie kommt dem Wasser eine besondere Bedeutung zu. Es können 2 Primärreaktionen der **Wasserradiolyse** unterschieden werden (Abb. 3.17):

- bei der **heterolytischen Spaltung** (Ionisation) verbleibt ein positiv geladenes Wassermolekül,
- während bei der **homolytischen Spaltung** (über Anregungszustände) ein Hydroxylradikal und ein Wasserstoffatom entsteht.

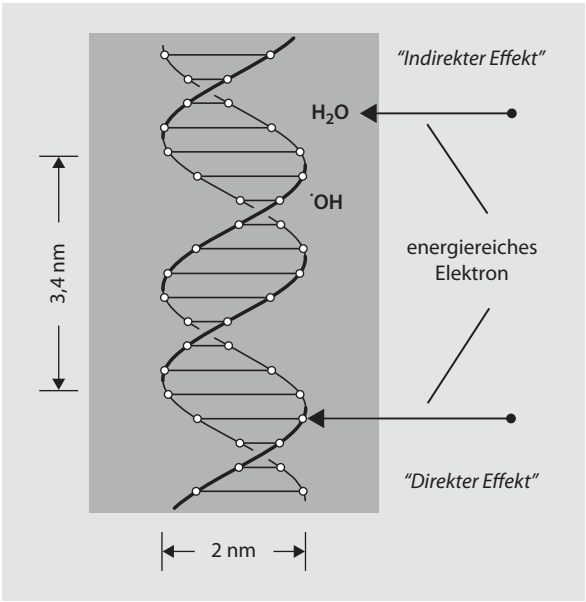


Abb. 3.18 Strahlenschäden an der DNA können indirekt über diffusible Radiolyseprodukte kleiner Biomoleküle (insbesondere H_2O) oder direkt durch Ionisationen bzw. Anregungen in der Spur eines geladenen Teilchens entstehen. Für locker ionisierende Strahlenarten überwiegt der indirekte Effekt mit einem Verhältnis von etwa 2 : 1

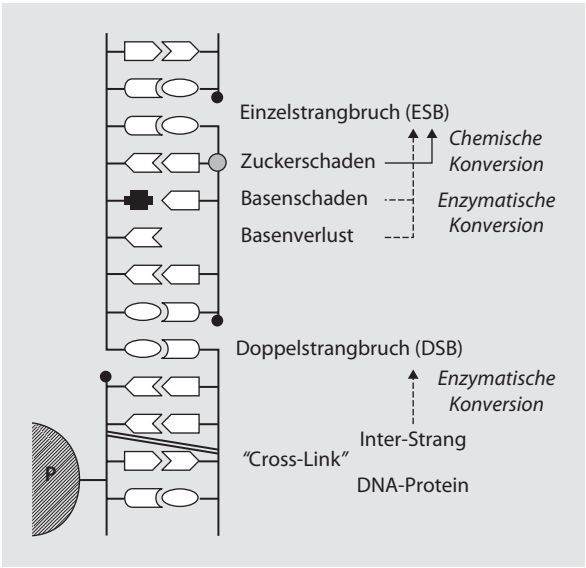


Abb. 3.19 Typen strahleninduzierter DNA-Schäden; die Ausbeuten sind in Tab. 3.2 angegeben

Diese Primärprodukte vollführen nachfolgend verschiedene Sekundärreaktionen, wobei wiederum radikalische, aber auch nichtradikalische Produkte gebildet werden. Das Schema in Abb. 3.17 illustriert auch den Einfluss von Sauerstoff, der offenbar die Ausbeute an reaktiven oxidativen Spezies der Wasserradiolyse deutlich erhöht. Die hier skizzierten radiochemischen Abläufe vollziehen sich auf einer Zeitskala < 1 ms. Die Zerstörung von Wassermolekülen per se hat sicher keine biologischen Konsequenzen, ist doch bei einer Dosis von 2 Gy gerade nur 1 von 10^5 Wassermolekülen betroffen. Die große Bedeutung liegt vielmehr in der Fähigkeit der reaktiven Produkte, funktionstragende Makromoleküle zu erreichen und in diesen durch weitere strahlenchemische Folgeprozesse Molekülbindungen zu verändern. Als biologisch relevantestes Target solcher radikalischer Attacken gilt die DNA, aber auch andere Makromoleküle wie Proteine oder die Lipidbestandteile von Membranstrukturen sind dieser **indirekten Strahlenwirkung** unterworfen. Werden solche chemischen Modifikationen nicht über den Umweg der Wasserradiolyse sondern mittels Ionisationen und Anregungen durch die energietragenden geladenen Teilchen (Elektronen) erzeugt, spricht man von einer **direkten Strahlenwirkung.** Die Verhältnisse sind in Abb. 3.18 für die Doppelhelix der DNA skizziert.

Hierbei soll deutlich gemacht werden, dass der indirekte Effekt die Radiolyse eines Wassermoleküls in unmittelbarer Umgebung zur Zielstruktur voraussetzt. Für locker ionisierende Strahlung überwiegt der indirekte Effekt (etwa 2:1), wohingegen die Wirkung dicht ionisierender Partikelstrahlung nahezu exklusiv über die direkte Strahlenwirkung vermittelt wird. Hierzu wird angenommen, dass bei hoher Dichte der radikalischen Primärprodukte deren rasche Rekombination mit einer Diffusion zur DNA konkurriert. Wegen der herausragenden Bedeutung von Schäden des Erbmaterials für den strahleninduzierten Verlust zellulärer Vitalfunktionen sollen diese im Folgenden näher dargestellt werden.

Die strahlenchemischen Umwandlungen an den Bestandteilen der DNA sind recht komplex und es genügt hier, darauf hinzuweisen, dass alle Komponenten – die Nukleobasen und der Zucker-Phosphat-Rücken – in radiolytische Veränderungen einbezogen sein können. In diesem breiten Spektrum können verschiedene Schadensklassen unterschieden werden (Abb. 3.19), beispielsweise

- Basenschäden,
- Strangbrüche,
- Vernetzungen.

Deren Ausbeuten sind in Tab. 3.2 aufgelistet. Auch wenn etwa 4000 solcher DNA-Veränderungen im Genom einer menschlichen Zelle durch eine Strahlendosis von 1 Gy induziert werden, so ist bezogen auf die Gesamtlänge eines diploiden Genoms von 6 Milliarden Basenpaaren im Mittel doch nur etwa eines von einer Million dieser DNA-

Tab. 3.2 Typen und Ausbeuten strahleninduzierter DNA-Schäden. (Nach Powell 1990)

Typ	Anzahl pro Zelle und Gy
Doppelstrangbruch (DSB)	40
Einzelstrangbruch	500–1000[a]
Basenschäden	1000–2000[a]
Zuckerschäden	800–1600[a]
DNA-DNA-Crosslinks	30
DNA-Protein-Crosslinks (DPC)	150

[a] Eine exakte Quantifizierung der initialen Ausbeute wird durch rasche Umwandlungen mittels biochemischer Reaktionen (Zuckerschaden → SSB) oder Reparaturaktivität (Basenschaden → SSB) erschwert.

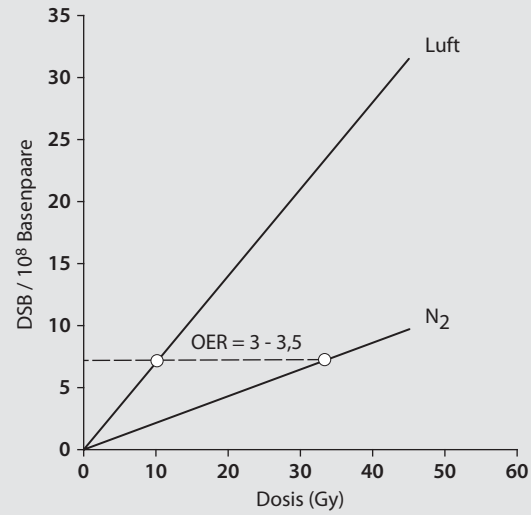


Abb. 3.20 Die Anzahl der bei Bestrahlung von Zellen erzeugten DNA-Schäden (hier: Doppelstrangbrüche) steigt linear mit der Dosis an und zeigt einen ausgeprägten Sauerstoffeffekt

Segmente betroffen. Diese einfache Überlegung offenbart eine Problematik der Verwendung von Mittelwerten: Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 ausgeführt, erfolgen die Schadensereignisse entlang der Bahnen geladener Teilchen, nach Photonenabsorption sind es Elektronen. Es ist geradezu eine Signatur ionisierender Strahlung, dass dadurch einzelne Läsionen gehäuft auftreten können (im Bereich der Dimension des DNA-Durchmessers). Dies gilt offenbar erst recht für dicht ionisierende Partikelstrahlung und der geprägte Begriff der »locally multiply damaged sites« **(LMDS)** berücksichtigt die Qualität der DNA-Zerstörung für solche kleinen Bereiche (bis zu 10–20 Basenpaare). Das Konzept ist biologisch motiviert, da die Komplexität derartiger DNA-Schädigung den Erfolg ihrer enzymatischen Reparatur bestimmt (s. folgender Abschn.). Dies kommt insbesondere bei den Doppelstrangschäden – wie dem **DNA-Doppelstrangbruch** – zum Tragen. Es gilt an dieser Stelle erneut darauf hinzuweisen, dass die initiale Ausbeute an Strahlenschäden in Zellen – gleich welchen Typs – linear mit der Dosis ansteigt (Abb. 3.20).

Dies gilt auch für den Doppelstrangbruch, dessen Erzeugung auch als Folge einer unabhängigen Produktion von Einzelstrangbrüchen vorstellbar wäre und dann eine quadratische Komponente der Dosisabhängigkeit aufweisen würde. Entgegen früherer aus Bestrahlungsexperimenten von DNA in wässriger Lösung übertragenen Vorstellungen trifft dies im intrazellulären Milieu nicht zu. Dort ist die Doppelstrangbruchinduktion ein Single-track-Effekt.

Noch vor der Aktivierung von Reparaturprozessen vermögen Zellen strahlenchemisch generierte radikalische Stellen an Makromolekülen zu detoxifizieren. Hierzu dienen Verbindungen, die eine Sulfhydryl-Gruppe (-SH, Thiole) tragen, wie beispielsweise das Glutathion. Durch eine rasche Übertragung des Wasserstoffatoms kann eine weitergehende Umwandlung chemischer Bindungen in der Nähe zum Radikal vermieden werden. Der genannte Mechanismus wird durch die Anwesenheit von Sauerstoff blockiert, da dieser mit der Sulfhydrylverbindung um die radikalische Stelle konkurriert und durch deren Oxidation »fixiert«. Es wird angenommen, dass die zelluläre Radiosensibilisierung durch Sauerstoff hierin eine wesentliche Ursache hat. Zuletzt sollen noch Prozesse genannt werden, bei denen durch spezielle Enzyme wie die Superoxiddismutase (SOD) oxidative radikalische Produkte, die auch durch Stoffwechselreaktionen erzeugt werden, detoxifiziert werden.

Erkenntnisse zu strahlenchemischen Primärprozessen der Strahlenwirkung haben zu einer Vielzahl von Bemühungen geführt, diese im Sinne einer Verbesserung der Strahlentherapie zu nutzen. So galt die Entwicklung sauerstoffmimetischer Wirkstoffe aus der Klasse der Nitroimidazole lange Zeit als viel versprechende Strategie zur Überwindung der Radioresistenz des in vielen soliden Tumoren auftretenden Anteils hypoxischer Zellen. Nicht zuletzt die hohe Toxizität hat diese Bemühungen zugunsten des Einsatzes einer hyperbaren Sauerstoffbeatmung **(HBO)** unmittelbar vor Bestrahlung ersetzt. Eine andere Strategie erscheint zurzeit äußerst viel versprechend, bei der gerade das Fehlen von Sauerstoff eine spezifische Radiosensibilisierung bewirkt **(»hypoxic cell sensitizer«).** So wird das Benzotriazin Tirapazamine (TPZ) durch zelluläre Reduktasen (Bioreduktion) zu einem radikalischen Produkt umgewandelt, eine durch Sauerstoff unmittelbar umkehrbare Reaktion. Das TPZ-Radikal erzeugt zum

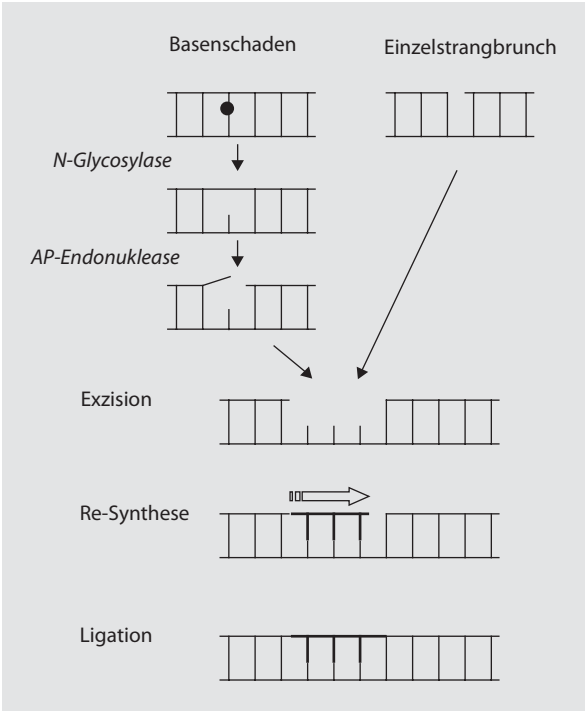
einen DNA-Radikale, zum anderen werden diese durch weitere TPZ-Radikale oxidiert, was in einer Generierung von Strangbrüchen resultiert. In Umkehrung der Logik kann statt einer Radiosensibilisierung von Tumorzellen eine Radioprotektion von Normalgewebszellen angestrebt werden. Hier muss das Amifostin genannt werden, das durch alkalische Phosphatasen in ein aktives Thiol umgewandelt wird. Damit besteht eine Bevorzugung für Normalgewebe im Vergleich mit dem eher sauren Milieu in Tumoren. Dieses Thiol dient dann zum einen als Fänger (»scavenger«) von freien Radikalen, zum anderen als Wasserstoffdonator an DNA-Radikalen.

3.2.2 DNA-Reparatur

Die DNA-Reparaturforschung ist ein zentrales Anliegen der Strahlenbiologie. Dies gilt offenkundig auch für viele andere Disziplinen der Biowissenschaften. Entsprechend konnte ein äußerst umfangreiches Wissen zu den verschiedenen beteiligten Mechanismen erarbeitet werden. Die Reparatur strahleninduzierter DNA-Schäden nimmt dabei keine Sonderrolle ein, denn diese Veränderungen entstehen auch durch andere Noxen sowie durch einige physiologische Prozesse. Hier sollen lediglich jene Reparaturvorgänge dargestellt werden, die nach Strahleneinwirkung die größte Bedeutung haben. Zunächst soll zwischen der Reparatur von Einzelstrangschäden (ein komplementärer DNA-Strang ist intakt) und Doppelstrangschäden (hier dem Doppelstrangbruch) unterschieden werden.

Die enzymatische Reparatur von **Einzelstrangschäden** erfolgt mittels der sog. **Basenexzisionsreparatur** (◘ Abb. 3.21). Die geschädigte Stelle wird durch Exonukleaseaktivität so weit gereinigt, dass biochemisch geeignete 3'- und 5'-Enden entstehen, bevor durch eine DNA-Polymerase Reparaturreplikation anhand der intakten komplementären DNA erfolgen kann. Eine spezielle Ligase verknüpft dann die noch verbleibenden DNA-Enden. Im Falle eines Basenschadens ohne begleitenden Strangbruch muss zuerst die veränderte Nukleobase abgespalten und durch eine geeignete Endonuklease ein Strangbruch an dieser Stelle erzeugt werden. Die Basenexzisionsreparatur ist in der Lage, innerhalb kurzer Zeitspannen (Größenordnung wenige Minuten) Einzelstrangschäden effektiv und (weitestgehend) fehlerfrei zu beheben. Gleichwohl kann bei einem (sehr seltenen) Fehleinbau einer Nukleobase eine (Punkt)mutation resultieren. Diese sind nach ionisierender Strahlung im Vergleich zu Deletionen und Translokationen aber eher die Ausnahme.

Deutlich anders gestaltet sich die Ausgangssituation an einem **Doppelstrangschaden** (zumeist ein Doppelstrangbruch: DSB). Da hier beide Stränge verändert sind, kann das Prinzip einer einfachen Reparaturreplikation



◘ **Abb. 3.21** Reparatur von DNA-Einzelstrangschäden mittels Basenexzisionsreparatur. Voraussetzung ist die Unversehrtheit eines der beiden komplementären DNA-Stränge

nicht greifen. Entgegen einem früher weit verbreiteten Irrtum, Doppelstrangbrüche seien daher irreparabel, verfügen Zellen sehr wohl über entsprechende Reparaturmechanismen. Interessanterweise existieren 2 recht unterschiedliche enzymatische Systeme:

- das sog. nicht-homologe End-joining (NHEJ) und
- Reparatur mittels homologer Rekombination (HR).

Sie sollen im Folgenden in ihren prinzipiellen Abläufen dargestellt werden.

Nicht-homologes End-joining

Das **NHEJ** ist in Säugetierzellen für die Beseitigung des weitaus größten Teils der nach Bestrahlung erzeugten DSB verantwortlich (◘ Abb. 3.22).

Hierbei werden zunächst die freien Bruchenden durch Bindung eines Proteinkomplexes überbrückt und damit in räumlicher Nähe gehalten. Dieser Komplex, die DNA-abhängige Proteinkinase **(DNA-PK),** vermag darüber hinaus durch seine katalytische Untereinheit verschiedene andere Proteine zu phosphorylieren (Signalfunktion). Seine Aktivität ermöglicht die Rekrutierung weiterer Reparaturkomponenten, insbesondere einer spezifischen Ligase. Die resultierende Endverknüpfung erfolgt auch ohne und für nur geringe Homologien der beteiligten DNA-Enden,

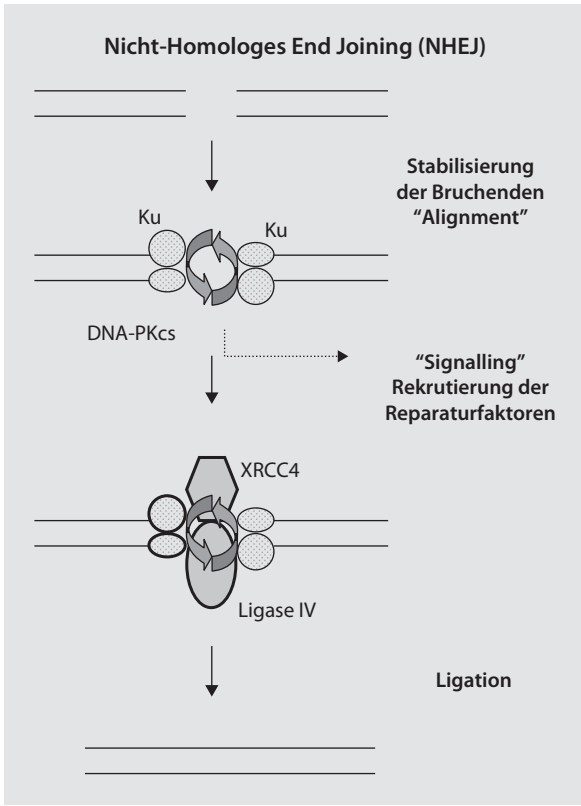


Abb. 3.22 Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) mittels DNA-PK-abhängigen NHEJ. Die DNA-abhängige Proteinkinase ist ein Sensorprotein für DSB und kann weitere zelluläre Reaktionen auf DNA-Schädigung aktivieren

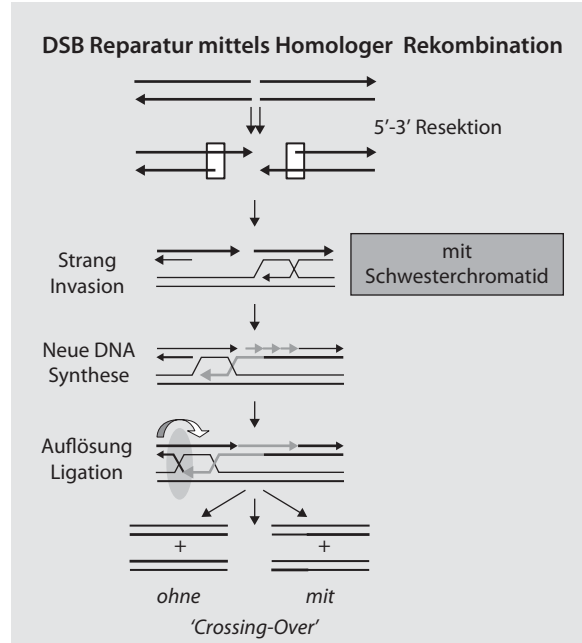


Abb. 3.23 Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination (HR) mit einem intakten Schwesterchromatid

setzt aber auch hier entsprechend resezierte DNA-Enden voraus. Für den Fall komplexerer Strukturveränderungen im Bereich eines DSB (zusätzliche Basenschäden) wird die Erfordernis zusätzlicher Nukleaseaktivität diskutiert, wobei eine Koordination zwischen Nuklease- und Ligaseaktivität möglicherweise durch das XRCC4-Protein reguliert wird. Ebenso wird ein Pfad eines weiteren DNA-PK-unabhängigen NHEJ erörtert; diese Fragestellungen sind Gegenstand aktueller Forschung. Offensichtlich generiert das NHEJ fehlerhafte Basensequenzen, eine schwerer wiegende Problematik ist aber die Möglichkeit, dass bei unzureichender Überbrückung und Stabilisierung der Bruchenden diese

- einem raschen nukleolytischen Abbau unterworfen sind,
- als Chromosomenfragmente verbleiben oder
- mit Bruchenden (evtl. auch ohne, dass dieses bereits besteht) aus anderen Bereichen des Genoms verknüpft werden.

Dies stellt den Mechanismus für die Entstehung von (letalen) **Chromosomenaberrationen** dar (s. auch folgender Abschn.). Genetische Defekte an einzelnen Komponenten des NHEJ-Komplexes führen zu verminderter DSB-Reparatur und erhöhter zellulärer Strahlenempfindlichkeit, die Entwicklung geeigneter Inhibitoren des NHEJ zur Wirkungssteigerung der Strahlentherapie wird gegenwärtig betrieben.

Homologe Rekombination

Während das NHEJ in allen Zellzyklusphasen aktiv ist, werden im Verlauf der S-Phase die Schwesterchromatide gebildet. Auch noch während der G2-Phase liegen diese in räumlicher Nähe zueinander (Kohäsion) und ermöglichen DSB-Reparatur mittels **homologer Rekombination** (HR) mit dem ungeschädigten Abschnitt des Schwesterchromatids (Abb. 3.23).

Für diesen recht komplexen Mechanismus ist zunächst eine Resektion der Bruchenden erforderlich, um einzelsträngige Überhänge zu erhalten. Solch ein einzelsträngiges Segment kann in die intakte kohäsive DNA-Duplex einwandern und dort den entsprechenden intakten Strang verdrängen. Dieser wiederum dient als Matrize zum Auffüllen (Reparaturreplikation) der durch die Resektion im Bereich des DSB entstandenen Lücke. Ebenso wird der eingewanderte Strang in diesem Bereich erweitert, bis schließlich in beiden Schwesterchromatiden die Lücke vollständig resynthetisiert ist. Bei der abschließenden Ligation und Auflösung der DNA-Überkreuzung (Chiasma) sind 2 Situationen möglich (hierzu bemühe man ein Lehrbuch der Genetik), die ein »crossing-over« der Chro-

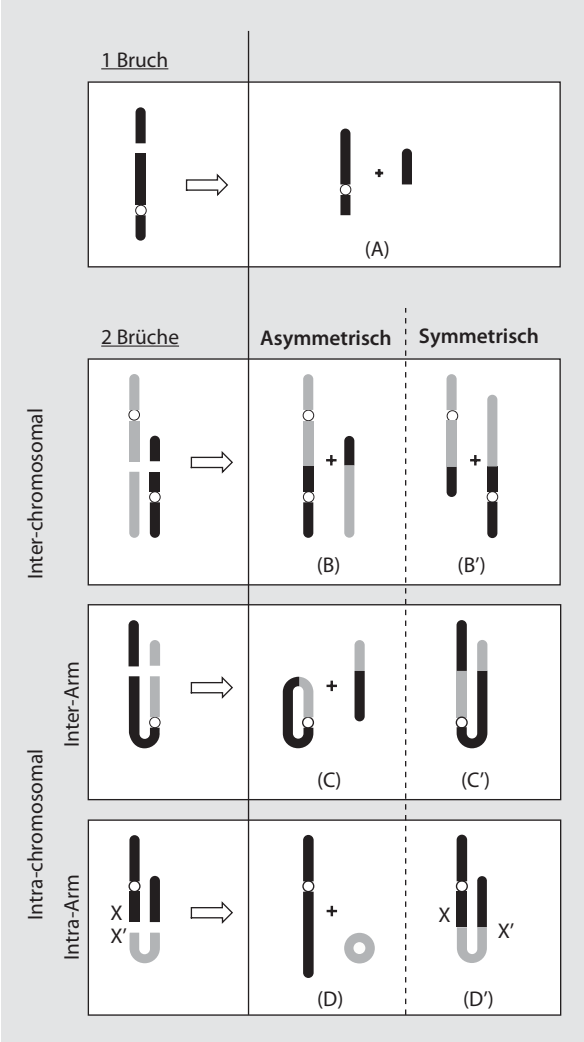
matiden beinhalten. Die DSB-Reparatur durch das HR ist typischerweise fehlerarm, jedoch ist seine Aktivität auf Zellzyklusabschnitte beschränkt, in denen die Schwesterchromatiden bereits vorliegen. Die ausgeprägte Radioresistenz von Zellen der mittleren bis späten S-Phase und in der G2-Phase wird ganz wesentlich durch die Möglichkeit zur HR erklärt. Eine Vielzahl der bei der HR beteiligten Proteine ist mittlerweile identifiziert, unklar ist aber, wie sich z. B. die Aktivierungen der beiden Reparaturpfade gegenseitig regulieren.

3.2.3 Chromosomenaberrationen

Systematische Untersuchungen zur Entstehung von Chromosomenaberrationen haben schon sehr früh unser Verständnis der Strahlenwirkungsprinzipien gefördert.

Die in Abschnitt 3.1 dargestellten Erwägungen fußen ganz wesentlich auf diesen Studien. ◘ Abb. 3.24 skizziert einfachste Aberrationsformen, wie sie nach Bestrahlung in der G1-Phase des Zellzyklus und nachfolgend in der Metaphase (1. Mitose) lichtmikroskopisch darstellbar sind (Chromosomentyp). Erfolgt die Bestrahlung in der S-Phase, treten noch zusätzlich die Formen der Chromatidtypaberrationen auf (auf deren Darstellung hier verzichtet wird). Die Klassifizierung nach asymmetrischen und symmetrischen sowie nach intra- und interchromosomalen Austauschformen ist in ◘ Abb. 3.24 selbsterklärend. Für eine korrekte Aufteilung der in der Mitose vorliegenden Schwesterchromatide ist der Spindelapparat verantwortlich, der an den Zentromeren angreift. Asymmetrische Austauschvorgänge liefern stets azentrische (Fragmente) oder dizentrische Chromosomen, deren korrekte Segregation nicht gegeben ist. Sie stellen letale Ereignisse dar, da die Tochterzellen nicht mehr über die genetische Ausstattung verfügen, um selbst wieder Tochterzellen hervorbringen zu können. Dieser Vorgang wird als mitotischer Zelltod oder mitotische Katastrophe bezeichnet. Er ist nicht gleichbedeutend mit dem morphologischen Untergang bestrahlter Zellen durch Apoptose oder Nekrose. Symmetrische Austauschaberration und andere hier nicht erörterte Translokationen sind stabil, können auch nach vielen Zellgenerationen nachgewiesen werden und zur Krebsentstehung führen. Nicht dargestellt sind komplexere Aberrationstypen, die mehr als ein Austauschereignis erfordern und entweder bei höheren Dosen oder insbesondere nach dichtionisierender Strahlung auftreten. Ihr Nachweis gelingt heute sehr elegant durch eine Fluoreszenzfärbung (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung: FISH) mit chromosomenspezifisch gefärbten Sonden (multi-color FISH).

In einem lange favorisierten Bild wurde die Entstehung der in ◘ Abb. 3.24 gezeigten Aberrationsformen (B–D) durch das Vorliegen von 2 separaten Brüchen und deren paarweise Interaktion bei hinreichender räumlicher Nähe erklärt (Fehlverknüpfung von Doppelstrangbruchenden). Entstammten solche Brüche unabhängigen Ereignissen der Energieübertragung (»multitrack«: s. Abschn. 2.1), sollte die Wahrscheinlichkeit ihrer Entstehung vom Quadrat der Dosis abhängen, während bei Induktion der Brüche durch die Bahnspur eines einzelnen ionisierenden Teilchens die Ausbeute linear mit der Dosis ansteigen musste.



◘ **Abb. 3.24** Klassifizierung von Chromosomenabrationen, wie sie in der ersten Mitose nach Bestrahlung von Zellen und Bestrahlung in der G1-Phase des Zellzyklus beobachtet werden (Chromosomentyp). Eine Bestrahlung nach erfolgter DNA-Replikation liefert zusätzliche Formen der Chromatidtypaberrationen. Die asymmetrischen Austauschformen repräsentieren letale Zellschäden

In der Tat entspricht dies vielen experimentellen Befunden (◘ Abb. 3.25). Auch der Einfluss der Ionisationsdichte fügt sich in diesem Modell ein. Allerdings haben v. a. Untersuchungen mit **ultraweicher Röntgenstrahlung** dieses einfache Bild in Frage gestellt. Deren niedrige Photonenenergien beschränken die Reichweiten der nach

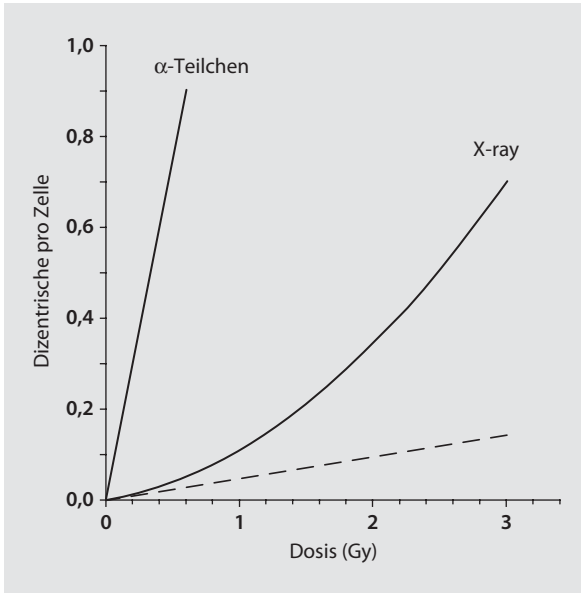


Abb. 3.25 Für locker ionisierende Strahlenarten steigt die Ausbeute dizentrischer Chromosomenaberrationen (Mittelwert pro Zelle!) supralinear mit der Strahlendosis an. Diese Beobachtung ist eine wesentliche Basis für das Postulat einer Interaktion zwischen initialen Brüchen bei der Entstehung letaler Zellschäden (via paarweiser Interaktion oder Reparatursättigung). Für dicht ionisierende Strahlenarten wird ein Übergang zu linearen Dosisabhängigkeiten und steigenden RBE-Werten gefunden

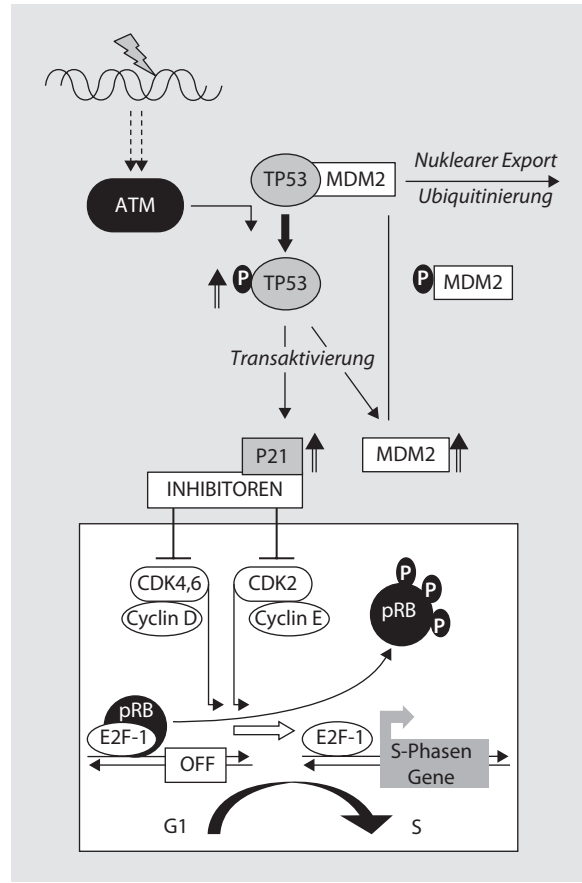


Abb. 3.26 Signalpfad des strahleninduzierbaren, TP53-abhängigen G1-S-Checkpoints

Absorption entstandenen Photoelektronen (im speziellen Fall etwa 250 eV) auf wenige Nanometer. Würden also multiple Chromosomenbrüche durch ein Einzelereignis (»single-track«) ausgeschlossen, sollte die Ausbeute für dizentrische Chromosomenaberrationen eine rein quadratische Dosisabhängigkeit zeigen. Das Gegenteil wurde gefunden. Als eine Konsequenz musste gefolgert werden, dass Austauschaberrationen entweder nur durch in unmittelbarer Nähe zueinander erzeugte Brüche (Kontaktregionen zwischen Chromatinfasern) entstehen oder bereits ein einzelner Bruch ein Austauschereignis induzieren kann (etwa an einer ungeschädigten genomischen Lokation). Die Klärung der entsprechenden Mechanismen ist aber weiterhin nicht abgeschlossen. Außerdem unterstützte dieser Befund die Vorstellung einer bei hohen Dosen **sättigenden Reparaturkapazität,** da auch im Bild einer nichtpaarweisen Interaktion »Multi-track-Effekte« (quadratische Komponente für hochenergetische Röntgen- oder γ-Strahlung) der Erklärung bedürfen.

Ungeachtet dieser noch offenen Fragen soll zusammengefasst werden, dass nicht oder falsch reparierte Doppelstrangbrüche und die daraus gebildeten Chromosomenaberrationen als wichtigste Ursache für die biologische Strahlenwirkung angesehen werden.

3.2.4 Signale: Zellzyklusarrest und Apoptose

Auch bei gleicher initialer Strahlenschädigung und nichterkennbaren Unterschieden in ihrer Reparaturkapazität können unterschiedliche Zelltypen sehr deutlich verschiedene Strahlenempfindlichkeiten zeigen.

Es müssen also weitere Prozesse betrachtet werden, die in bestrahlten Zellen differenziell deren Vitalfunktionen beeinflussen. Die molekularbiologische Grundlagenforschung in der Onkologie hat in der jüngeren Vergangenheit eine Vielzahl von Mechanismen entschlüsselt, die neben ihrer Bedeutung bei der Krebsentstehung zugleich Einfluss auf die zelluläre Reaktivität gegenüber strahleninduzierten Veränderungen am Erbmaterial haben. Dies mag nicht wundern, ist doch die Kanzerogenese durch Deregulation von Wachstumskontrollfunktion, Reaktivierung von Prozessen der Immortalisierung sowie durch Entwicklung von Toleranz gegenüber zunehmender genomischer Instabilität charakterisiert. Auch verschiedene Typen von Normalgewebszellen haben ganz unterschied-

liche Anforderungen an die Kontrolle ihrer Proliferation und Reifung.

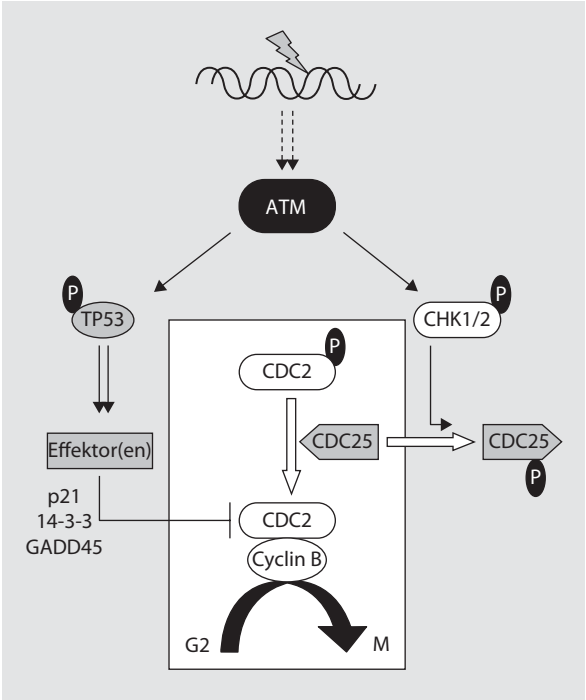
Zellzyklusarrest

Zellwachstum setzt Progression durch den Zellzyklus voraus.

Dabei wird der Übertritt zwischen den einzelnen Zellzyklusphasen durch periodisch exprimierte Zykline bzw. den von ihnen aktivierten zyklinabhängigen Kinasen (»cyclin-dependent kinase«, **CDK**) ermöglicht. Diese wiederum phosphorylieren dann weitere Target-Proteine und aktivieren auf diese Weise verschiedene bereits vorliegende zellzyklusphasespezifischen Faktoren bzw. die Transkription zellzyklusphasespezifischer Gene. Eine effiziente Kontrolle der Geschehnisse im Zellzyklus erfordert zugleich das Vorliegen von Steuerungselementen (Inhibitoren oder Aktivatoren) für diese CDK. Diese Steuerungselemente gewährleisten nun, dass erst bei Erfüllung geeigneter Bedingungen für einen Eintritt in eine Zellzyklusphase (G1-S, G2-M) oder weitere Progression (in der S-Phase) die entsprechenden CDK (aber auch andere Faktoren) aktiv werden. Entsprechend werden die Zeitabschnitte im Zellzyklus, in denen diese Kontrollfunktionen einen entsprechenden Effekt – eine Blockierung weiterer Zellzyklusprogression bzw. **Zellzyklusarrest** – hervorruft, als **»checkpoints«** bezeichnet. Aus strahlenbiologischer Sicht ist als »geeignete Bedingung« v. a. die Unversehrtheit des genetischen Materials zu nennen, für deren Überwachung sog. »**Surveillance**-Mechanismen« verantwortlich sind. Schäden an der DNA werden von verschiedenen Proteinen erkannt **(»damage sensors«).** Sie lösen Signalkaskaden aus, die zu einer Checkpointaktivierung führen.

Die in den ◘ Abb. 3.26 und ◘ Abb. 3.27 dargestellten Schemata zum G1-S- bzw. G2-M-Checkpoint sind keinesfalls vollständig, vielmehr existieren weitere nichtdargestellte Regulationen der Signaltransduktion. Ein zentrales Element ist ein Protein, dessen Gen in Patienten mit der seltenen Erbkrankheit Ataxia telangiectasia (AT) homozygot mutiert ist (AT-mutated: **ATM**). Diese Erkrankung ist neben den namengebenden klinischen Symptomen durch eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit der Patienten (bei konventioneller Radiotherapie und von isolierten Zellen in Kultur) sowie Prädisposition für Krebsentstehung charakterisiert. Erkennung eines DNA-Doppelstrangbruches durch ATM (vermutlich anhand von Strukturveränderung des Chromatins) oder durch weitere dem ATM vorgeschaltete »Sensorproteine« führt zur (Auto-)Phosphorylierung von ATM. Die dadurch aktivierte Serin-/Threoninkinasefunktion vermag eine ganze Reihe wichtiger Target-Proteine durch Phosphorylierung zu regulieren.

Eine besondere Aufmerksamkeit hat das **Tumorsuppressorprotein P53** (TP53) gefunden, das bei etwa 50 % der Tumoren in mutierter Form vorliegt und zu den wich-



◘ **Abb. 3.27** Signalpfad des strahleninduzierbaren, ATM-abhängigen G2-Checkpoints

tigsten Mediatoren von Wachstumskontrollfunktionen zählt. Dieses Protein liegt unter normalen Bedingungen (nukleäre Ausschleusung und proteasomaler Abbau) in nur geringer Menge im Zellkern vor. Phosphorylierung durch ATM – oder durch von ATM-aktivierten anderen Checkpointkinasen (CHK 1,2) – stabilisiert TP53 und resultiert in einer raschen Akkumulation und Aktivierung. Als Transkriptionsfaktor (neben einer Reihe weiterer Funktionen) vermag TP53 die Neusynthese verschiedener Effektorproteine zu regulieren, u. a. einen für den G1-S-Checkpoint wichtigen CDK-Inhibitor (◘ Abb. 3.26), aber auch ein Protein (MDM 2), das für einen raschen Abbau von TP53 bei Ausbleiben des ATM-Signals sorgt (Relaxation der Checkpointfunktion).

Die Rolle von ATM für den G2-M-Checkpoint ist nicht gänzlich geklärt. Zwar ist der molekulare Pfad einer CHK 1,2-Aktivierung durch ATM nach Doppelstrangbruchinduktion und die inaktivierende Phosphorylierung einer Phosphatase (CDC 25: s. ◘ Abb. 3.27) experimentell gut abgesichert, doch viele weitere Faktoren sind an diesem so wichtigen Signalweg beteiligt. Insbesondere besteht eine funktionelle Überlappung mit dem sog. **S-Phase-Checkpoint,** der nach Bestrahlung in einer **ATM-abhängigen Verzögerung der S-Phase-Progression** resultiert (radioresistente DNA-Synthese in AT-Zellen!). Es ist aber zumindest ein weiterer Mechanismen (ohne ATM) zur Er-

kennung von Störungen an replizierender DNA bekannt – durch ein dem ATM eng verwandtes Protein **(ATR),** das ebenfalls CHK 1,2 phosphoryliert. Eine Akkumulation in G2 von Zellen, die sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der S-Phase (oder in G1 bei fehlendem G1-Arrest) befunden haben, kann daher sehr wohl auch Ausdruck dieses facettierten S-Phase-Checkpoints sein. Die Komplexität der Situation wird noch erhöht, bedenkt man die potientielle Rolle einiger von TP53 transaktivierten Effektoren bei der Kontrolle des G2-Checkpoints (◘ Abb. 3.27).

Die Bedeutung von Zellzyklusarrest für die zelluläre Strahlenempfindlichkeit ist weit weniger offensichtlich, als man zunächst vermuten könnte.

Wird diese in einfachen Proliferationstests gemessen (Zunahme der inokulierten Zellzahl über eine fixe, zumeist kurze Zeitspanne), werden Zellen mit Zellzyklusarrest »empfindlicher« reagieren als eine Vergleichspopulation ohne diese Funktion. Ein gutes Beispiel ist der Vergleich von Zellen mit und ohne funktionalem TP53 (G1-Arrest).

Bemüht man hingegen einen Assay zur Bestimmung des klonogenen Überlebens (»Langzeit-Assay«: s. auch ► Abschn. 3.1), so verschwinden in vielen Fällen diese Unterschiede. Dies gilt speziell für Zellsysteme, die keinem permanenten G1-Arrest (z. B. gekoppelt an einen strahleninduzierten Differenzierungsvorgang, wie bei Fibroblasten) unterworfen sind oder bei denen eine TP53-abhängige Apoptose (s. folgender Abschn.) eine nur untergeordnete Rolle für das klonogene Überleben spielt. Selbst die lange Zeit als besonders bedeutsam festgeschriebene Rolle des G2-M-Checkpoints für die klonogene Strahlenempfindlichkeit muss mittlerweile in Frage gestellt werden. Hingegen ist der Einfluss des S-Phase-Checkpoints unstrittig. Da dieser besonders in Zellen mit deregulierter G1-S-Kontrolle (Tumoren!) zum Tragen kommt, bestehen Überlegungen, diesen Checkpoint durch Entwicklung spezifischer Inhibitoren – im Sinne einer tumorspezifischen Radiosensibilisierung – gezielt zu manipulieren.

Apoptose

Die angesprochenen Signalwege der Aktivierung von Zellzyklus-Checkpoints nach DNA-Schädigung können, typischerweise alternativ, eine **Form des physiologischen Zelltods** auslösen.

Dies wird als **Apoptose** bezeichnet und unterscheidet sich klar von einer Nekrose. Bei der Nekrose verliert die Zelle die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase, besonders die der Kalziumionen, mit der Folge nichtspezifischer biochemischer und morphologischer Zellveränderungen. Die Zelle schwillt an, die Membran rupturiert und es kommt aufgrund der Freisetzung lysosomaler Enzyme zur inflammatorischen Reaktion im umgebenden Gewebe. Die Phagozytose erfolgt durch Makrophagen und Immunzellen. Im Gegensatz dazu wird bei der Apoptose eine spezifische Abfolge von biochemischen und daran gekoppelten morphologischen Veränderungen aktiviert. Die Zelle schrumpft, es spalten sich Plasmamembranknospen (»blebs«) ab, das Chromatin kondensiert – begleitet von einer DNA-Degradation – und schließlich wird die apoptotische Zelle oder werden ihre Fragmente in Form membranumschlossener apoptotischer Körperchen von Nachbarzellen phagozytiert. Bei der Apoptose findet sich keine inflammatorische Gewebsreaktion wie bei der Nekrose.

Die Apoptose ist ein genetisch verankerter Mechanismus zur Exekution eines Selbstmordprogramms mit dem Ziel, nach Auftreten intra- oder extrazellulärer Stimuli alte, geschädigte oder überschüssige Zellen zu beseitigen. Die normale Entwicklung und Homöostase von Geweben hängt von physiologischen Kontrollmechanismen ab, die den Zelltod durch Apoptose, die Zellmultiplikation durch Mitose und die Zelldifferenzierung koordinieren. Unkoordinierte Veränderungen der Relationen zwischen diesen 3 Mechanismen in Normalgewebe sind bedeutend bei der Entstehung von benigner Hyperproliferation oder maligner Neoplasie.

Im apoptotischen Prozess können 3 nacheinander ablaufende Ereignisse abgegrenzt werden.

- Zuerst trifft ein initiierender Stimulus auf die empfindliche Zelle, so z. B. Doppelstrangbrüche, aber auch Membraneffekte nach Bestrahlung oder die Aktivierung spezieller (»Todes«-)Rezeptoren durch ihre Liganden, deren Expression nach Bestrahlung induziert sein kann (autokrine und parakrine Aktivierung).
- Als nächstes folgt eine Verzögerungsperiode mit von Zelltyp zu Zelltyp variierender Länge, während der die »initiierten« Zellen phänotypisch normal erscheinen. In diese Zeit fallen Ereignisse wie DNA-Reparatur, strahleninduzierte Genexpression von Regulatorproteinen und schließlich die Aktivierung von Effektorproteinen.
- Diese lösen zuletzt die apoptotische Antwort mit den oben beschriebenen charakteristischen phänotypischen Veränderungen aus.

Neben den Stimuli zum Erhalt der Gewebshomöostase kann das Apoptoseprogramm durch so verschiedene Noxen wie Hyperthermie, Chemotherapie oder Bestrahlung aktiviert werden. Die in ◘ Abb. 3.28 dargestellten Wirkpfade repräsentieren nur ein Basisschema für die vielfältigen Zusammenhänge bei der Apoptoseinduktion nach Bestrahlung. Zugleich muss deutlich gemacht werden, dass ihre Regulation pro- und antiapoptotische Mechanismen erfordert. Der nur zur Übersichtlichkeit durch eine Markierungslinie abgetrennte Teil der Abbildung zeigt

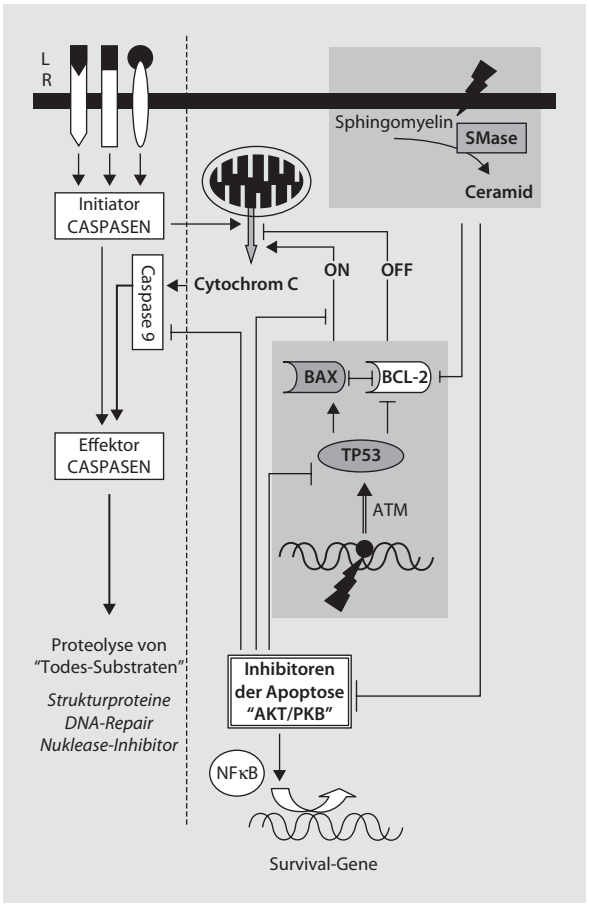


Abb. 3.28 Basisschema strahleninduzierter Apoptose; verschiedene pro- und antiapoptotische Prozesse regulieren das zelluläre Selbstmordprogramm und können durch Strahlenschäden aktiviert, respektive deaktiviert, werden

den »klassischen« Apoptoseweg durch Rezeptoraktivierung (FASL, TRAIL, TNF u. a.). Hier ist wichtig, dass diese Rezeptoren auf der zytoplasmatischen Seite Proteasen aktivieren, die sog. **Caspasen** (**C**ysteinprotease mit Spaltung nach **Asp**araginsäureresten). Diese werden als inaktive Vorstufen gebildet und durch Abspaltung eines Segments (durch Autoproteolyse oder andere Proteine oder Caspasen) prozessiert. Unter den verschiedenen Typen ist zwischen den Initiator- und den Effektorcaspasen zu unterscheiden, die hier aber nicht im Einzelnen benannt werden. Diese proteolytischen Kaskaden resultieren letztlich in einer Spaltung und im Abbau zahlreicher zytoplasmatischer und nukleärer Targets (»**Todessubstrate**«): Hierzu gehören Strukturproteine, Aktivierung von Nuklease (DNA-Degradation) durch Spaltung des Inhibitors sowie DNA-Reparaturproteine. Bei den Letztgenannten ist die Poly-(ADP-Ribose)polymerase (PARP) zu nennen, da deren Aktivierung durch nun nukleolytisch entstehende Strangbrüche zu einem rasanten Abfall von ATP führt (durch den Verbrauch von NAD) und somit eine unerwünschte nekrotische Reaktion begünstigen könnte.

Ein Weg der strahleninduzierten Apoptose wird durch Aktivierung des TP53-Transkriptionsfaktors beschritten, der die Neusynthese von Mitgliedern aus einer ganzen Familie verwandter pro- und antiapoptotischer Proteine reguliert (z. B. BAX oder BCL-2).

Verschiedene dieser Proteine können sich durch Bildung von Heterodimeren gegenseitig hemmen; bei Überexpression von beispielsweise BCL-2 (in manchen Tumoren) oder von BAX (durch TP53 nach Strahlenschädigung) kann Apoptose unterdrückt bzw. stimuliert werden. Der Schlüsselprozess ereignet sich an der Mitochondrienmembran, wo BAX einen Ausstrom des Elektronentransporters **Cytochrom C** aus dem Intermembranraum herbeiführt (Zusammenbruch des Transmembranpotenzials). Dieser Vorgang wird durch BCL-2 antagonisiert. Cytochrom C ist wiederum ein aktivierender Bestandteil eines Proteinkomplexes mit der Caspase 9, einem wichtigen Bindeglied in der proteolytischen Kaskade (◘ Abb. 3.28). Der mitochondriale Apoptoseweg nach Bestrahlung ist nun keineswegs zwingend TP53-abhängig. So kann eine Bildung von Radikalen und reaktiven oxidativen Produkten in den Mitochondrien ebenfalls die Freisetzung apoptoseinduzierender Faktoren fördern. Andererseits führt eine strahleninduzierte Aktivierung eines Todesrezeptors via Initiatorcaspase oder bereits aktivierte Effektorcaspase zur Spaltung eines weiteren Mitglieds der BAX-BCL-2-Familie (BID). Es übt in dieser Form ebenfalls proapoptotische Funktion an den Mitochondrien aus und amplifiziert auf diese Weise die proteolytische Kaskade. Ein weiterer TP53-unabhängiger Pfad der strahleninduzierten Apoptose involviert Veränderungen an der Plasmamembran, die einen enzymatischen Abbau von membranständigem Sphingomyelin zu Ceramid (saure Sphingomyelinase) gestatten. Ob dies das Resultat einer Strahlenschädigung der Membran selbst ist (daher unabhängig vom DNA-Schaden) oder letztlich doch nukleäre Signale erfordert, ist umstritten. Ceramid hat ganz unterschiedliche proapoptotische Funktionen zur Folge. BCL-2 erhält seine volle antiapoptotische Aktivität durch eine Phosphorylierung, die durch eine mitochondriale Phosphatase antagonisiert wird, die ihrerseits durch Ceramid aktivierbar ist. Noch wichtiger ist die inhibierende Wirkung von Ceramid auf einen zentralen antiapoptotischen Mechanismus, der durch die **Proteinkinase B (PKB/AKT)** gesteuert wird. Die AKT-Kinase vermag via einer weiteren Kinase (und inaktivierender Phosphorylierung eines Inhibitors) den Transkriptionsfaktor NFκB freizusetzen, der die Expression antiapoptotischer Gene (»Survivalgene«) treibt. Daneben greift AKT an unterschiedlichen Stellen direkt in die apoptotischen Mechanismen ein: Dies geschieht durch Inaktivierung der Caspase 9 sowie eines

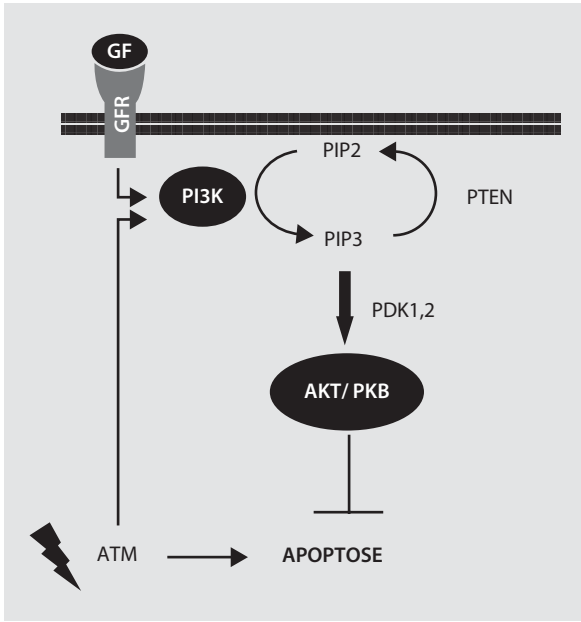


Abb. 3.29 Die Proteinkinase B (PKB, AKT) ist ein zentraler Regulator zellulärer Überlebensmechanismen (antiapoptotische Funktion), der durch Freisetzung des »second messenger« Phosphatidylinositoltriphosphat (PIP3) aktiviert wird. PKB ist strahleninduzierbar, wobei zumindest 2 Mechanismen via vermehrter Wachstumsfaktorproduktion bzw. Rezeptoraktivierung und durch ATM kooperieren

weiteren proapoptotischen Mitglieds der BCL-2-Gruppe und nicht zuletzt durch die erst kürzlich gefundene stabilisierende Phosphorylierung von MDM 2, wodurch eine TP53-Akkumulation verhindert wird.

Die Aktivierung durch Phosphorylierung der Proteinkinase B (AKT) selbst erfordert den »second messenger« Phosphatidylinositoltriphosphat, der durch **PI3-Kinasen (PI3 K)** generiert wird (Abb. 3.29). Der PI3K-AKT-Signalweg kann durch so unterschiedliche Stimuli wie das RAS-Onkogenprodukt, Integrine und **Wachtumsfaktoren bzw. Rezeptoren** induziert werden. Er ist für die Gewebshomöostase von eminenter Bedeutung und ist bei vielen Tumoren konstitutiv aktiviert oder dereguliert. Interessanterweise ist AKT auch strahleninduzierbar. Dies ist zunächst überraschend, da die Antwort auf DNA-Schäden darauf gerichtet sein sollte, diese Schäden zu reparieren oder die geschädigte Zelle zu eliminieren. Andererseits ist bekannt, dass eine volle PKB-Aktivierung nach Bestrahlung durch ATM beeinflusst wird. Diese dualen Rolle von ATM hinsichtlich Apoptoseinduktion und –inhibition ist ein Beispiel für die große Bedeutung der Vernetzung von Wirkpfaden bei den im Einzelfall beobachtbaren Phänomenen.

Wie bereits mehrfach betont, sind die hier dargestellten Signalwege nur ein Ausschnitt aus den vielfältigen miteinander vernetzten Regulatoren zellulärer Strahlenreaktionen. Insbesondere ist zu erwähnen, dass Proteine der DNA-Reparaturwege und solche der Signalkaskaden für Zellzyklusarrest und Apoptose gemeinsam im Bereich von DNA-Doppelstrangbrüchen lokalisiert sind und dort einen »Superkomplex« zur Überwachung der genomischen Integrität bilden. Eine besondere Rolle bei der Koordinierung der Aktivitäten dieses Komplexes wird dem **BRCA1** (»breast cancer-associated protein-1«) zugeschrieben. Es interagiert mittels mehrerer funktionaler Domänen direkt mit Target-Proteinen in diesem Komplex oder rekrutiert diese (**BRCA1-associated surveillance complex: BASC**).

Die Beziehung zwischen Apoptose und Strahlenempfindlichkeit ist nicht generell zu beantworten.

Eine Suszeptibilität gegenüber strahleninduzierter Apoptose (im Vergleich zu geeigneten identischen Zellen, bei denen lediglich ein entsprechender Apoptoseweg nicht funktional ist) wird im Proliferationstest ganz offenbar einen signifikanten Einfluss auf die beobachtete Strahlenempfindlichkeit haben.

In einem Langzeittest (klonogenes Überleben) muss dies aber nicht zutreffen. Dieser paradox erscheinende Umstand hatte in der Vergangenheit für einige Verwirrung gesorgt. Ob bzw. in welchem Ausmaß eine apoptotische Reaktion nach Bestrahlung induziert wird, ist abhängig vom Zelltyp. Sie ist am deutlichsten in lymphoiden und myeloischen Zellen oder Thymozyten, wo eine rasche Auslösung von Apoptose bereits nach kleinen Strahlendosen (1–2 Gy) auftritt und TP53-abhängig ist. Eine (signifikante) strahleninduzierte Apoptose fehlt hingegen in den meisten reifen Zellen nichthämatologischen Ursprungs. In proliferierenden unreifen Zellen einiger Organe hingegen (Niere, Dünndarm, Hoden), aber auch in Endothelzellen, wird Apoptose induziert. Bestrahlte Zellen solider Tumoren zeigen typischerweise eine nur intermediäre apoptotische Strahlenantwort, was sich aus der Akquirierung und Selektierung eines apoptoseresistenten Phänotyps von Tumorzellen ergibt, inklusive des Verlusts der TP53-Funktion. Die Fähigkeit von Apoptose, die Radiosensitivität zu beeinflussen, hängt kritisch vom zeitlichen Fenster der Auslösung ab. Dabei gilt es, die Prävalenz des mitotischen Zelltods (mitotische Katastrophe in Folge chromosomaler Aberrationen) bei der funktionalen Inaktivierung proliferierender Zellen zu beachten. Akkumulierte Evidenz belegt, dass in Zellen nichthämatologischen Ursprungs ein verzögerter Typ der Apoptose vorherrscht, der durch residuale chromosomale Schäden angestoßen wird. Diese Apoptose wird in Zellen, deren mitotisches Versagen bereits bestimmt ist, oder in einer Fraktion von Zellen während klonaler Expansion, keine oder nur geringe Relevanz für die Radiosensitivität haben. In Übertragung auf die Situation bei Tumoren – etwa bei

der experimentellen Evaluierung neuer Behandlungsstrategien durch gezielte Beeinflussung apoptotischer Prozesse – sollte auf Folgendes hingewiesen werden:

Cave
Eine verbesserte Strahlenwirkung bezüglich Tumorwachstumsverzögerung ist (gleichwohl von therapeutischem Nutzen) keineswegs gleichbedeutend mit verbesserter Tumorkontrolle.

In Zellen mit hinreichend rascher Induktion oder in Zellen aus Gewebsstrukturen mit normalerweise eher niedrigem Zellumsatz (z. B. Endothelzellen) ist die Apoptose hingegen sehr wohl ein (mit)bestimmender Faktor der Strahlenreaktion, da diese vor der Möglichkeit zur Ausprägung des mitotischen Zelltods eintritt. Eine gezielte Modifikation apoptotischer Mechanismen in solchen Normalgewebszellen haben zuletzt zunehmend Aufmerksamkeit erfahren. So konnte z. B. in Tierexperimenten eine Reduktion der Radiotoxizität nach transienter pharmakologischer Inhibierung von TP53 oder gentherapeutischer Aufhebung der Ceramidproduktion nachgewiesen werden. Im letzteren Fall wurde die beobachtete Reduktion der intestinalen Toxizität mit einer Protektion des versorgenden Gefäßsystems (Blockierung der Endothelzellapoptose) in Beziehung gesetzt. Ob solche Strategien Einzug in die Klinik halten werden, bleibt abzuwarten. Weitaus stärkeres Interesse fokussiert sich zurzeit auf die Möglichkeit, Wachstumskontrollfunktionen für das Gefäßsystem von Tumoren so zu beeinflussen (antiangiogene Therapie), dass daraus eine Steigerung der Strahlenwirkung an diesem normalgeweblichen Kompartiment in Tumoren resultiert und ggf. zu Synergien mit der strahleninduzierten Tumorzellabtötung führt. Beispielhaft soll hier nochmals der zentrale PI3 K-AKT-Survivalmechanismus genannt werden, der durch verschiedene Wachstumsfaktorrezeptoren nach Bindung ihrer Liganden aktiviert wird und dadurch möglicherweise eine effizientere Apoptoseinduktion (s. auch ◘ Abb. 3.28) unterdrückt.

3.3 Klinische Strahlenbiologie

3.3.1 Zellen und Gewebe

Die Übertragung zellulärer Strahleneffekte auf Gewebe kann anhand eines vereinfachenden Modells betrachtet werden, das als **Target-Zell-Hypothese** bekannt ist. Normalerweise herrscht im geweblich organisierten multizellulären Verband ein austariertes Gleichgewicht zwischen Zellverlust und Zellproliferation. In Tumoren sind Regulationsmechanismen für diese Balance zugunsten unkontrollierten Wachstums gestört. Bezüglich der Identifizierung jener Zellen, die für den Erhalt und für die Funktion eines Gewebes bzw. Organs verantwortlich sind, können 2 Gewebetypen kategorisiert werden:

- In den **hierarchisch organisierten (Typ-H) Geweben** werden neue funktionale Zellen durch die Proliferation der Stammzellen und Reifung bzw. Differenzierung gebildet, Funktion und Erneuerung sind also separiert (blutbildendes System, Haut, Schleimhaut).
- In der zweiten Kategorie kann Erneuerung von funktionalen Zellen ausgehen (**flexible oder Typ-F-Gewebe**), und hierzu zählen als Beispiele Lunge, Niere, Leber.

Bei dieser Unterscheidung gilt, dass in Typ-H-Geweben die funktionalen Zellen irreversibel postmitotisch sind. Sie sind daher auch nicht dem vorherrschenden Prozess der Strahlenwirkung (mitotischer Zelltod) unterworfen. Abgesehen von Ausnahmen wie Lymphozyten sind die reifen funktionalen Zellen daher radioresistent, sodass für den strahleninduzierten Funktionsverlust hierarchischer Gewebe deren Stammzellen (geringer Anteil) als Target-Zellen identifiziert werden. In den Typ-F-Geweben sind die funktionalen Zellen zugleich auch die Vorläuferzellen, in denen eine latente Strahlenschädigung über lange Zeit vorliegen kann, ggf. bis zu ihrer Expression während einer Mitose. In beiden Fällen gilt die strahleninduzierte Inaktivierung bzw. Depletion der Target-Zellen als Ursache der geweblichen Strahlenwirkung (◘ Abb. 3.30).

Seine zeitliche Ausprägung wird in den Erneuerungsgeweben durch die recht unterschiedliche natürliche Lebensdauer der reifen funktionalen Zellen bestimmt (z. B. 8 h für Granulozyten und 120 Tage für Erythrozyten). Zugleich kann der Verlust der Stammzellen durch Proliferation des Anteils überlebender Zellen relativ rasch kompensiert werden (**Repopulierung und Gewebeerholung** in Tagen bis Wochen) und ist damit dosisabhängig. Offenbar setzt also das Auftreten des geweblichen Strahleneffekts – im Sinne einer klinischen Schwelle – eine Mindestdosis voraus (Dosisschwelle). Oberhalb dieser Mindestdosis nehmen die beobachteten Wirkungen zu, sowohl in ihrem Schweregrad als auch bezüglich der Häufigkeit, mit der ein bestimmter Schweregrad in einer Population von Individuen eintrifft (◘ Abb. 3.31).

Solche Wirkungen werden als **deterministische Strahleneffekte** bezeichnet. Ähnliche Überlegungen können auch auf die Situation von Tumoren übertragen werden, da hier die Gewebefunktion (Wachstum) und die entsprechenden Strahleneffekte (Wachstumsverzögerung oder Tumorkontrolle) ganz unmittelbar an die proliferative Kapazität der Target-Zellen und damit der »funktionalen« Zellen gebunden ist. Ob dabei Tumorstammzellen identifiziert werden können, die in Analogie zum Typ-H-Gewebe weitere aber residualer Differenzierung unterliegenden Tumorzellen hervorbringen, oder ob Tumoren

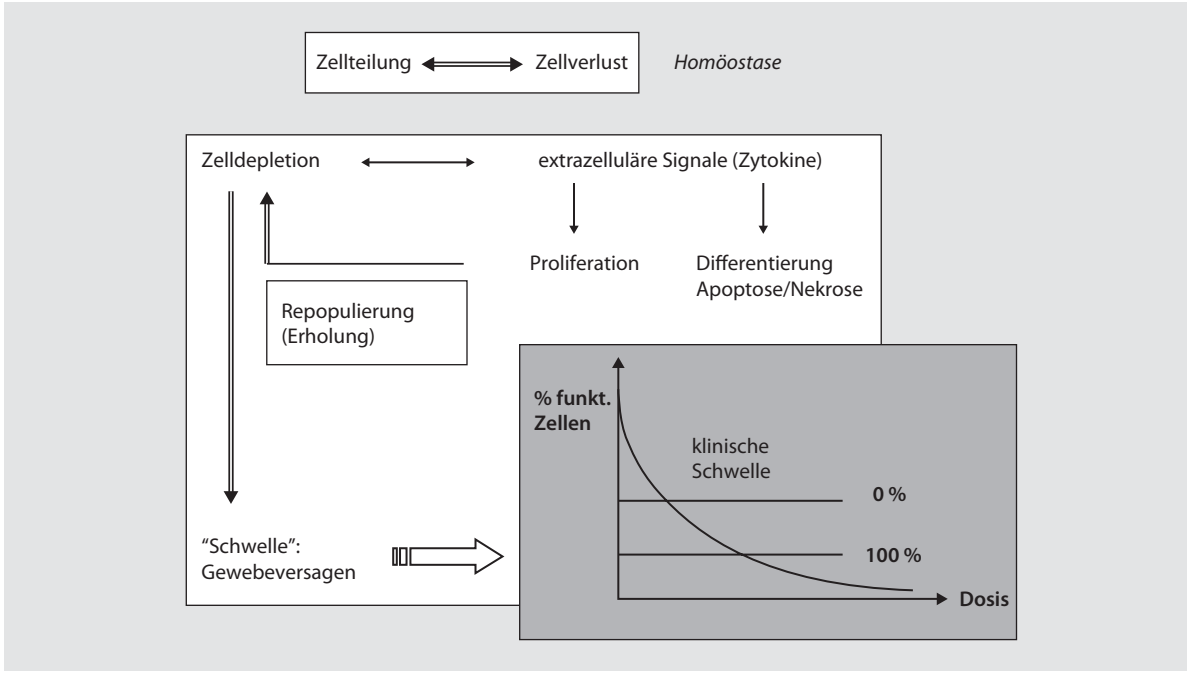


Abb. 3.30 Übertragung zellulärer Strahleneffekte auf die Strahlenreaktion von Geweben nach der Target-Zell-Hypothese. Das Auftreten eines klinisch manifesten Gewebeeffekts setzt das Überschreiten einer Dosisschwelle voraus

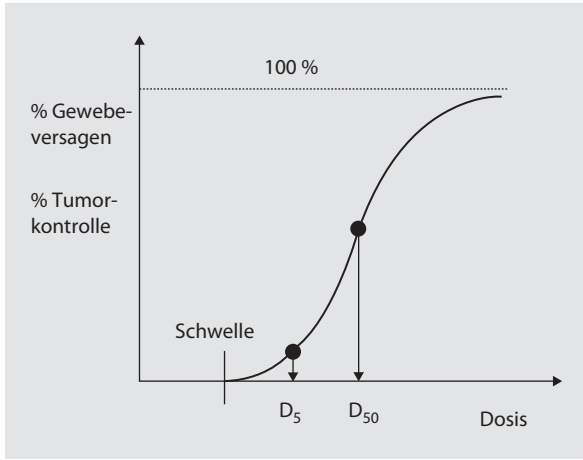


Abb. 3.31 Typischer sigmoidaler Verlauf der Dosis-Effekt-Beziehung für deterministische Strahlenwirkungen; oberhalb eines Schwellenwerts lassen sich Bestrahlungsdosen angeben, für die ein spezifischer Gewebeeffekt mit einer bestimmten Häufigkeit auftritt (z. B. 5% Normalgewebekomplikation oder 50% Tumorkontrolle)

als Typ-F-Gewebe zu kategorisieren sind, soll nicht weiter erörtert werden. Die Strahlenwirkung auf Tumoren wird gesondert in Abschnitt 3.3.2 behandelt, dort wird auch ein einfacher mathematischer Formalismus zur Beschreibung sigmoidaler Dosis-Wirkungs-Beziehungen (Abb. 3.31) dargestellt.

Wie bereits erwähnt, treten Strahleneffekte an den Erneuerungsgeweben (klinische Symptome), aber auch an Tumoren innerhalb weniger Tage bis Wochen auf. Es ist daher gebräuchlich, diese als **früh- oder akutreagierende Gewebe** zu bezeichnen. Von ihnen unterschieden werden **spätreagierende (Normal-)Gewebe**, in denen der Zellumsatz und Erneuerung nur langsam abläuft. Repopulierung bzw. Gewebeerholung durch kompensatorische Proliferation treten in den Hintergrund, vielmehr können solche Mechanismen mit Differenzierungsprozessen einhergehen, die einen langsam ablaufenden, dann aber irreversiblen Gewebeumbau fördern. Im Rahmen der Vereinfachungen der Target-Zell-Hypothese muss berücksichtigt werden, dass die meisten Gewebe auch strukturell in funktionelle Untereinheiten (»functional subunits«, **FSU**) unterteilt sind. Diese FSU organisieren sich zu Geweben bzw. Organen. Die Toleranzdosis (Schwelle) eines Gewebes orientiert sich nicht nur an der Radiosensitivität der Zielzellen, sondern auch an der Zahl der Zielzellen pro FSU. Die Niere kann beispielsweise als Zusammen-

Tab. 3.3 Kategorisierung von Geweben nach ihren FSUs

Typ	Beschreibung	Beispiel	Modell
Kritisches Element (Typ-F)	Komplikation bei Schädigung einer FSU	Rückenmark, Nerven	Kette mit schwachen Gliedern
Kritisches Volumen (Typ-F)	Schädigung eines großen Teiles der FSU notwendig	Niere, Lunge, Leber	Seil aus mehreren Strängen
Schrittweise Reaktion (Typ-H)	Reaktion mit kontinuierlicher Zunahme	Haut, Schleimhaut	Mosaik aus kleinen Dosimetern

schluss einzelner Nephrone betrachtet werden, die wiederum aus verschiedenen Zellen aufgebaut sind. Normalgewebe und Organe unterscheiden sich ganz wesentlich in ihrer Architektur und diese Unterschiede führen zu charakteristischen Reaktionen auf Bestrahlung. Es wird angenommen, dass sich FSU aus einer einzigen überlebenden Zelle regenerieren können. Es ist also einleuchtend, dass die Gewebstoleranz für Bestrahlung nicht nur von der Radiosensitivität der Zielzelle abhängt, sondern auch von der Art der Organisation in FSU bzw. davon, wie viele Zielzellen eine FSU bilden (Tab. 3.3). Gleichwohl können prinzipielle Betrachtungen aus dem Modell der kritischen Target-Zelle übertragen werden. Den pathologischen Mechanismen, die für einzelne Organe zu den typischen Strahlenfolgen beitragen, ist aufgrund ihrer Komplexität ein gesondertes Kapitel gewidmet, in dem die oben skizzierten Zusammenhänge aufgegriffen und spezifiziert sind (▶ Kap. 4)

3.3.2 Radiobiologie von Tumoren

Cave
Das 1906 erstellte Gesetz von Bergonie und Tribondeau gilt inzwischen als einer der hartnäckigsten Irrtümer in der Geschichte der Radioonkologie.

Es basiert auf Experimenten am Rattenhoden, in denen die Keimzellen durch Strahlung sterilisiert wurden, wohingegen die Sertoli-Zellen unaffektiert blieben.

Das Postulat, dass »(…) Röntgenstrahlen effektiver sind bei Zellen mit hoher reproduktiver Aktivität (…)«, hat der klinischen Radioonkologie enorm geschadet: Es hat zu der falschen, aber weit verbreiteten Annahme geführt, undifferenzierte Tumoren mit hoher mitotischer Aktivität seien radiosensitiv und differenzierte Tumoren würden schlecht auf Bestrahlung ansprechen.

Tipp

Es erscheint daher sinnvoll, in der Klinik zwischen den Begriffen der Radiosensitivität und Radiokurabilität zu unterscheiden, wobei Letzterer für den Patienten der relevantere ist.

Die Radiosensitivität bezieht sich auf die Geschwindigkeit und den Grad des Ansprechens eines Tumors auf Bestrahlung, die Radiokurabilität, d. h. die lokale bzw. lokoregionäre Tumoreradikation, berücksichtigt weitere Faktoren wie Lage und Größe des Tumors.

So kann beispielsweise ein relativ radiosensibler Tumor in der Nähe eines strahlensensiblen Risikoorgans inkurabel und ein Tumor gleicher Histologie an unkritischer Stelle radiokurabel sein.

Relevant unter radiobiologischen Gesichtspunkten ist die Unterteilung in benigne und maligne Tumoren. Beiden Tumorklassen ist das Wachstum als Charakteristikum gemeinsam, jedoch nur maligne Tumoren infiltrieren und metastasieren. Einige wenige Tumorentitäten werden als »semimaligne« bezeichnet, da sie entweder nur lokal destruieren (z. B. Basaliome) oder ohne Destruktion metastasieren (z. B. Spinaliome).

Tumorwachstum

Tumoren entstehen aus einzelnen transformierten Zellen (**klonaler Ursprung**), in denen durch eine initiierende und im Verlauf der weiteren Tumorbildung durch auftretende zusätzliche Mutationen Kontrollmechanismen für das Zellwachstum im Gewebeverband inaktiviert (oder dereguliert) werden.

Bereits im subklinischen Stadium erfahren Tumoren durch ihre zunehmende Größe eine Wachstumsbeschränkung durch mangelnde Nährstoffversorgung aus dem umgebenden Normalgewebe. Dies schließt die Versorgung mit Sauerstoff ein. Dadurch auftretende hypoxische Zellen können nun über die Induktion spezieller Signalwege Wachstumsfaktoren produzieren und ausschütten (z. B. VEGF), wodurch im normalgeweblichen Gefäßsystem eine Proliferation der Endothelzellen und Ausspros-

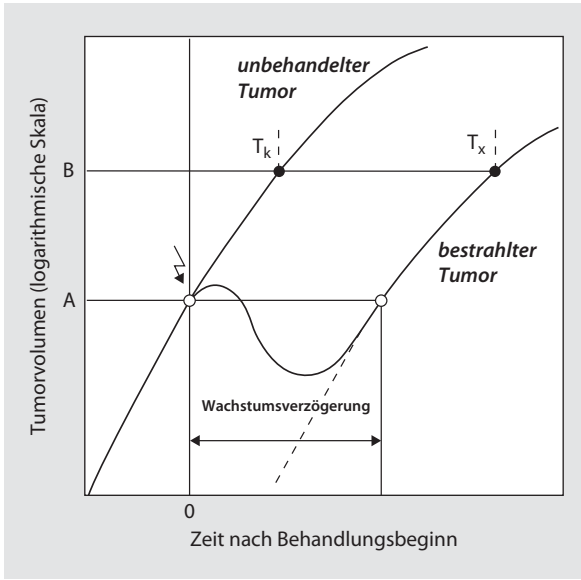


Abb 3.32 Größenzunahme eines unbehandelten bzw. eines bestrahlten Tumors. Die Zeitspanne T_X–T_K, die Wachstumsverzögerung, ist nicht notwendigerweise identisch mit der Zeit bis zum Wiedererreichen (nach Schrumpfung) des initialen Tumorvolumens, da bestrahlte Tumoren häufig langsamer wachsen als unbehandelte Tumoren (Schädigung des versorgenden Gefäßsystems im mitbestrahlten Tumorbett)

sung neuer Gefäße in Richtung des Tumors ausgelöst wird (Angiogenese). Zugleich kann ein De-novo-Aufbau vaskulärer Strukturen aus hämatopoetischen Vorläuferzellen angeregt werden (Vaskulogenese). Dies sind entscheidende Schritte in der Entstehung solider Tumoren. Das so entstehende Gefäßsystem ist allerdings weitgehend chaotisch organisiert und funktionell insuffizient, was die Ausbildung nekrotischer Areale und **hypoxischer Bereiche** mit noch vitalen (ruhenden) Tumorzellen nach sich zieht. Viele fortgeschrittene Tumoren enthalten daher radioresistente Subpopulationen (strahlenbiologischer Sauerstoffeffekt). Hypoxie initiiert darüber hinaus Apoptose. Es ist daher nicht verwunderlich, dass unter diesem Selektionsdruck während der malignen Progression Tumoren antiapoptotische Mechanismen aktivieren. Diese können letztlich auch Resistenz gegenüber anderen zytotoxischen therapeutischen Agentien (inkl. Bestrahlung) hervorrufen.

Die zeitliche Zunahme der Tumorgröße bestimmen 3 Einflussfaktoren:

- die Zellteilungsrate,
- der Anteil aller Tumorzellen, die sich aktiv im mitotischen Zellzykus befinden (**Wachstumsfraktion**) und
- die Zellverlustrate.

Sind diese Faktoren über einen bestimmten Zeitraum konstant, nimmt die Anzahl der Tumorzellen – und damit das Tumorvolumen – exponentiell mit der Zeit zu (Abb. 3.32).

Die **Volumenverdopplungszeit (T_{vol})** lässt sich einfach als Steigung einer im logarithmischen Maßstab aufgetragenen Kinetik ablesen. Mit zunehmender Größe wachsen Tumoren letztlich langsamer, was auch bei ausgebildeter Vaskularität im Tumor durch nicht mehr gewährleistete Nährstoffzufuhr erklärt werden kann. Die Zellteilungsrate wird durch die Länge des Zellzyklus gegeben. Dass Tumoren mit kurzen Zellzykluszeiten schneller wachsen als solche mit langen Zykluszeiten erscheint trivial, spielt jedoch in der Klinik nur eine untergeordnete Rolle, da die gemessenen Zeiten nicht eklatant variieren. Wachsen Tumorzellen unter optimalen Bedingungen (in der Petrischale), liegen die Zellzykluszeiten zwischen 10 und 24 h, bei menschlichen Tumoren in vivo bei etwa 48 h. Somit unterscheiden sich Tumoren nur wenig von den physiologischen Erneuerungsgeweben wie Darmschleimhaut und hämatopoetischem Knochenmark. Die **Wachstumsfraktion** variiert je nach Tumor um 30–50 %, kann aber sehr wohl auch extreme Werte annehmen. Ein weiterer wichtiger kinetischer Parameter ergibt sich aus der Zusammenführung von Zellzykluszeit und Wachstumsfraktion, die sog. **potenzielle Verdopplungszeit (T_{pot})**. Dieser Wert bezeichnet die theoretische Volumenverdopplungszeit eines Tumors in Abwesenheit von Zellverlust und ist gegeben als

$$T_{\text{pot}} = \lambda * T_{\text{s}}/LI \tag{3.12}$$

T_S bezeichnet die Dauer der S-Phase und *LI* ist der Markierungsindex (»labelling index«), der den Anteil aller Zellen angibt, die sich zu einem gegebenen Zeitpunkt in der S-Phase befinden. Hinsichtlich der recht eleganten Methode zur klinischen Bestimmung von T_{pot} sei auf ein Lehrbuch verwiesen (z. B. Hall 2000). Die potenzielle Verdopplungszeit liegt im Durchschnitt bei etwa 4 Tagen. Sie kann aber – wie bereits für die weiten Unterschiede der Wachstumsfraktion angedeutet – bei 2 Tagen oder 3 Wochen liegen und gilt als adäquate Maßzahl für Repopulierung in Tumoren während zeitlich ausgedehnter strahlentherapeutischer Behandlungsprotokolle (s. unten). Im Vergleich mit den angegebenen Werten für T_{pot} sind die klinischen Volumenverdopplungszeiten mit im Durchschnitt 2–3 Monaten deutlich länger. Dies ist Ausdruck eines massiven Zellverlustes in Tumoren von 80–90 %, der durch so verschiedene Prozesse wie Nekrose, Abschilferung, Apoptose, Resorption und Differenzierung bedingt sein kann.

Tumoransprechen unter Bestrahlung

Als Reaktionen eines Tumors auf Bestrahlung sind zu nennen

- die Rückbildung (Regression),
- die Wachstumsverzögerung und
- die Tumorkontrolle.

Die meisten Tumoren zeigen nach Bestrahlung eine **Regression**. Allerdings ist die Rückbildung einiger Tumorarten nur langsam, selbst wenn alle (soweit feststellbar) klonogenen Tumorzellen sterilisiert wurden, da die Regressionsrate eine Funktion der prätherapeutischen Wachstumskinetik und des Zellverlustfaktors ist. Umgekehrt können Tumoren mit einer langen Zellzykluszeit bei niedriger Zellverlustrate schnell an Größe zunehmen. Eine schnelle Tumorrückbildung nach Bestrahlung kann also einerseits in langsam wachsenden Tumoren bei hoher Zellverlustrate vorkommen und andererseits bei schnell wachsenden Tumoren mit einem hohen Anteil an Zellen im Zyklus beobachtet werden. Eine schnelle Tumorrückbildung kann daher eine gute Prognose (niedrige Zahl an klonogenen Zellen, hoher Zellverlust), eine schlechte Prognose (früher Verlust und schnelles Wiederanwachsen überlebender Zellen) oder keines von beiden bedeuten. Die langsame Regression einer Tumorart, die sich üblicherweise schnell zurückbildet, deutet eher auf eine schlechte Prognose hin, ist jedoch nicht unbedingt mit einem Therapieversagen gleichzusetzen. Eine langsame Tumorrückbildung kann bedingt sein durch

- langsame Proliferation,
- niedrigen Zellverlust,
- hohen Stromaanteil oder
- ein Therapieversagen.

Die typische, langsame Regression von Prostatakarzinomen, nodulär-sklerosierendem M. Hodgkin, Teratokarzinomen, vielen Weichteilsarkomen, Meningeomen oder Hypophysentumoren ist durch langsame Wachstumskinetik und einen hohen Anteil an extrazellulärem Stroma bedingt und hat keinen prognostischen Wert. Im Gegensatz hierzu gilt, dass Tumoren mit hoher Zellproduktion und hohem Zellverlust zwar schnell schrumpfen, aber auch schnell rezidivieren: »Was schnell geht, kommt schnell wieder«.

Cave

Es ist daher sicherlich keine gute Praxis, die geplante Gesamtdosis aufgrund eines schnellen, initialen Tumoransprechens zu reduzieren.

Die **Wachstumsverzögerung** von Tumoren ist nicht zuletzt eine bedeutsame experimentelle Größe und repräsentiert in seinen Ursachen Phänomene, die auch für die Tumorregression verantwortlich sind.

Die charakteristische Messgröße ist die Zeit, die der bestrahlte Tumor im Vergleich zu einem Kontrolltumor benötigt, um eine zuvor spezifizierte Volumenzunahme zu erreichen. Wenn die Wachstumskurven (wie in Abb. 3.32) parallel verlaufen, ist es offenbar gleichgültig, bei welchem Volumen die Differenz (T_X–T_K) abgelesen wird. Das Wachstum bestrahlter Tumoren ist aber häufig langsamer als das der unbehandelten Tumoren. Zumindest ein Grund hierfür liegt in der Schädigung des versorgenden Gefäßsystems im mitbestrahlten Tumorbett. Obgleich die Wachstumsverzögerung ein beliebter experimenteller Endpunkt ist, können auf diese Weise erzielte Resultate (etwa im Hinblick auf modifizierte Behandlungsstrategien) nicht unbedingt auf klinisch relevantere Effekte wie die Tumorkontrolle übertragen werden (s. auch Abschnitt »Apoptose«).

Primäre Zielsetzung der Strahlentherapie ist die **Tumorkontrolle**. Eine erfolgreiche lokoregionäre Beherrschung des Tumorgeschehens reduziert zugleich die Metastasierungsrate und trägt so mit anderen Therapieformen zur Tumorheilung bei. Tumorkontrolle ist erreicht, wenn über einen festgelegten Zeitraum nach Beendigung der Strahlentherapie – beim Menschen mehrere Jahre, in tierexperimentellen Systemen deutlich weniger – kein Tumorrezidiv auftritt. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist offenbar dosisabhängig, da nach dem Target-Zell-Konzept auch die Tumorzellabtötung eine Funktion der Dosis ist.

Das Tumoransprechen (lokale Kontrolle) kann auf einfache Weise mit der funktionalen Inaktivierung der Target-Zellen (»Abtötung«) bzw. deren Überleben in Beziehung gesetzt werden. So soll angenommen werden, dass das Überleben einer einzelnen klonogenen Tumorzelle eine lokale Kontrolle verhindert. Für die Überlebensfraktion (S) als Funktion der Dosis (D) gilt das bereits dargestellte Prinzip des »log cell killing« (s. ▶ Abschn. 3.1.2, ▶ Abschn. 3.1.4), insbesondere bei fraktionierter Bestrahlung mit n Einzeldosen (d und $D = nd$) oder

$$S(D) = \exp(-D/D_0) = [\exp(-D/D_0)]^n = [S(d)]^n \quad (3.13)$$

D_0 ist ein Parameter der zellulären Strahlenempfindlichkeit und ist gegeben durch diejenige Dosis, bei der im Mittel gerade 1 letaler Schaden pro Zelle auftritt ($D/D_0 = 1$ liefert $S = 0{,}37$ oder 37 %). Im Hinblick auf die typische Einzeldosis von 2 Gy ist eine häufig verwendete Maßzahl der zellulären Strahlenempfindlichkeit die Überlebensfraktion bei 2 Gy (SF2), die für isolierte Tumorzellen in der In-vitro-Kultur bestimmt werden kann. Sie ist jedoch nicht unmittelbar gleichzusetzen mit der entsprechenden Strahlenempfindlichkeit der Zellen im Tumor.

In dem in Abb. 3.33 dargestellten Beispiel soll eine SF2 von 0,5 (sowie von 0,4 und 0,6) angenommen werden,

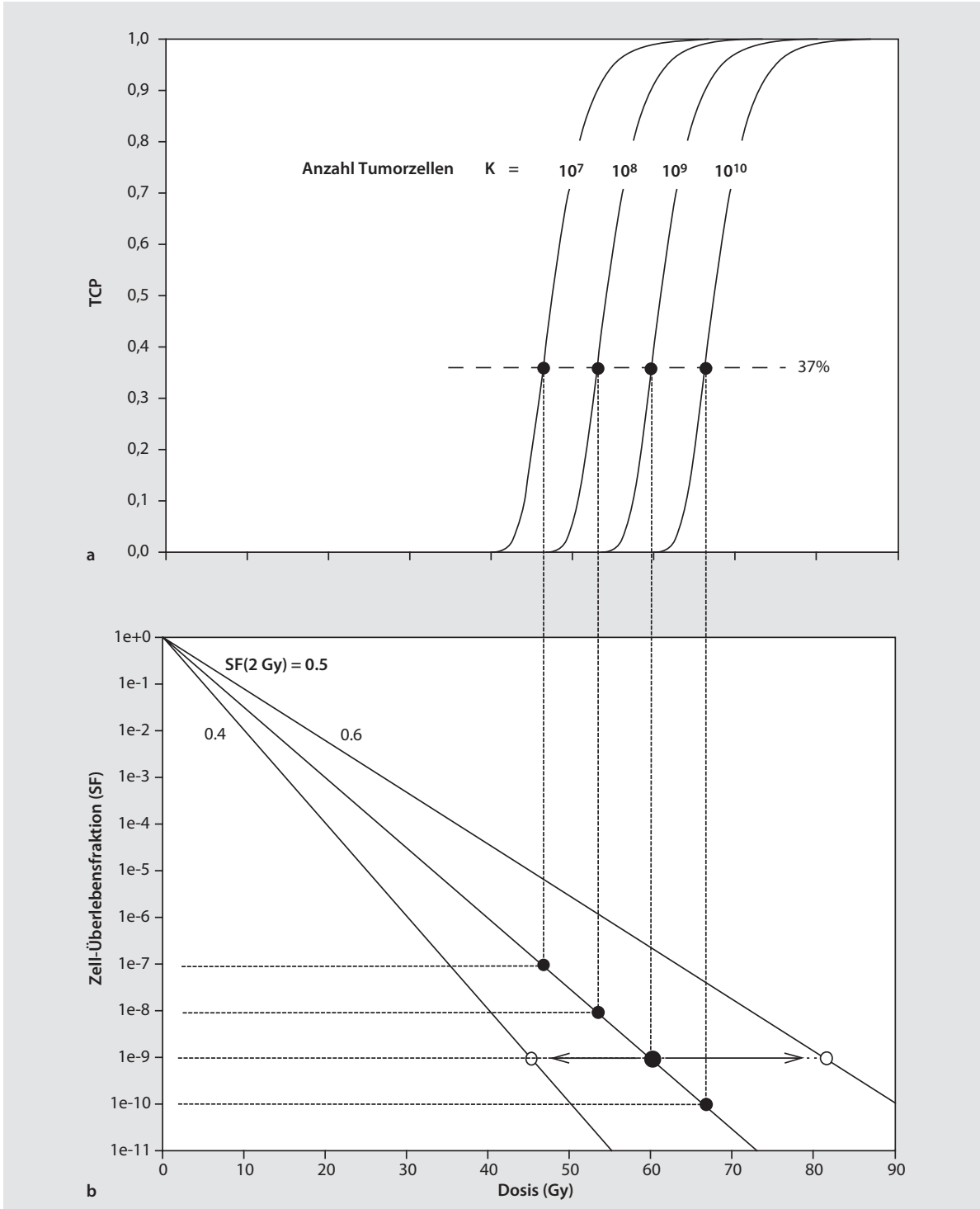


Abb. 3.33 Grafische Darstellung der Beziehung zwischen Tumorzellabtötung und Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) für Tumoren unterschiedlicher Größe und zellulärer Strahlenempfindlichkeit (Überlebensfraktion bei 2 Gy oder SF2)

zusammen mit den errechneten Überlebensfraktionen in der unteren Grafik (z. B. nach 60 Gy: $S = (sf2)^{30}$). Werden nun viele in erster Näherung als identisch angenommene Tumoren in gleicher Weise behandelt, ist das Vorliegen

von überlebenden Tumorzellen (Mittelwert pro Tumor) ganz offenbar von der Anzahl der Target-Zellen (K) abhängig. Für das Beispiel von 10^9 Zellen und einer Überlebensfraktion von 10^{-9} (bei einer SF2 von 0,5 und 60 Gy) wird also im Mittel in jedem Tumor eine überlebende klonogene Tumorzelle verbleiben. Hier muss nun erneut der Zusammenhang der Poisson-Statistik bemüht werden, wonach die Wahrscheinlichkeit, bei einem bestimmten Mittelwert gerade keine überlebende Zelle zu finden (die **Tumorkontrollwahrscheinlichkeit: TCP**), gegeben ist mit

$$\mathrm{TCP} = \exp(-K * S) = \exp[-K * \exp(-D/D_0)] \quad (3.14)$$

Für $K * S$=1 läge die TCP also bei einem für die Zielsetzung der lokalen Kontrolle nur unbefriedigenden Wert von 37%.

Mit dem Target-Zell-Modell kann der sigmoidale Anstieg der Tumorkontrolle (wie auch von Normalgewebeversagen, wenn die im Einzelfall relevanten Parameter der FSU eingesetzt werden) unmittelbar erklärt werden. Zugleich enthält die Herleitung einige Vereinfachungen bezüglich wichtiger radiobiologischer Einflussgrößen, die nachfolgend erörtert werden.

Einflussfaktoren der Tumorkontrolle

Tumorgröße

Eine notwendige Konsequenz des in ◘ Abb. 3.33 erläuterten Zusammenhangs ist die Abhängigkeit der für eine Tumorkontrolle erforderlichen Dosis von der Tumorgröße (respektive der **Anzahl klonogener Tumorzellen**). Mit anderen Worten:

Tipp

Liegt ein größerer Tumor einer gegebenen Entität vor, muss nicht nur das Bestrahlungsfeld in geeigneter Weise erweitert werden, sondern für dieses Volumen zusätzlich eine Dosiserhöhung erfolgen.

Dabei ist jedoch der logarithmische Zusammenhang zu beachten (s. ◘ Abb. 3.33).

Zusätzlich können in größeren Tumoren vermehrt Hypoxien auftreten, was ebenfalls resistenzsteigernd wirkt. Auch wenn die Tumorgröße nicht mit dem Tumorstadium (entsprechend TNM-Nomenklatur) identisch ist, kann ein größerer Tumor das Ergebnis längerer Tumorentwicklung und maligner Progression sein, verknüpft mit der Ausprägung zellulärer Resistenzmechanismen gegenüber residualen chromosomalen Schäden, evtl. sogar gekoppelt an Hypoxie.

◘ **Tab. 3.4** Kategorien klinischer Strahlenempfindlichkeit

Strahlenempfindlichkeit	Beispiele
Sensitiv	Lymphome, Myelom, Seminome, Neuroblastom
Intermediär	Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome
Resistent	Melanome, Osteosarkome, maligne Gliome

Tumorentität und intrinsische Strahlenempfindlichkeit

Es ist klinische Alltagserfahrung, dass Tumoren unterschiedlicher Herkunft (und Ansiedlung) sehr unterschiedliche strahlentherapeutische Kontrollierbarkeit aufweisen und diese offenbar nicht durch die Tumorgröße determiniert ist. Eine Unterteilung in Kategorien der klinischen Strahlenempfindlichkeit zeigt beispielhaft ◘ Tab. 3.4, wobei auch innerhalb der Gruppen Unterschiede bestehen.

Tipp

Zumindest ein wichtiger Faktor für diese Unterschiede liegt in der zellulären (oder intrinsischen) Strahlenempfindlichkeit der Tumorzellen.

Dies haben umfangreiche Studien zum Zellüberleben unter In-vitro-Bedingungen gezeigt.

Die erhaltenen SF2-Werte, oder besser deren Mittelwerte innerhalb der verschiedenen Kategorien, zeigen danach eine recht deutliche Korrelation mit dem klinischen Ansprechen. Die SF2-Werte, die mit Zellenkulturen aus separaten Tumoren gleicher Histologie erhalten werden, weisen allerdings auch eine weite Variation auf und überlappen im Einzelfall mit dem entsprechenden Bereich anderer Kategorien. Da auch die klinische Strahlenempfindlichkeit einer gegebenen Entität unterschiedlich ausfallen kann, hat man versucht, Testverfahren (**prädiktive Assays**) zu entwickeln, die noch vor Therapiebeginn eine Aussage über die lokale Kontrollierbarkeit bei einem individuellen Patienten zu erhalten. Dies ist bisher aber nicht gelungen.

Die große Bedeutung von Unterschieden in der zellulären Strahlenempfindlichkeit wird durch die in ◘ Abb. 3.33 mit eingetragenen Kurven für abweichende SF2-Werte illustriert. Eine gute Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (10^9 Target-Zellen) von über 80 % wären hiernach im Bereich von 60 Gy für intrinsische In-vivo-Strahlenempfindlichkeiten zwischen 0,4 und 0,5 zu erzielen. Tumorzellen mit entsprechenden In-vitro-SF2-Werten fallen aber sicher in

die Kategorie der radioresistenten Tumoren, bei denen mit solchen Tumordosen keine Kontrollen erzielt werden. Umgekehrt bedeutet dies, dass der In-vitro-Test des Zellüberlebens eher etwas zu hohe Strahlenempfindlichkeiten liefert und in Tumoren daher zusätzliche zelluläre Resistenzfaktoren zum Tragen kommen (z. B. PLD-Erholung durch Wachstumsverzögerung bei Nährstoffmangel oder Hypoxie). Eine weitere Überlegung betrifft die interindividuelle Variation der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit. Streuen die SF2-Werte in der betrachteten Population (um einen Mittelwert), so ist die beobachtete TCP-Kurve eine Überlagerung entsprechender Einzelfunktionen und demnach verbreitert (flacherer Anstieg). Zwangsläufig werden so hohe angestrebte TCP-Werte (> 50 %) in den Bereich höherer Dosen verschoben.

Gesamtdauer der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird typischerweise fraktioniert durchgeführt, wobei ein Standardschema die tägliche Applikation von 2 Gy mit 5 Fraktionen pro Woche bis zum Erreichen von 60 Gy nach 40 Tagen ist.

Das eigentliche Rational dieser Fraktionierung ist die selektive Schonung des spätreagierenden Normalgewebes – durch **zelluläre Erholung** vom subletalen Strahlenschaden (SLDR: s. ▶ Abschn. 3.1.3, ▶ Abschn. 3.3.3) in den Zeitintervallen zwischen den Einzeldosen – und wird aufgrund seiner zentralen Bedeutung bei der Strahlenbehandlung im folgenden Abschnitt auch separat behandelt. Während SLDR in Geweben mit hohem Zellumsatz (Erneuerungsgewebe und Tumoren) einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Strahlenwirkung hat, bedingt diese Vorgehensweise, dass in den Intervallen zwischen den Fraktionen oder in Behandlungspausen die klonogenen Tumorzellen Progression im Zellzyklus vollziehen (Redistribution) und durch Zellteilungen den strahleninduzierten Zellverlust in gewissem Umfang kompensieren können (**gewebliche Erholung**). Diese **Repopulierung** (s. ▶ Abschn. 3.1.7) kann daher zu einer Abnahme der Tumorkontrolle führen.

Cave

Vermutlich induziert die Bestrahlung (und der assoziierte Zellverlust) sogar das vermehrte Eintreten von Tumorzellen in den mitotischen Zyklus (akzelerierte Repopulierung).

Im Einklang mit dieser Vorstellung zeigen experimentelle und klinische Daten auch eine **Zunahme der Tumorkontrolldosis mit der Gesamtbehandlungsdauer** (etwa TCP_{50}: s. ◘ Abb. 3.34).

Ob dies ein tumorspezifisches Phänomen ist (wie beim Plattenepithelkarzinom), kann nicht abschließend beurteilt werden. Es ist letztlich auch nicht klar, ob dieses Phänomen erst mit einer zeitlichen Verzögerung eintritt (20–30 Tage nach Behandlungsbeginn). Eine vernünftige Abschätzung für die zusätzliche Dosis, die zur Kompensation der Tumorrepopulierung erforderlich ist, liegt bei etwa 0,5 Gy pro Tag. Klinische Konsequenz dieser Beobachtungen sind Bemühungen, die Gesamtbehandlungszeit zu verkürzen (Akzelerierung: Steigerung der Dosis pro Woche) ohne dabei eine Zunahme der akuten und chronischen Nebenwirkungen zu erhöhen. Darauf wird im folgenden Abschnitt (3.3.3) noch näher eingegangen.

Ionisationsdichte bzw. LET

Dicht ionisierende Partikelstrahlung (Neutronen und Schwerionen) sind durch eine erhöhte radiobiologische Wirksamkeit gekennzeichnet (s. ▶ Abschn. 2.1.5).

Ihre besondere Eignung zur Tumorbehandlung liegen im Potenzial, verschiedene Resistenzmechanismen zu überwinden. Hierzu zählen Hypoxie, Reparaturprozesse (SLDR) und die Variation der Strahlenempfindlichkeit im Zellzyklus. Die gut dokumentierte Erhöhung der Tumorwirkung nach Behandlung mit Neutronen war aber auch begleitet von z. T. massiv erhöhten Nebenwirkungsraten. Hierzu hat sicherlich auch das im Vergleich mit Ionenstrahlen ungünstige Dosisprofil der Neutronen beigetragen.

Dagegen bieten Schwerionen (wie auch Protonen) äußerst attraktive Möglichkeiten der physikalischen Dosiskonformierung (inverses Dosisprofil, Kollimierung durch Magneten). Zum anderen erlangen Schwerionen erst nach Abbremsung kurz vor Ende ihrer Reichweite (d. h. im Tumor) die charakteristischen Hoch-LET-Eigenschaften. Die in der Klinik eingesetzten Protonenstrahlen weisen keine oder nur marginale radiobiologische Unterschiede im Vergleich zu Photonenstrahlung auf.

3.3.3 Therapeutische Breite durch Fraktionierung

Der differenzielle Einfluss der Protrahierung einer Bestrahlung (Fraktionierung oder Bestrahlung bei niedriger Dosisrate) auf akute und chronische Strahlenwirkungen ist die Basis für das weiterhin wichtigste biologisch fundierte Instrument zur Erlangung **therapeutischer Breite** in der Strahlentherapie.

Alle Maßnahmen zur Verbesserung bestehender Strategien in der Tumorbehandlung müssen darauf abzielen, diesen Index zwischen tolerierten Nebenwirkungen und Tumorkontrolle zu optimieren. Insbesondere sind die Nebenwirkungen an den spätreagierenden Normalgeweben irreversibel (chronisch) und daher in jedem Fall dosislimitierend. Das gilt auch für hochkonforme Bestrahlungstechniken, wenn Risikostrukturen im Behandlungsvolumen unvermeidbar sind.

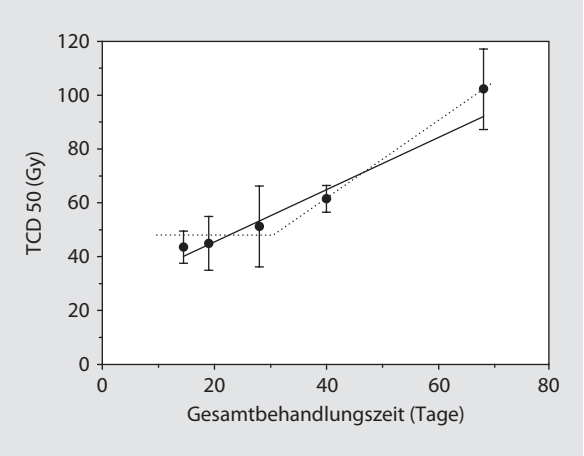


Abb. 3.34 Die zur Tumorkontrolle während eines ausgedehnten Behandlungszeitraums (bei der fraktionierten Strahlentherapie) erforderliche Gesamtdosis steigt mit der Gesamtbehandlungszeit an. Hierfür wird die Proliferation überlebender Tumorzellen während der Fraktionierungsintervalle (Repopulierung) verantwortlich gemacht. (Nach Herrmann u. Baumann 1997)

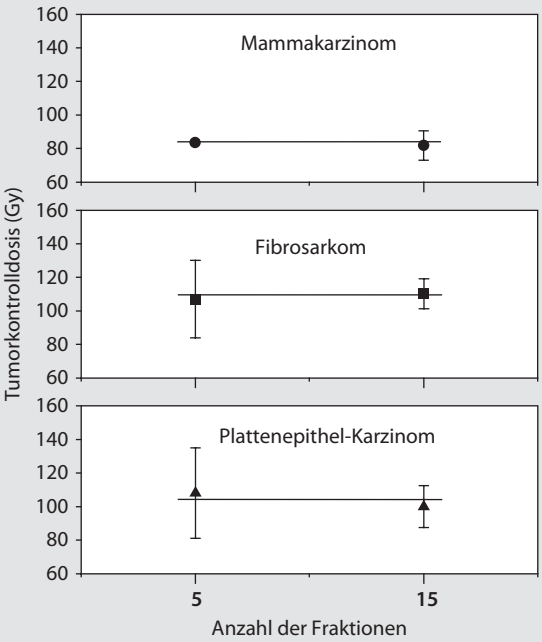


Abb. 3.35 Die Anzahl der Fraktionen hat nur geringen Einfluss auf die Tumorkontrolle (3 verschiedene Tumorlinien der Maus; nach Suit 1988)

Umfangreiche systematische Untersuchungen zur **Fraktionierungsabhängigkeit** von Strahlenwirkungen an den bereits eingeführten Gewebetypen (Tumoren, akut- und spätreagierende Normalgewebe) belegen sehr eindeutig die ausgeprägte Reduktion **chronischer Nebenwirkungen** durch Erholung vom subletalen Strahlenschaden (SLDR) unter Fraktionierung. Dessen zelluläre Basis sowie mathematische Formalisierung wurde im Rahmen des **linear-quadratischen Modells** bereits im Detail vorgestellt (▶ Abschn. 3.1.4).

Fraktionierung und Tumorwirkung

Im Unterschied zu den chronischen Strahlenfolgen spielt in Geweben mit hohem Zellumsatz (Tumoren und Erneuerungsgewebe) die Fraktionierung – die **Dosis pro Fraktion** respektive die Anzahl der Fraktionen – per se eine vergleichsweise nur untergeordnete Rolle, solange die Gesamtdosis und die Gesamtbehandlungszeit konstant sind (Abb. 3.35).

Im linear-quadratischen Modell entspricht dieses Verhalten hohen Werten des Fraktionierungsparameters α/β von 10–20 (eine umfangreiche Zusammenstellung findet man bei Thames und Hendy 1987).

Sind alternative Fraktionierungsrhythmen allerdings mit einer Veränderung der Gesamtdauer der Strahlenbehandlung verbunden, kommen die wegen der besseren thematischen Einordnung im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Phänomene der Repopulierung zum Tragen (**Zeitfaktor**).

Eine weitere Einflussgröße, die für proliferierende Populationen unter Fraktionierung zu beachten ist, ergibt sich aus den unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten verschiedener Zellzyklusabschnitte (s. ▶ Abschn. 3.1.7). Daher wird die Population der nach einer Bestrahlungsfraktion überlebenden Tumorzellen eine andere Zellzyklusverteilung aufweisen als davor (Selektion von Zellen aus radioresistenten Phasen), welche bei anschließender Zellzyklus-Progression durch Akkumulation am G2/M-Übergang noch verstärkt wird (**Teilsynchronität**). Danach verteilen sich die Zellen wieder auf alle radiosensiblen wie resistenten Zellzyklusphasen (Redistribution). Ob sich im Einzelfall durch das **Zeitintervall zwischen den Fraktionen** eine Empfindlichkeitssteigerung gegenüber der nachfolgenden Dosisfraktion ergibt, wird von den verschiedenen zellkinetischen Parametern abhängen, und eine klinische Nutzung dieses Phänomens anhand gezielter Anpassung von Fraktionierungsabständen muss eher als unrealistisch angesehen werden.

Der Status der Tumoroxygenierung, insbesondere im Hinblick auf den strahlenbiologischen Sauerstoffeffekt (▶ Abschn. 3.1.6, ▶ Abschn. 3.2.1), ist eine wichtige Determinante der Radioresistenz von Tumoren. Entsprechend haben Methoden zu seiner prätherapeutischen Bestimmung (pO_2-Histographie mit sauerstoffsensitiven Sonden, molekulare Marker und Detektion mittels bildgebender Verfahren) sowie Strategien zu seiner Überwindung (»oxy-

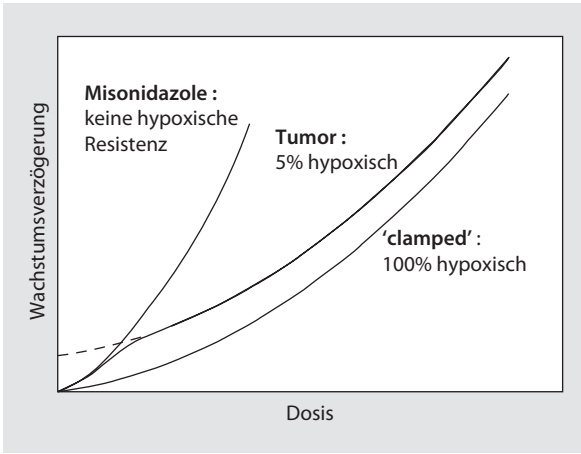


Abb. 3.36 Strategie zur Bestimmung der radiobiologisch hypoxischen Fraktion in Experimentaltumoren; die Wachstumsverzögerung als Funktion der Dosis (aerob) zeigt eine Diskontinuität, die durch den Übergang zwischen komplett hypoxischem Tumor (abgeklemmte Blutzufuhr) und voller Radiosensibilisierung durch hyperbare Sauerstoffbeatmung oder dem Sauerstoffmimetikum Misonidazol charakterisiert ist (s. auch Abb. 3.10). Für hohe Dosen dominiert selbst ein geringer Anteil hypoxischer Zellen den Strahleneffekt

gen mimetics«, »hypoxic cell sensitizer«: s. ▶ Abschn. 3.2.1) außerordentliche Aufmerksamkeit erfahren. Die Zeitintervalle zwischen den Fraktionen bestimmen nun einen weiteren Prozess, der als **Reoxygenierung** bekannt ist. Er geht auf die Beobachtung zurück, dass eine initiale Strahlendosis die Sauerstoffversorgung hypoxischer Zellen in Tumoren verbessert, und als Rückgang der verbleibenden radioresistenten Subpopulation, der radiobiologisch **hypoxischen Fraktion**, erfasst wurde. Letztere zeigt sich in geeigneten funktionalen Tests (klonogenes Überleben in vitro nach Bestrahlung in situ, oder Tumorwirkung unter ambienten Bedingungen im Vergleich mit abgeklemmter Blutzufuhr) als Diskontinuität in der Dosiswirkungsbeziehung (s. Abb. 3.10, Abb. 3.36), die eine Abschätzung dieses Wertes zulässt.

Reoxygenierung vollzieht sich über eine Zeitspanne von wenigen Stunden, und als verantwortliche Prozesse sind zu nennen: Rezirkulation durch nur temporär verschlossene Gefäße, Abnahme der Respiration geschädigter Zellen und Tumorschrumpfung, welche zum einen die Distanz zu den versorgenden Gefäßen verringert, zum anderen zu einer Erniedrigung des interstitiellen Drucks im Tumor führen kann. Der Einfluss der Tumorschrumpfung vermag auch zu erklären, warum Tumoren, deren Proliferationsrate von extensivem Zellverlust begleitet ist (Karzinome), ein sehr viel höheres Ausmaß an Reoxygenierung zeigen als solche Tumoren (Sarkome), deren Zellverlustrate niedrig und Schrumpfung nach Bestrahlung nur verzögert und geringgradig ist. Letztlich ist so die Fraktionierung auch eine Maßnahme, Radioresistenz (durch Hypoxie) von manchen Tumoren zu überwinden. Das Ausmaß dieses Effektes ist nicht sofort ersichtlich und ist daher in Abb. 3.37 anhand einer einfachen Modellierung für einen hypothetischen Tumor (5 % hypoxische Zellen, SF2 der oxygenierten Zellen von 0,3 und ein OER von 2,5) illustriert.

Es ist ersichtlich, dass ohne Reoxygenierung das Tumoransprechen bereits nach wenigen Dosisfraktionen durch die auf 100 % ansteigende hypoxische Fraktion der überlebenden Tumorzellen determiniert wird. Bereits eine nur partielle Reoxygenierung während der Fraktionierungsintervalle (hier 30–60 %) und die zur Vereinfachung als konstant über den Verlauf der Therapie angenommen ist, vermag die hypoxische Fraktion dramatisch zu senken.

Fraktionierung und chronische Normalgewebetoxizität

Der große Einfluss von Fraktionierung und Protrahierung auf Strahlenreaktionen von Normalgeweben mit geringem Zellumsatz ist primär dem zellulären Phänomen der Erholung vom subletalen Strahlenschaden zuzuordnen (s ▶ Abschn. 3.1.4.) und findet in der Reparatur der kritischen zellulären Läsionen, den DNA-Doppelstrangbrüchen, seine plausibelste Erklärung.

Dies gilt auch angesichts der komplexen Interaktionen zwischen den strukturellen und funktionellen Komponenten reifer Gewebe, der Trias aus Parenchym, Gefäßsystem und Bindegewebe, sowie genereller immunologischer Reaktionen (Makrophagen), die zur Ausprägung der latenten Strahlenschädigung beitragen. Details dieser Pathogenese sind in einem gesonderten Kapitel aufgeführt (▶ Kap. 4). Für die hier dargestellte Fraktionierungsabhängigkeit von Spätnebenwirkungen sind die Parameter (i) Dosis pro Fraktion und (ii) zeitlicher Abstand der Fraktionen von Bedeutung. Sie sind in zahllosen experimentellen Studien untersucht und analysiert worden und werden im Folgenden beispielhaft für die Toxizität am ZNS wiedergegeben.

Dosis pro Fraktion

Die Abhängigkeit später Normalgewebsreaktionen von der Höhe der Einzeldosis kann in Analogie zu den Beobachtungen mit Zellkulturen im Bild des linear-quadratischen Modells betrachtet werden (s. auch ▶ Abschn. 3.1.3, ▶ Abschn. 3.1.4).

Sind die Abstände zwischen den Fraktionen hinreichend lang (komplette Erholung vom subletalen Strahlenschaden: »complete repair«), ist ein bestimmter biologischer Effekt alleine durch das Verhalten gegenüber der Einzeldosis (d) und der Anzahl der Fraktionen (n; Gesamtdosis $D = n*d$) gegeben:

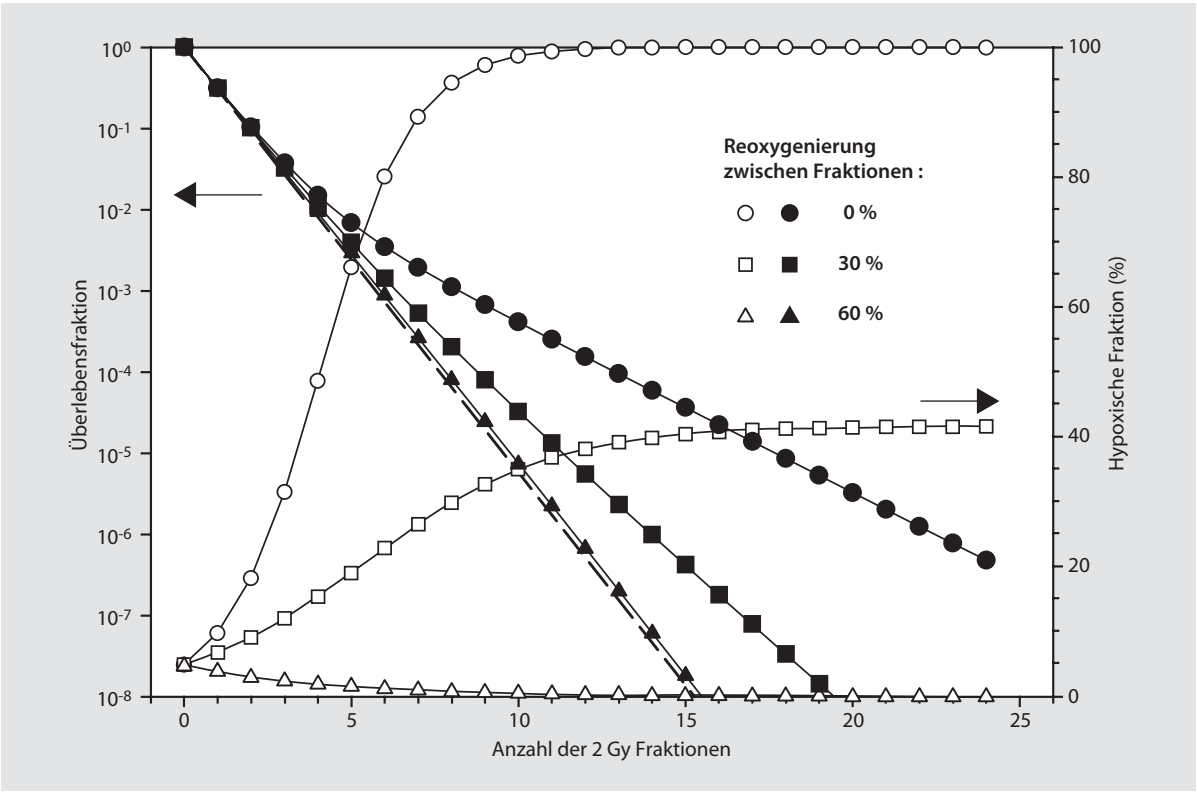


Abb. 3.37 Modellrechnung zum Einfluss von Reoxygenierung zwischen Bestrahlungsfraktionen für einen hypothetischen Tumor mit 5% radiobiologisch hypoxischen Zellen, einer SF2 der oxygenierten Zellen von 0,3 und einem OER von 2,5. Es wurde angenommen, dass zwischen 2 Bestrahlungen jeweils ein bestimmter Anteil (0 %, 30 %, 60 %) der überlebenden hypoxischen Zellen komplett radiosensibilisiert wurde; zusätzliche Rechnungen zeigen, dass der Ausgangswert der hypoxischen Fraktion (z. B. 20 % statt 5 %) das Verhalten nach vielen Fraktionen nur geringfügig modifiziert

$$E_n = n * E_1 \propto n \cdot (\alpha * d + \beta * d^2) = \alpha * D + \beta * d * D \quad (3.15)$$

Eine Abhängigkeit der für einen festen experimentellen oder klinischen Endpunkt erforderlichen Gesamtdosis von der Höhe der Einzeldosis impliziert also einen Wert > 0 für den Akkumulationsterm β (entspricht der Krümmung von In-vitro-Überlebenskurven). Eine andere Umformung liefert den bereits in ▶ Abschnitt 3.1.4 abgeleiteten Zusammenhang:

$$\mathrm{BED} = \frac{E}{\alpha} = D \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \text{ oder } \mathrm{D} \propto \left(1 + \frac{\mathrm{d}}{\alpha/\beta}\right)^{-1} \quad (3.16)$$

Diese biologisch-effektive Dosis ist eine für den Vergleich isoeffektiver Fraktionierungsschemata innerhalb einer Entität (!) gebräuchliche Hilfsgröße. Da α nicht von einer Fraktionierung abhängt, besteht also eine inverse Proportionalität zwischen der Gesamtdosis und der Dosis pro Fraktion. Sie wird durch den für die Quantifizierung von Fraktionierungseffekten so wichtigen Quotienten α/β bestimmt. Zu seiner Ermittlung anhand experimenteller Daten wurde eine weitere Umformung gewählt:

$$\frac{1}{D} = \frac{\alpha}{E} + \frac{\beta}{E} * d \quad (3.17)$$

Die Auftragung der reziproken Gesamtdosis (für einen Isoeffekt) gegen die Dosis pro Fraktion (*d*) liefert eine Gerade, deren Ordinatenabschnitt und Steigung durch Quotientenbildung (Eliminierung von *E*!) den Wert für α/β liefern (Abb. 3.38). Die in Abb. 3.38 gezeigten Daten beziehen sich auf die Auslösung einer Parese am Hinterbein von Ratten nach Bestrahlung des Rückenmarks. Die für diesen Effekt bei 50 % der Tiere (ED-50) notwendige Gesamtdosis wurde mittels einer Dosis-Effekt-Kurve, separat für jedes der Fraktionierungsschemata, rechnerisch bestimmt. Häufig werden Fraktionierungsdaten allerdings nicht in dieser transformierten Form, sondern auf logarithmisch geteilten Achsen präsentiert, wobei der reziproken Abhängigkeit durch eine Klappung der Abszisse Rechnung getragen wird (Abb. 3.38). Zusätzlich

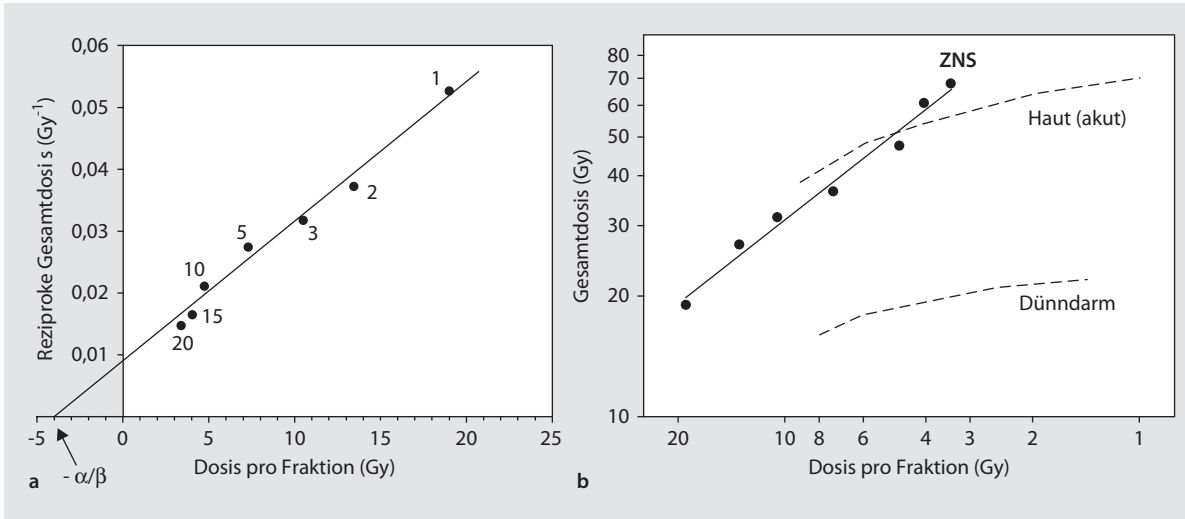


Abb. 3.38 **a** Darstellung der Fraktionierungsabhängigkeit der ZNS-Toxizität (Ratte; nach van der Kogel 1979); die Auftragung entspricht einer Datentransformation nach dem linear-quadratischen Modell und ermöglicht die einfache Bestimmung des Fraktionierungsparameters α/β (hier: 4,1); **b** Daten aus **a** in einer häufiger verwendeten Darstellungsweise; zusätzlich sind entsprechende Ergebnisse für 2 Typen akut reagierender Normalgewebe eingetragen, die eine deutlich geringere Fraktionierungsabhängigkeit zeigen

sind in der Abb. 3.38 2 Beispiele für akut reagierende Normalgewebe eingetragen, wobei ersichtlich wird, dass die Fraktionierungsabhängigkeit für diesen Endpunkt deutlich geringer ist (obwohl bei diesen beiden Beispielen Regenerierung durch Repopulierung als gering erachtet wurde, wäre eine ggf. notwendige Korrektur mit einer weiteren Abflachung der Kurven verbunden). Die Steilheit der Kurven ist nach den obigen Formulierungen des linear-quadratischen Modells durch den gewebsspezifischen Zahlenwert von α/β gegeben – der Einfluss der Dosis pro Fraktion skaliert umgekehrt proportional zu diesem Wert. Als Anhaltsgrößen werden typischerweise 2–4 Gy für chronische Nebenwirkungen bzw. 10–20 Gy für frühreagierende Normalgewebe und Tumoren angegeben. Umfangreichere Zusammenstellungen von α/β-Werten für verschiedene Gewebe und von den Datensätzen, aus denen diese ermittelt wurden, finden sich in den empfohlenen Lehrbüchern.

Wie aus den Diagrammen und den mathematischen Beziehungen ersichtlich, kann grundsätzlich durch eine Erniedrigung der Dosis pro Fraktion eine Senkung der chronischen Normalgewebstoxizität bei nahezu gleichbleibender Tumorwirkung erzielt werden, solange die Gesamtbehandlungszeit unverändert bleibt (s. Repopulierung). In Umkehrung ermöglicht diese als Hyperfraktionierung benannte Vorgehensweise eine gewisse Erhöhung der Gesamtdosis (10–20%) bei unveränderten Spätnebenwirkungen und beinhaltet typischerweise 2 Fraktionen von 1,15–2 Gy pro Tag an 5 Tagen in der Woche.

Eine Erörterung des Einflusses der Dosis pro Fraktion erfordert einen Hinweis auf ein erst seit einigen Jahren intensiver untersuchtes Phänomen, das bei Dosen unterhalb der typischen Fraktionsgröße von 1,8–2,0 Gy auftreten kann. Für eine Reihe experimenteller Systeme und mittels spezieller Untersuchungstechniken wurde im Bereich von Strahlendosen < 0,5 Gy eine deutliche Abweichung vom etwa durch das linear-quadratische Modell beschriebenen Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung gefunden – in Richtung einer erhöhten Radiosensitivität (»low-dose hypersensitivity«). Die verantwortlichen Mechanismen sind noch nicht endgültig bekannt, eine plausible Erklärungsmöglichkeit liegt in der Annahme eines erst oberhalb einer Mindestdosis aktivierten Reparatursystems. Daneben existieren Hinweise auf Effekte, die Zellpopulationen im Ganzen betreffen, durch den Austausch von Botenstoffen oder interzellulärer Kommunikation. Dieses Phänomen einer Auslösung radiogener Reaktionen in Zellen, die selbst gar keiner Strahlenexposition ausgesetzt waren, durch benachbarte bestrahlte Zellen (z. B. mittels Verwendung von Mikrostrahlanlagen) wird als Bystander-Effekt bezeichnet.

Es muss angemerkt werden, dass solche Effekte eine Grundannahme bei der Interpretation von Strahlenwirkungen die Target-Zell-Hypothese in Frage stellen. Entsprechend wurde postuliert, dass die Vorhersagen des linear-quadratischen Modells die zellulären und geweblichen Reaktionen bei kleinen Dosen pro Fraktion unterschätzen könnten.

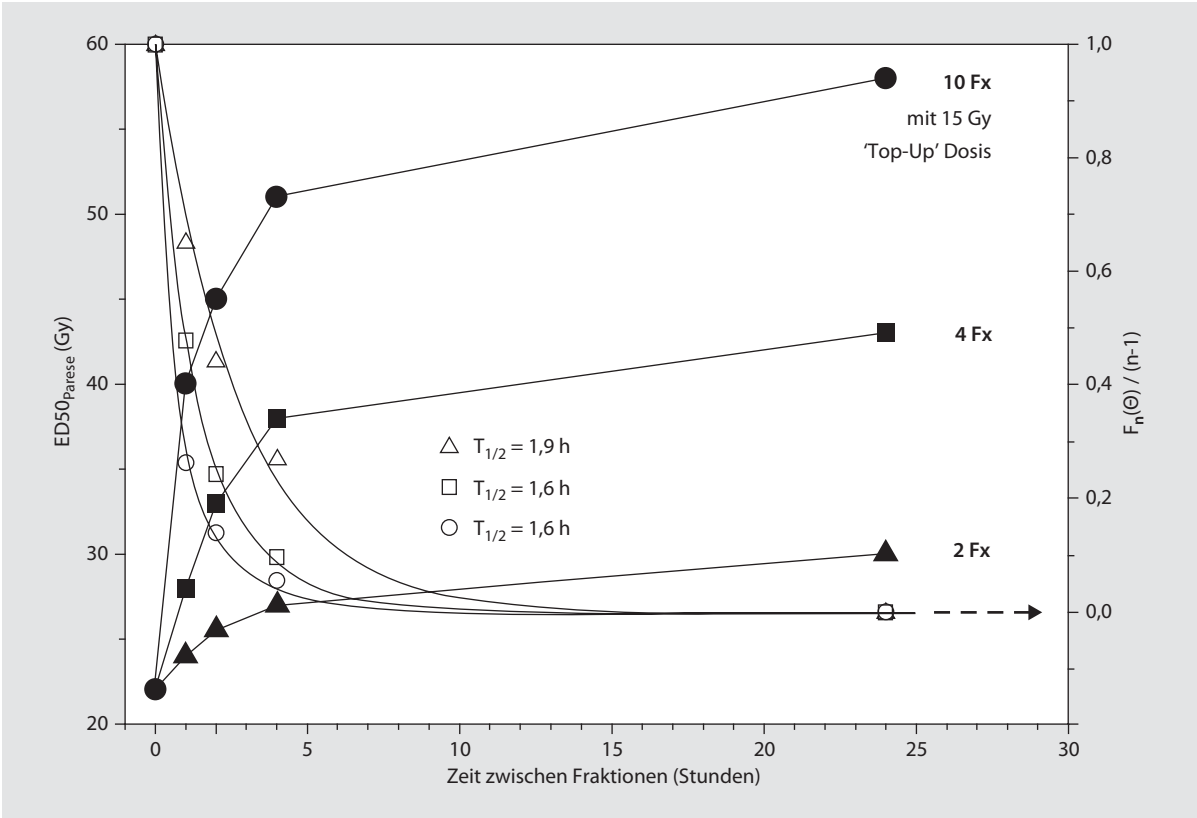


Abb. 3.39 ZNS-Toxizität für verschiedene Fraktionierungen und Variation des Zeitintervalls (*T*) zwischen den Fraktionen (Ratte; nach Ang et al. 1987). Die ED-50-Werte zwischen $T=0$ h (Einzeldosis) und $T=24$ h (komplette Erholung) repräsentieren Zustände inkompletter Erholung von subletalen Strahlenschäden. Die offenen Symbole (rechte Ordinate) zeigen die durch eine Transformation erhaltenen Werte des kinetischen Terms im Incomplete-repair-Modell (s. Text) sowie die entsprechenden Halbwertszeiten der SLD-Erholung

Insbesondere sind solche Erwägungen für (mit)bestrahlte Normalgewebe außerhalb von z. B. 20 %-Isodosen (dort: < 0,4 Gy pro Fraktion) oder bei Hyperfraktionierung von Bedeutung. Damit eine Hypersensitivität bei kleinen Dosen letztlich den Effekt einer Gesamtdosis unter Fraktionierung entscheidend beeinflussen kann, hängt davon ab, ob dieses Phänomen bei jeder Fraktion erneut auftritt. Im Bild einer nichtinduzierten Reparatur müsste diese Situation also auch über viele Einzeldosen und Schadensakkumulation fortbestehen. Entsprechend geplante Experimente zeigten, dass dies nicht oder nur in untergeordnetem Umfang zutrifft. Die Anwendung des linear-quadratischen Modells sollte weiterhin als valide erachtet werden.

Zeit zwischen den Fraktionen

Im letzten Abschnitt wurde vollständige Erholung vom subletalen Strahlenschaden im Zeitintervall zwischen den Fraktionen unterstellt und bei zeitlichen Abständen von einem Tag ist dies sicherlich berechtigt.

Bei kürzeren Intervallen muss es jedoch zu Zuständen inkompletter Erholung (»incomplete repair«) kommen, mit dem offensichtlichen Grenzfall keiner Reparatur, wenn die Zeitspanne (*T*) gegen Null geht. Zum einfacheren Verständnis werden erneut die im LQ-Modell formulierten Grenzfälle für die Situation von 2 Fraktionen genannt:

$$\text{complete repair}: E_{CR} = 2(\alpha * d + \beta * d^2) \tag{3.18}$$

$$\begin{aligned}\text{no repair}: \quad E_{NR} &= (\alpha * 2 * d + \beta(2 * d)^2) \\ &= E_{CR} + \Theta * (2 * \beta * d^2) \\ &\text{mit } \Theta = 1\end{aligned} \tag{3.19}$$

$$\begin{aligned}&\text{incomplete repair}: \Theta = \exp(-\mu * T) \text{ mit } T \geq 0 \text{ und} \\ &\mu = \log_e(2)/T_{1/2}\end{aligned} \tag{3.20}$$

Hier wird der Akkumulationsterm, der den Unterschied zwischen den beiden Grenzfällen bestimmt und durch Reparatur verschwindet, durch Einführung der Funktion Θ

unter der Annahme einer Kinetik 1. Ordnung zeitabhängig formuliert. Diese für nur ein Zeitintervall (2 Fraktionen) recht einfache Betrachtung kann auf viele Fraktionen erweitert werden (Incomplete-repair-Modell, IR-Modell (s. Thames u. Hendry 1987). In der erhaltenen Gleichung ist der kinetische Term eine recht komplexe Funktion des Wertes von Θ und der Anzahl der Fraktionen:

$$\begin{aligned} E_{IR} &= n(\alpha * d + \beta * d^2) + n * \beta * d^2 * F_n(\Theta) \\ F_n(\Theta) &= [2/n] * [\Theta/1-\Theta)] * [n-(1-\Theta^n)/(1-\Theta)] \\ &\text{mit } F_n(0) = 0 \text{ und } F_n(1) = n-1 \end{aligned} \quad (3.21)$$

Bereits die Überlegungen zu 2 Fraktionen verdeutlichen wichtige Prinzipien. Der zusätzliche Effekt einer unvollständigen Erholung skaliert als Komponente der Akkumulation proportional zum Quadrat der Dosis pro Fraktion und verschwindet daher rasch mit kleiner werdender Einzeldosis. Ebenso anschaulich klar ist der Gewinn an Gewebeschonung mit jeder Halbwertszeit (aber exponentiell absinkend), um die das Fraktionierungsintervall verlängert wird. Um > 90 % der maximal zu erreichenden Gewebeschonung zu erzielen wären also in diesem vereinfachten Bild 4 Halbwertszeiten erforderlich. Insbesondere therapeutische Strategien, die mehr als eine Fraktion pro Tag vorsehen, müssen die skizzierten Zusammenhänge berücksichtigen, da bei Unterschreitung zeitlicher Mindestabstände ohne Dosisadjustierung katastrophale Nebenwirkungen eintreten können. Abschätzungen der kinetischen Parameter des SLDR wurden durch Variation der Fraktionierungsintervalle für eine Reihe verschiedener Normalgewebe erhalten.

Dies wird wiederum am Beispiel der ZNS-Toxizität erläutert (◘ Abb. 3.39). ED-50-Werte als Funktion der Dosis pro Fraktion, wie sie für die Bedingung kompletter Erholung in ◘ Abb. 3.38 dargestellt sind (allerdings aus einer anderen Studie), wurden zusätzlich für unterschiedlich verkürzte Zeitspannen zwischen den Fraktionen gemessen. Dabei ist offenbar wieder der Grenzfall die ED-50 bei nur einer Fraktion ($T=0$). Zwischen 4 und 24 h findet noch im erheblichen Umfang SLDR statt. Aus dem Zeitverlauf der ED-50-Werte können Halbwertszeiten nicht direkt abgelesen werden, sondern erfordern die analytische Behandlung nach dem IR-Modell. In der ◘ Abb. 3.39 wurden die isoeffektiven Gesamtdosen unter Verwendung der Grenzfälle bei Θ = 0 und Θ = 1 zur Bestimmung des α/β-Verhältnisses (1,7 Gy; die Verwendung aller Daten liefert ein α/β von 3,4 Gy) in die entsprechenden Werte des kinetischen Terms transformiert. Eine Anpassung der Funktion F_n unter Variation von $T_{1/2}$ an diese abgeleiteten Daten liefert dann die jeweiligen angegebenen Halbwertszeiten von etwa 1,6 h mit einer – allerdings statistisch nichtsignifikanten – Tendenz zu etwas höheren Werten (langsamere SLD-Erholung) bei größeren Fraktionsdosen. Es gilt, darauf hinzuweisen, dass in anderen untersuchten Organen zumeist kleinere $T_{1/2}$-Werte ermittelt wurden, insbesondere in den akut reagierenden Geweben lagen diese bei ≤ 1 h.

Cave

Dennoch sind für die primäre Zielsetzung der Fraktionierung – Schonung des spätreagierenden Normalgewebes – Bestrahlungsintervalle von mindestens 6 h einzuhalten. Die Dosis pro Fraktion muss ggf. (Akzelerierung) in geeigneter Weise reduziert werden.

In isolierten Zellen konnten DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) und ihre Reparatur als verantwortliche Läsionen für SLDR identifiziert werden.

Die zeitliche Abnahme von DSB nach Bestrahlung – mit typischerweise einer sehr raschen ($T_{1/2}$ von etwa 15 min) und zumindest einer langsamen Komponente ($T_{1/2}$ von 1–2 h) – zeigt in der Größenordnung Übereinstimmung mit Kinetiken der Gewebserholung. In einzelnen Studien konnten Korrelationen zwischen Parametern der In-vitro-DSB-Reparatur und dem Ausmaß radiogener Nebenwirkungen aufgezeigt werden. Ob im Einzelfall eine für die Gewebsantwort verlässliche Vorhersage des Reparaturverhaltens anhand von prätherapeutisch durchgeführten In-vitro-Messungen möglich sein wird im Sinne eines prädiktiven Tests, kann weiterhin nicht abschließend beurteilt werden.

Gesamtbehandlungszeit

In H-Typ-Geweben und Tumoren kompensiert Repopulierung teilweise die strahleninduzierte Vernichtung der Target-Zellen.

Dies kann einerseits durch Einschieben von Behandlungspausen zur Reduktion von akuten Nebenwirkungen genutzt werden, andererseits erfordert es ggf. eine Verkürzung der Gesamtdauer der Therapie (Akzelerierung), wenn eine verschlechterte Tumorkontrolle durch Repopulierung angenommen werden muss. In Geweben mit geringem Zellumsatz spielt dieser Prozess keine signifikante Rolle. Chronische Nebenwirkungen können daher durch eine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit nicht reduziert werden oder sind bei Akzelerierung der Strahlentherapie nicht erhöht.

Cave

Wichtig ist das Einhalten der Fraktionierungsintervalle ≥ 6 h, respektive Reduktion der Dosis pro Fraktion zur Vermeidung inkompletter Reparatur.

Eine Besonderheit in diesem Zusammenhang sind solche chronischen Nebenwirkungen, die durch die Strahlenre-

aktion von H-Typ-Geweben beeinflusst werden, die »consequential late effects« (s. ► Kap. 4).

Literatur

Bamberg M, Mollis M, Sack H (Hrsg) (2009) Radioonkologie Band 1: Grundlagen. Zuckerschwerdt, Gemering München

Beck-Bornholdt HP (Hrsg) (1993) Current topics in clinical radiobiology of tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Hall E, Giaccia A (2011) Radiobiology for the radiologist, 7th edn. JB Lippincott, Philadelphia

Herrmann T, Baumann M, Doerr W (2006) Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig. Elsevier Urban & Fischer, München

Joiner M, van der Kogel A (Hrsg) (2009) Basic clinical radiobiology, 4th edn. Hodder Arnold, London

Kiefer J (1990) Biological radiation effects. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Nias AHW (1990) An introduction to radiobiology. Wiley, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore

Scherer E, Streffer C, Trott KR (Hrsg) (1991) Radiopathology of organs and tissues. Springer, Berlin Heidelberg New York

Thames HD, Hendry JH (1987) Fractionation in radiotherapy. Taylor & Francis, London New York Philadelphia

Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A (1990) Introduction to radiobiology (übers. von DK Bewley). Taylor & Francis, London New York Philadelphia

Strahlenpathologie

W. Dörr

4.1 Frühe und chronische Strahlenfolgen – Allgemeines – 88
4.1.1 Klassifikation – 88
4.1.2 Strahlenbiologische Charakteristika – 88
4.1.3 Konsekutive Späteffekte – 88
4.1.4 Zelluläre Grundlage – 89
4.1.5 Molekulare Grundlage – 89

4.2 Pathogenese früher Strahlenfolgen – 90
4.2.1 Initiale Phase – 90
4.2.2 Zelluläre Grundlage – 91

4.3 Chronische Strahlenfolgen – 93
4.3.1 Modelle – 93
4.3.2 Pathogenese – 94

4.4 Untypische Strahlenreaktionen – 95
4.4.1 ZNS – 95
4.4.2 Speicheldrüsen – 95
4.4.3 Leber – 96
4.4.4 Harnblase – 96

4.5 Volumeneffekte – 96

Literatur – 97

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_4, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Maligne Tumoren zeigen ein infiltrierendes Wachstumsmuster. Aus diesem Grund müssen bei einer kurativen Strahlentherapie die infiltrierten Normalgewebsanteile in das Zielvolumen eingeschlossen werden. Normale Gewebsstrukturen finden sich zudem innerhalb des eigentlichen Tumorvolumens, in dessen direkter Umgebung, sowie in den Eintritts- und Austrittspforten des Therapiestrahls. Dies hat trotz optimal tumorkonformer Bestrahlungstechniken und moderner Bestrahlungsplanung zur Folge, dass bei der Strahlentherapie immer ein beträchtlicher Anteil gesunder Gewebsstrukturen mit signifikanten Dosen exponiert wird. In diesen Normalgeweben können durch die Strahlenexposition akute und chronische Strahleneffekte induziert werden. Aufgrund dieser möglichen Toxizität muss die Tumordosis begrenzt werden, was wiederum die Heilungsaussichten vermindert.

Als optimale Strahlendosis in der kurativen Strahlentherapie ist diejenige Dosis definiert, die eine als akzeptabel angesehene Inzidenz von Strahlenfolgen eines definierten Schweregrads in den vom Tumor geheilten Patienten auslöst (»komplikationsfreie Heilungen«). Das Auftreten von Strahlenreaktionen in Normalgeweben ist somit ein Indikator für die optimale Dosierung und damit die maximale Chance zur Tumorheilung. Nebenwirkungen sind deshalb nicht a priori Folgen einer Fehlbehandlung.

4.1 Frühe und chronische Strahlenfolgen – Allgemeines

4.1.1 Klassifikation

Frühe (akute) Strahlenfolgen manifestieren sich bereits unter oder kurz nach Beendigung der Bestrahlungsserie. Demgegenüber werden chronische (späte) Strahleneffekte erst Monate bis Jahre nach der Behandlung beobachtet. Die zeitliche Grenze wird willkürlich mit 90 Tagen nach dem Beginn der Strahlentherapie definiert (Dörr 2009; Perez u. Brady 1993).

Diese Klassifikation wird ausschließlich durch den zeitlichen Verlauf, d. h. den Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt. Dennoch besitzen akute und chronische Strahlenfolgen auch Gemeinsamkeiten in den jeweiligen (strahlen)biologischen Charakteristika.

4.1.2 Strahlenbiologische Charakteristika

Frühe Strahlenfolgen treten in der Regel in rasch proliferierenden Geweben oder Gewebeanteilen auf, die einem permanenten Zellumsatz unterliegen (Umsatz-, Turnover-, Mausergewebe).

Die Symptomatik beruht auf einer progressiven Verminderung der Zahl funktioneller Zellen (Zelldepletion) durch die strahleninduzierte Hemmung der Zellproduktion. Sie ist meist von sekundären Entzündungen begleitet und heilt durch Proliferation überlebender Stammzellen und der daraus resultierenden Restitution der Gesamtpopulation wieder ab.

Während die Manifestation akuter Strahlenfolgen durch einen relativ einheitlichen Mechanismus gekennzeichnet ist, ist die Pathogenese chronischer Strahlenfolgen weitaus komplexer und variabler. Die entscheidenden pathologischen Vorgänge laufen im Organparenchym, aber ebenso im Bindegewebe und dem versorgenden Gefäßnetz ab (Dörr 2009). In der Regel liegt auch eine Beteiligung des Immunsystems (Makrophagen) vor.

Frühe und chronische Strahlenfolgen können grundsätzlich, mit wenigen Ausnahmen, zeitlich versetzt in jedem Organ beobachtet werden. Frühe Strahlenreaktionen heilen in der Regel wieder vollständig ab, chronische Effekte sind dagegen meist progredient und irreversibel. Dabei bleibt das Risiko zur Entwicklung einer chronischen Reaktion im Verlauf nach der Bestrahlung zeitlebens erhalten (Jung et al. 2001).

4.1.3 Konsekutive Späteffekte

Frühe und späte Strahlenreaktionen im gleichen Gewebe sind grundsätzlich bezüglich ihrer Pathogenese voneinander unabhängig; Rückschlüsse von der Ausprägung der Frühreaktion auf die Spättoxizität sind in der Regel nicht möglich. In besonderen Fällen kann allerdings innerhalb eines Organs eine Wechselwirkung zwischen der akuten Strahlenreaktion und den chronischen Strahleneffekten auftreten. Diese resultiert in einer speziellen Form chronischer Strahlenfolgen, die als konsekutive Späteffekte (»consequential late effects«, CLE) bezeichnet wird (Dörr 2009). Die akut reagierenden Gewebsanteile (Epithelien) haben in diesen Fällen eine Schutzfunktion gegenüber mechanischen bzw. chemischen Einwirkungen. Durch die akute Strahlenreaktion wird diese Abwehr- oder Barrierefunktion beeinträchtigt. Dadurch können an den Zielstrukturen für die chronischen Strahleneffekte (Gefäße, Bindegewebe, Organparenchym, s. unten) zusätzlich zur eigentlichen Strahlenschädigung weitere mechanische oder chemische Schadwirkungen eintreten, welche die Strahlenspätreaktion beeinflussen (Dörr 2009; Dörr u. Herrmann 2009; Dörr u. Hendry 2001). Dies ist der Fall bei ableitenden Harnwegen, Darm, Mundschleimhaut und an besonders beanspruchten Lokalisationen der Haut (Dörr 2009; Dörr u. Hendry 2001).

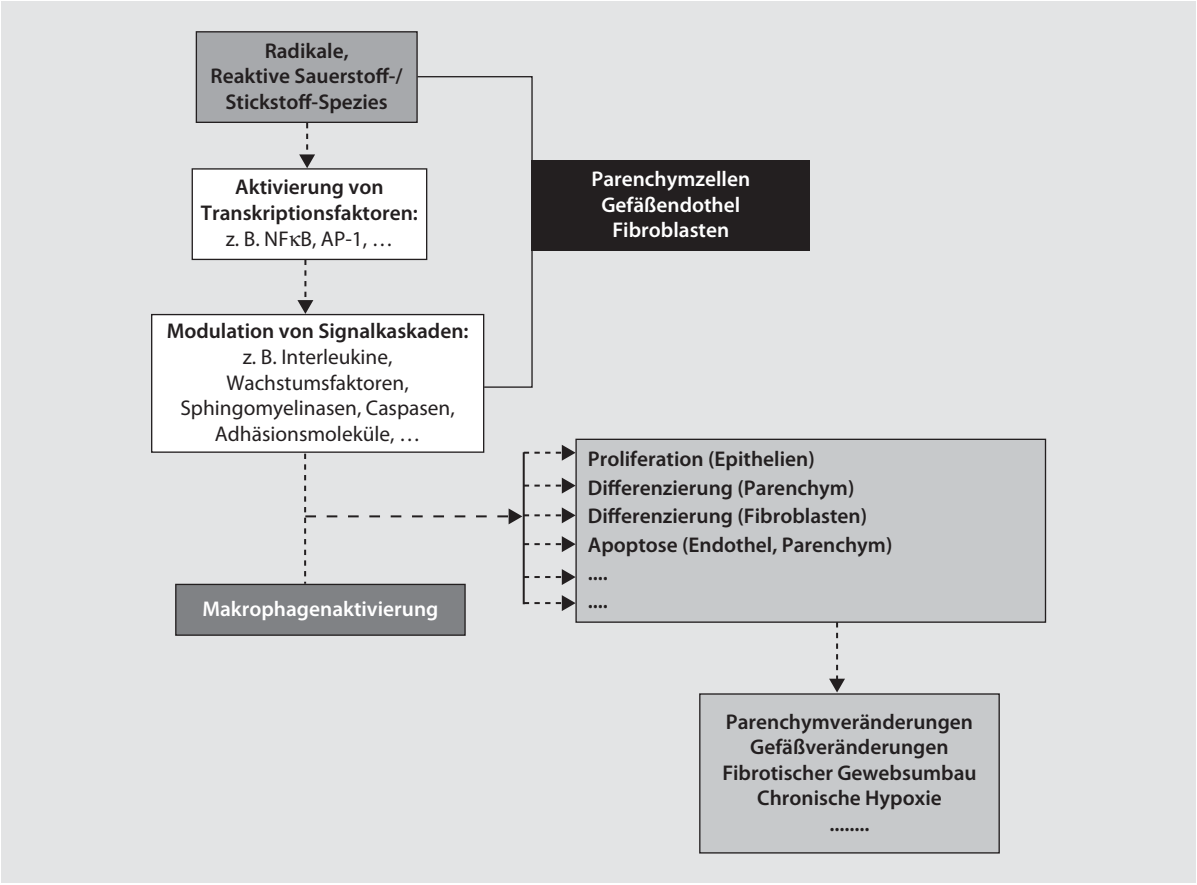


Abb. 4.1 »Molekulare« Pathogenese von Strahleneffekten an Normalgeweben. Strahlung generiert primär freie Radikale, aus denen reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies entstehen. Dies resultiert indirekt in der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, was wiederum zur Aktivierung oder Modulation verschiedener intra- und interzellulärer Signalkaskaden führt. Die Interaktionen der Reaktion aller Gewebs-Komponenten sowie der Beitrag von Makrophagen sind die Grundlage für die vielfältigen Veränderungen auf zellulärer und geweblicher Ebene

4.1.4 Zelluläre Grundlage

Für frühe Strahlenfolgen an Mausergeweben ist das Ausmaß der Depletion funktioneller Zellen von der Beeinträchtigung des Zellnachschubs, d. h. von der Inaktivierung proliferierender Zellen, abhängig. Die Dauer der frühen Reaktion wird dabei durch die Überlebensrate der zugehörigen Stammzellen bestimmt (s. unten).

Dagegen sind die Mechanismen der chronischen Strahlenfolgen bis heute nur teilweise geklärt (Bentzen 2006, Dörr 2009). Eine strahlenbedingte Modifikation unterschiedlicher zellulärer Funktionen in verschiedenen Zellpopulationen tritt hier gegenüber der antiproliferativen Strahlenwirkung in den Vordergrund.

4.1.5 Molekulare Grundlage

Durch die primär strahleninduzierte Generierung reaktiver Sauerstoff- (ROS) und Stickstoff-Spezies werden verschiedene Transkriptionsfaktoren, wie AP-1 oder NFκB, aktiviert. Diese modulieren die Expression verschiedenster Moleküle, wie Interleukine, Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren, Adhäsionsmoleküle, Prostaglandine und andere (Abb. 4.1). Dadurch werden unterschiedliche intra- und interzelluläre Signaltransduktionswege aktiviert oder moduliert, was letztendlich – über Veränderungen der Funktion der Zellen im Gewebsverband (Proliferation, Differenzierung, Apoptose) – in den klinisch manifesten Veränderungen resultiert (Dörr 2009).

Genaue Kenntnisse der molekularen Pathogenese und Strahlenbiologie der Strahlenfolgen sind die Basis für die

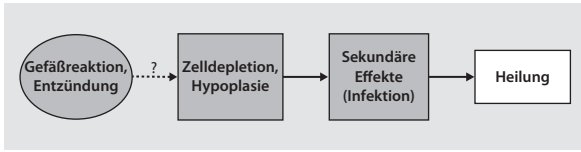


Abb. 4.2 Komponenten früher Strahlenreaktionen. Frühe Strahlenreaktionen werden in der Regel von einer Gefäßreaktion eingeleitet. Diese manifestiert sich als Erythem und wird von einer Entzündungsreaktion begleitet. Die Depletion funktioneller Zellen aufgrund fehlenden Zellnachschubs bei Fortbestehen von Differenzierungsvorgängen und Zellverlust stellt die klinisch bedeutsamste Reaktionsphase dar. Der Einfluss der Gefäßreaktion auf diese Phase ist nicht geklärt. Die Hypoplasie begünstigt Sekundärreaktionen, die sich im Falle einer Mukositis oder Leukopenie als sekundäre Infektionen manifestieren können. Abschließend tritt in der Regel, ausgehend von überlebenden Stammzellen innerhalb des Bestrahlungsvolumens oder durch einwandernde Stammzellen, eine vollständige Heilung ein

Entwicklung gezielter, biologisch begründeter Interventionen (»biologisches Targeting«), die über rein symptomatische Maßnahmen hinausgehen (Bentzen 2006; Dörr 2009).

4.2 Pathogenese früher Strahlenfolgen

Den Frühreaktionen kommt in der Strahlentherapie auch heute noch eine gewisse Bedeutung zu:

Cave
Einige akute Strahleneffekte sind nach wie vor dosislimitierend, wie etwa die Mucositis enoralis bei Bestrahlung ausgedehnter Kopf-Hals-Tumoren.

Cave
Die Ausprägung der Frühreaktion kann Spätfolgen in Form konsekutiver Späteffekte nach sich ziehen.

Zusätzliche Noxen können die Ausprägung der frühen Strahlenfolgen deutlich verstärken.

Dies gilt v. a. für die Chemotherapie. Auch zusätzliche Traumata wirken sich, beispielsweise im Falle der Epithelien von Haut und Schleimhäuten, negativ aus (Dörr 2009; Dörr et al. 2005, 2007). Diese können mechanischer Art sein, wie etwa Hautreizungen durch Kleidung und in Hautfalten, Reizungen der Mundschleimhaut durch Zahnprothesen oder scharfkantige Speisebestandteile. Auch chemische Einflüsse wie die Beanspruchung der Mundschleimhaut durch den Konsum von Alkohol sowie saurer oder stark gewürzter Speisen wirken sich verstärkend auf die Strahlenreaktion aus (Dörr et al. 2007, 2009).

Grundsätzlich lassen sich für Früheffekte an Normalgeweben verschiedene pathogenetische Phasen und Komponenten unterscheiden (Dörr 2009, Dörr et al. 2005), die in Abb. 4.1 schematisch dargestellt sind.

Cave
Regelmäßig findet sich eine Gefäßreaktion, die sich in begleitenden Entzündungsprozessen manifestiert.

Diese geht in der Regel der klinisch wichtigsten Reaktion, der Reduktion der Anzahl funktioneller Zellen (Hypoplasie), beispielsweise im Rahmen der Epitheliolyse, voraus.

Cave
Ausgehend vom Zusammenbruch der normalen epithelialen Struktur, auf welcher die Barrierefunktion des Gewebes beruht, folgt bei der Strahlenreaktion von Oberflächenepithelien häufig eine Phase sekundärer Infektionen.

Diese können die lokale Epithelreaktion wiederum verstärken, können aber auch zu ausgedehnten Infektionen bis hin zu septischen Zuständen führen.

Abschließend folgt, außer bei sehr ausgeprägten Reaktionen, die Heilungsphase. Sie geht aus von innerhalb des Bestrahlungsgebietes überlebenden oder von einwandernden Stammzellen.

4.2.1 Initiale Phase

Frühe Strahlenreaktionen sind üblicherweise mit einer variabel ausgeprägten Entzündungsreaktion vergesellschaftet (Dörr 2009). Kurz nach einer Strahlenexposition, bei fraktionierter Bestrahlung bereits nach der ersten oder wenigen Fraktionen, findet sich eine verstärkte Expression verschiedener, auch pro-inflammatorischer Proteine (Dörr 2009) in verschiedenen Zellpopulationen (Parenchymzellen, Endothelzellen, Makrophagen). Die Initiation und Regulation dieser Prozesse kann nicht ausschließlich auf der Freisetzung von Mediatoren beim Zerfall sterilisierter Zellen oder der Gewebshypoplasie beruhen, da sie zumindest teilweise bereits vor der Epithelreaktion auftreten.

Cave
Die Signale, die diesen Veränderungen der Zellfunktion zu Grunde liegen, sind jedoch derzeit nicht umfassend geklärt.

Auch ist deren Bedeutung für die pathophysiologischen Abläufe im Rahmen der gesamten akuten Strahlenreaktion unklar (Abb. 4.2).

Die Modifikation der klinischen Symptomatik (Schmerz) ist anzunehmen, aber auch die Regulation

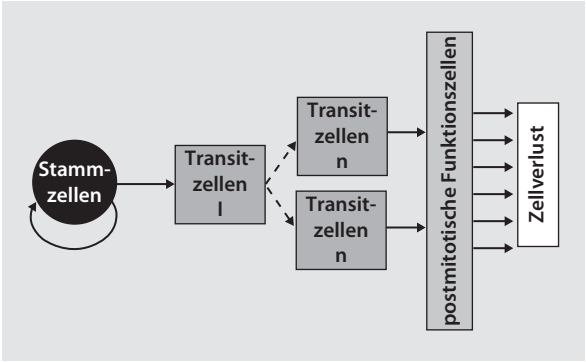


Abb. 4.3 Proliferative Organisation von Umsatzgeweben. Typische Frühreaktionen werden an Umsatzgeweben beobachtet. Die gesamte Zellproduktion geht ursächlich auf Gewebsstammzellen zurück, die in asymmetrischen Teilungen jeweils eine Stammzelle und eine Transitzelle bilden. Transitzellen durchlaufen eine begrenzte Anzahl Teilungen, welche der Vermehrung der Zellausbeute pro Stammzellteilung dienen. Letztendlich gehen die Zellen als postmitotische Funktionszellen in die Differenzierung, bevor sie dem Zellverlust anheimfallen. Die Umsatzzeit von der Stammzellteilung bis zum Zellverlust ist gewebsspezifisch und kann stark variieren

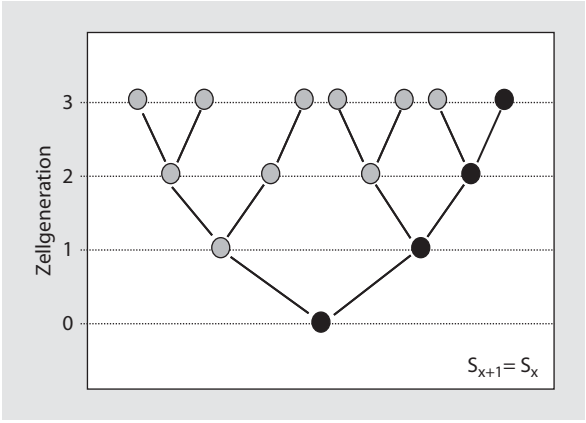


Abb. 4.4 Asymmetrisches Teilungsmuster der Stammzellen. Im ungestörten Zustand teilen sich Stammzellen in Umsatzgeweben (im Durchschnitt) in eine Stammzelle und eine andere Zelle, die in der Regel als Transitzelle einige Teilungen durchläuft, die aber auch direkt in die Differenzierung übergehen kann. Durch diese asymmetrischen Teilungen ist gewährleistet, dass die Größe der Stammzellpopulation S in jeder Zellgeneration konstant ist. Dies ist unabhängig von der Teilungsgeschwindigkeit der Stammzellen, d. h. der Geschwindigkeit, mit der die Generationen aufeinander folgen

der Regenerationsprozesse (Repopulierung, s. unten) über diese Veränderungen ist wahrscheinlich. Derzeitige experimentelle Untersuchungen lassen jedoch eine Entscheidung, ob es sich bei der jeweils beobachteten intrazellulären oder parakrinen Veränderung um einen kausal beteiligten Prozess oder um ein Epiphänomen handelt, nicht zu.

4.2.2 Zelluläre Grundlage

Die große Mehrzahl der frühen Strahlenreaktionen in Normalgeweben findet sich in **Umsatzgeweben** (Mauser-, Turnovergeweben), die im ungestörten Zustand einem präzise regulierten Gleichgewicht zwischen permanentem Zellverlust und Zellneubildung unterliegen. Die hierarchische Organisation des Zellumsatzes in derartigen auch als »H-type tissues« bezeichneten Geweben (Michalowski 1981) ist in Abb. 4.3 illustriert.

Die gesamte Zellneubildung findet in den **germinativen Gewebsanteilen** statt, beispielsweise den basalen und suprabasalen Schichten des Epithels der Mundschleimhaut oder den Krypten des Intestinums. Die Basis für die Zellneubildung bilden die **Gewebsstammzellen.** Diese stellen in einem funktionellen Konzept diejenige Zellpopulation dar, die nach einem Gewebsinsult in der Lage ist, die Integrität und gesamte Struktur des Gewebes vollständig und ordnungsgemäß, d. h. ohne Narbenbildung, wieder herzustellen (Dörr 2009; Dörr u. Herrmann 2009). Somit bestimmt diese Zellpopulation durch ihre intrinsische Strahlenempfindlichkeit und ihre Zellzahl die Strahlentoleranz eines Gewebes. Die Definition der Stammzellpopulation ist rein funktionell, da nur in wenigen Ausnahmefällen (z. B. Knochenmark) eine Identifikation von Gewebsstammzellen anhand zellulärer Merkmale (Oberflächenantigene o .Ä.) möglich ist.

Teilungsmuster

Das Gleichgewicht zwischen Zellproduktion und Zellverlust, mit konstanten Stamm- und Gesamtzellzahlen, beruht auf dem Teilungsmuster der Stammzellen.

Diese müssen sich (im Durchschnitt) in eine im Stammzellpool verbleibende Zelle und eine Zelle, die letztendlich in die Differenzierung übergeht, teilen (Dörr 1997, 2009). Dieses Teilungsmuster mit zwei verschiedenen Tochterzellen wird als **asymmetrische Teilung** bezeichnet (Abb. 4.4). Tochterzellen, die nicht in der Stammzellpopulation verbleiben, können noch eine begrenzte Zahl an **Transitteilungen** ausführen (Abb. 4.3). Dies resultiert in einer massiven Erhöhung der Ausbeute an funktionellen Zellen pro Stammzellteilung.

Die Regulation dieses Gleichgewichts zwischen Zellproduktion und Zellverlust ist nur unzureichend geklärt. Die Anzahl differenzierter, funktioneller Zellen scheint eine gewisse Bedeutung für die Proliferationsrate sowohl der Stammzellen als auch der Transitzellen zu haben (Dörr u. Herrmann 2009). Jedoch wird, beispielsweise für den Darm, auch ein Einfluss der Stammzellzahl auf deren Proliferation im Sinne einer Autoregulation beschrieben (Paulus et al. 1992). Bei der Modellierung derartiger Prozesse (Dörr u. Obeyesekere 2001) zeigt sich, dass so

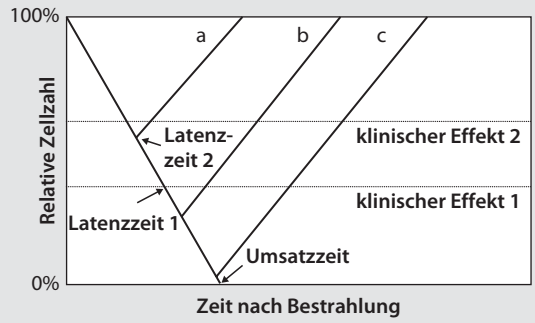


Abb. 4.5 Strahleninduzierte Zelldepletion und Manifestation akuter Strahlenfolgen. Die Bestrahlung von Mausergeweben beeinträchtigt den Zellnachschub, während der Zellverlust unbeeinflusst fortbesteht. Die Rate der Zelldepletion wird dabei von der Gewebsumsatzzeit determiniert. Berücksichtigt man nicht die mögliche residuelle proliferative Aktivität sterilisierter Zellen (abortive Teilungen), so ist der komplette Zellverlust nach genau einer Umsatzzeit (Turnover-Zeit) erreicht. Betrachtet man einen bestimmten klinischen Effekt (1), der mit einem bestimmten Ausmaß an Zelldepletion assoziiert ist, so wird dieser in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis (bei den Dosen b und c) erreicht oder nicht (Dosis a); die Latenzzeit (1) bis zum Auftreten ist dabei jedoch unabhängig von der Dosis. Ein anderes Effektniveau (2) kann dagegen bereits bei geringeren Dosen erreicht werden. Hier ist die Latenzzeit (2) im Vergleich zum Effekt 1 verkürzt, aber ebenso unabhängig von der Dosis

eine Abnahme der Stammzellzahl schnell und effektiv die Stammzellteilungen stimulieren kann (Dörr 1997, 2009).

Transitzellen

Transitzellen stellen in den meisten Geweben gegenüber den Stammzellen eine weitaus größere Population proliferierender Zellen dar, wobei das Verhältnis abhängig ist von der Anzahl der Transitteilungen.

Somit können Untersuchungen zu Proliferationsvorgängen, wie etwa die Bestimmung von S-Phase- oder Mitoseindices, in diesen Geweben nie die Proliferation im Stammzell-, sondern immer nur im Wesentlichen diejenige im Transitkompartiment beschreiben. Nur mit geeigneten mathematischen Modellen können Rückschlüsse auf die Stammzellpopulation gezogen werden (z. B. Dörr u. Obeyesekere 2001).

Die aus den letzten Transitzellteilungen hervorgehenden postmitotischen Zellen durchlaufen im Laufe ihrer Lebensdauer üblicherweise mehrere Differenzierungsschritte vor dem Erreichen des terminalen Differenzierungszustandes und dem letztendlichen Verlust. Ihre Lebensdauer ist gewebsspezifisch, jedoch zwischen den einzelnen Geweben stark unterschiedlich. So werden für das Epithel des Darmes und der Mundhöhle nur wenige Tage, für das Urothel der Harnblase mehrere Monate beschrieben (Dörr 2009, Dörr und Herrmann 2009, Herrmann et al. 2006). Durch die Gesamtumsatzzeit, d. h. die Zeit, in der alle Zellen des Gewebes einmal erneuert werden, wird der zeitliche Verlauf der Frühreaktionen bestimmt (Abb. 4.5).

Cave

Die Strahlenempfindlichkeit der Zellen nimmt im Lauf ihrer Differenzierung ab.

Bei in der Therapie gebräuchlichen Dosen zeigen sich zytoletale Effekte im Wesentlichen in der Stammzellpopulation, während sich diese für Transitzellen höchstens in geringem Umfang und für postmitotische Zellen gar nicht nachweisen lassen.

Nur bei wenigen früh reagierenden Geweben ist – im tierexperimentellen Modell – eine direkte Darstellung von Veränderungen der Stammzellzahlen in der Folge der Bestrahlung in situ möglich. Dies sind beispielsweise Mikro- oder Makrokoloniebildungstests für das Darmepithel oder die Haut (Withers u. Elkind 1970; Hornsey 1985; Withers 1967) oder die Definition der Fähigkeit überlebender Knochenmarksstammzellen zur Bildung von Kolonien in der Milz von Empfängermäusen (Potten u. Hendry 1983). In diesen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Stammzellinaktivierung einer Dosiswirkungsbeziehung folgt, die qualitativ in ihrer Form, meist jedoch nicht in den quantitativen Parametern, der schulterförmigen Zellüberlebenskurve klonogener Zellen in vitro entspricht.

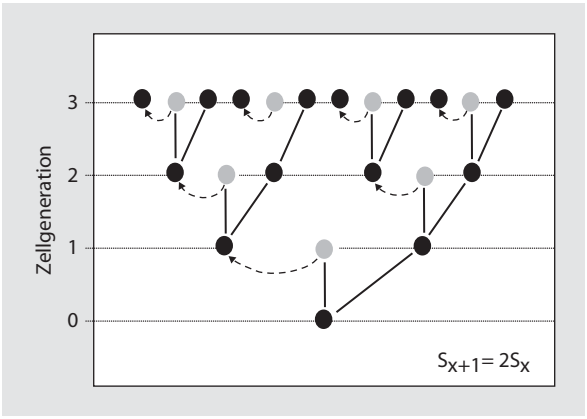
Die Reduktion der Zellproduktion im Stammzellkompartiment führt zu einem mangelnden Zustrom von Zellen in die Transitpopulation, wodurch dort die Zellvermehrung vermindert wird. Zudem kann eine Proliferationsstörung der Transitzellen selbst eintreten, die proportional zur Dosis ist, sodass die Verstärkerfunktion des Transitkompartiments weiter beeinträchtigt wird. Somit kommt es zu einer mit zunehmender Strahlendosis sich verstärkenden Abnahme der Zahl an Vorläuferzellen, die für die Differenzierung in postmitotische Funktionszellen zur Verfügung stehen. Demgegenüber bestehen die Differenzierungsvorgänge im Epithel trotz der Strahlenbehandlung in nahezu unveränderter Weise weiter (Dörr et al. 1996; Liu et al. 1996). Auch der Zellverlust, der unabhängig vom Strahleninsult ist und beispielsweise an Oberflächenepithelien auf der mechanischen Beanspruchung beruht, besteht unter Strahlentherapie nahezu unbeeinträchtigt fort. Durch dieses Ungleichgewicht zwischen Zellnachschub und Zellverlust tritt eine progressive Hypoplasie ein, die sich letztendlich bei Erreichen eines Schwellenwertes der Zellzahl klinisch manifestiert (Abb. 4.5). Den verschiedenen Graden der Akutreaktion eines Gewebes (z. B. Radiodermatitis sicca und exsudativa) liegt dabei ein unterschiedliches Ausmaß der Zelldepletion, entsprechend einer unterschiedlichen Reaktionsschwelle

in ◘ Abb. 4.5, zugrunde. Am genannten Beispiel der Haut, aber auch an der Mundschleimhaut, resultiert die fortschreitende Hypoplasie in einer progressiven Abnahme der abdichtenden Funktion des Epithels. Diese ermöglicht letztendlich eine Fibrinausschwitzung und die Manifestation der exsudativen Reaktion.

Heilungsphase

Die Heilungsphase akuter Strahlenreaktionen, d. h. die Restituierung der Zellzahlen, beruht auf Stammzellen, die entweder innerhalb des Bestrahlungsvolumens überlebt haben, oder von außen, von den Rändern des Bestrahlungsfeldes (Epithelien) oder aus dem zirkulierenden Blut (Knochenmark), einwandern (Migration).

Zur Wiederherstellung der infolge der Bestrahlung reduzierten Stammzellzahlen werden dabei symmetrische Teilungen mit Produktion von jeweils zwei Stammzellen benötigt (◘ Abb. 4.6). Wahrscheinlich ist, dass dabei den Tochterzellen, die denjenigen aus asymmetrischen Teilungen entsprechen, die entsprechenden Differenzierungssignale aus der Umgebung fehlen, sodass sie im Stammzellkompartiment verbleiben müssen. Dieser Vorgang kann als Differenzierungsblock bezeichnet werden und resultiert in einer Rekrutierung der Tochterzellen in die Stammzellpopulation. Gegenüber der in ◘ Abb. 4.3 dargestellten Teilungsasymmetrie mit konstanten Stammzellzahlen kommt es hier (bei vollständiger Symmetrie) zu einer Verdopplung der Stammzellzahl in jeder Zellgeneration. Die Regulation der symmetrischen Teilungen erfolgt dabei möglicherweise durch Autoregulation im Stammzellkompartiment (s. oben). Die Bildung neuer Transitzellen durch neue asymmetrische Teilungen findet statt, sobald die Stammzellpopulation ausreichend aufgefüllt ist. Während der Regenerationsphase laufen die Stammzellteilungen gegenüber dem Normalzustand deutlich beschleunigt ab (Dörr 1997; Dörr u. Herrmann 2009). Diese Akzeleration der Stammzellproliferation wird wahrscheinlich, im Gegensatz zum Verlust der Teilungsasymmetrie, durch die reduzierte Gesamtzellzahl im Gewebe reguliert.



◘ **Abb. 4.6** Symmetrische Stammzellteilungen im Rahmen der Repopulierung. Repopulierungsvorgänge gehen mit einer Nettoproduktion von Stammzellen einher, die sich in der Kompensation eines applizierten Dosisinkrements manifestiert. Diese Stammzellproduktion beruht auf dem Verlust der Teilungsasymmetrie, die im ungestörten Gewebe vorliegt (◘ Abb. 4.4). Wahrscheinlich ist, dass die Tochterzellen einer Stammzellteilung die entsprechenden Differenzierungssignale aus der Umgebung nicht erhalten, und so im Stammzellpool verbleiben müssen (Differenzierungsblock). Bei einer vollständigen Symmetrie verdoppelt sich die Stammzellzahl S mit jeder Zellgeneration. Die Rate der Stammzellneubildung ist dabei auch abhängig von der Zellzyklusdauer der Stammzellen, d. h. der zeitlichen Abfolge der Generationen

Tipp

Hier ist eine eindeutige Trennung in proliferative und funktionelle Zellen nicht vorzunehmen; bei Bedarf treten funktionelle Zellen in die Proliferation ein.

4.3 Chronische Strahlenfolgen

4.3.1 Modelle

Gewebe mit flexibler Organisation

Ein zelluläres Konzept (Michalowski 1981) weist chronische Strahlenfolgen denjenigen Geweben zu, die eine flexible Organisation (»F-type tissue«) aufweisen, beispielsweise Leber oder Niere.

Für die klinische Manifestation chronischer Strahlenfolgen in »F-type tissues« wird – wie für »H-type tissues« – eine definierte Verminderung funktioneller Parenchymzellen angenommen.

Die Proliferation der überlebenden, ehemals funktionellen Zellen resultiert in deren Mitosetod und beschleunigt damit die Beeinträchtigung der Organfunktion. Je stärker die initiale Zelldepletion, d. h. je höher die Dosis ist, desto mehr wirkt sich dieser Mechanismus aus. Die diesem Modell eigene Abnahme der Latenzzeit bis zum Eintreten einer funktionell wirksamen Zelldepletion mit zunehmender Dosis entspricht der klinischen Erfahrung.

Gewebe mit funktionellen Untereinheiten

Ein alternatives Konzept geht davon aus, dass auch in chronisch reagierenden Geweben Strukturen mit stammzellähnlichen Eigenschaften, sog. »tissue rescuing units« (TRU), existieren, deren Inaktivierung zu Strahleneffekten führt (Thames u. Hendry 1987).

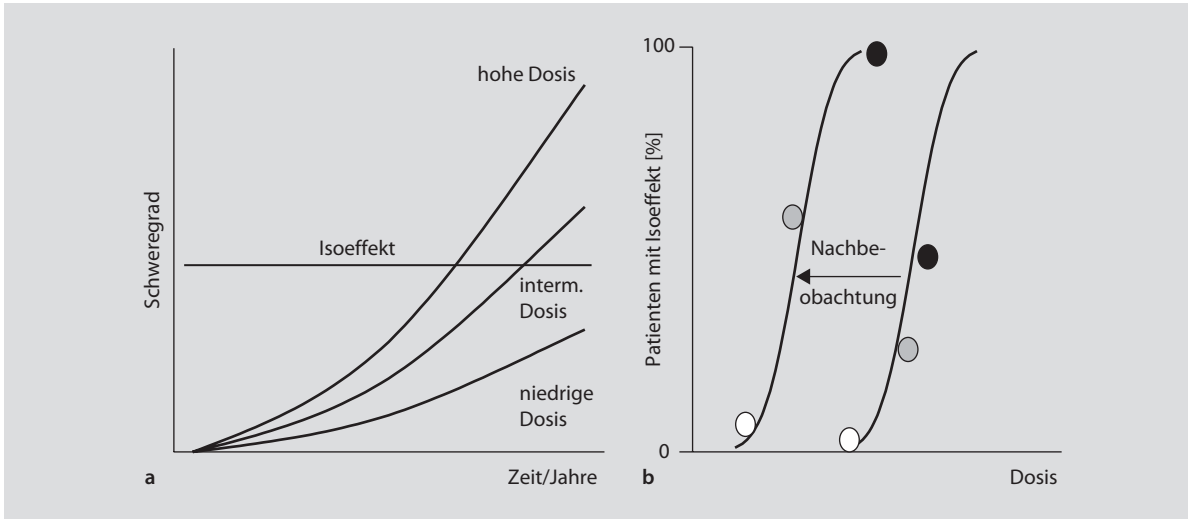


Abb. 4.7 **a, b.** Zeitlicher Verlauf und Dosisabhängigkeit chronischer Strahlenreaktionen. Chronische Strahlenreaktionen verlaufen in der Regel progressiv. **a** Dies bedeutet, dass die Latenzzeit bis zum Erreichen eines bestimmten klinischen Effekts (Isoeffekt) eine klare Abhängigkeit von der Dosis zeigt. **b** Die Konsequenz ist, dass mit steigender Nachbeobachtungsdauer eine zunehmende Anzahl an Patienten, welche die als Isoeffekt definierte Reaktion aufweisen, gefunden werden. Dadurch verschiebt sich die Dosiseffektkurve im Verlauf der Nachbeobachtung nach links, d.h. die isoeffektiven Dosen nehmen ab

Grundlage hierfür ist die Annahme, dass die sigmoiden Dosis-Wirkungs-Kurven für verschiedene chronische Strahlenreaktionen auf zelluläre Effekte analog zur Stammzellinaktivierung zurückzuführen sind. Für einige chronisch reagierende Gewebe bzw. Organe können parallel nebeneinander vorliegende, relativ unabhängige Gewebseinheiten definiert werden. Hierzu gehören das Nephron oder der Bronchiolus.

4.3.2 Pathogenese

Heute muss davon ausgegangen werden, dass an der Pathogenese chronischer Strahleneffekte neben dem Organparenchym noch weitere Gewebestrukturen und Zellpopulationen beteiligt sind (Dörr 2009). Dies sind, neben dem unspezifischen Immunsystem (Makrophagen), v. a. die Gefäße (Endothelzellen) und die Bindegewebsanteile (Fibroblasten). Durch dieses Konzept werden die oben genannten Modelle, die letztendlich auf einem Stammzellkonzept auch für späte Strahlenfolgen beruhen, relativiert.

Während Endothelzellen in der Folge der Strahlenexposition zu Grunde gehen, differenzieren Fibroblasten in Fibrozyten, mit der Folge einer signifikant erhöhten Kollagendeposition (Rodemann u. Bamberg 1995). Für verschiedene Organe und Gewebe ist die Gewichtung der Beteiligung der einzelnen Komponenten an der Gesamtstrahlenreaktion unterschiedlich.

So treten an der Leber die Parenchymzellen (Hepatozyten) eindeutig in den Hintergrund. In der Lunge tragen die Pneumozyten 2. Ordnung als relevante Parenchymzellpopulation neben den Endothelien und Fibroblasten in gleicher Weise zu den pathogenetischen Prozessen bei, während in der Harnblase die Bindegewebsreaktion als rein sekundäre Folge der chronischen Funktionsstörung und nicht als primär strahleninduziert angesehen werden kann (s. unten).

Dosisabhängigkeit der Latenzzeit

Die Dosisabhängigkeit der Latenzzeit für chronische Strahlenfolgen ist auf Basis der verschiedenen Organ- und Gewebsreaktionen zu erklären.

Bei höheren Dosen werden einerseits mehr Endothelzellen geschädigt, was zu einer schnelleren Entstehung einer Mangelversorgung im nachgeschalteten Gebiet führt. Andererseits werden mehr Fibroblasten zu Fibrozyten, wodurch in kürzerer Zeit eine relevante Kollagenkonzentration im Gewebe erreicht wird. Somit tritt nach höheren Dosen der für den Zusammenbruch der Organfunktion im bestrahlten Gebiet verantwortliche Gewebsumbau schneller ein. Die Parenchymschädigung trägt organspezifisch zu diesem funktionellen Kollaps bei. Die Konsequenz der Dosisabhängigkeit der Latenzzeit für einen bestimmten Effekt, die natürlich auf dem progressiven Verlauf der Reaktion beruht, ist, dass mit zunehmender Nachbeobachtung zunehmend Reaktionen auch in den niedrigeren Dosisgruppen beobachtet werden (Abb. 4.7). Die isoeffektiven Dosen für eine bestimmte klinische Reaktion nehmen deshalb mit steigender Nachbeobachtungszeit ab (Dörr et al. 2009).

Vaskuläre Pathogenese

Die wichtigste chronische Strahlenfolge am Gefäßsystem ist die **Kapillarrarefizierung,** d. h. eine progrediente Verminderung der Kapillardichte. Der Kapillaruntergang ist organunspezifisch, kann aber als nahezu pathognomonisch für eine stattgefundene Strahleneinwirkung angesehen werden.

Er resultiert infolge einer Unterversorgung in einer **Atrophie** der versorgten Parenchymbereiche. Die strukturellen und funktionellen Folgen dieser Atrophie sind in den verschiedenen Organen unterschiedlich. Ursache der Kapillardepletion ist eine spezifische Strahlenschädigung der Kapillarendothelzellen mit der Folge von Störungen der zellulären Funktion, beispielsweise im Enzymgehalt, die dann zum Untergang ganzer Kapillaren führt (Dörr 2009; Schultz-Hector 1992). Dabei ist der präzise pathogenetische Mechanismus nicht bekannt. Ungeklärt ist ebenfalls, warum es sich bei diesen Prozessen um fokale Ereignisse handelt, obwohl in der Regel alle Endothelzellen des Kapillarnetzes in gleicher Weise strahlenexponiert wurden und die Folgen zufällig verteilt sein müssten.

Chronische Strahlenfolgen am Gefäßsystem manifestieren sich weiterhin als **Teleangiektasien.** Diese repräsentieren massiv erweiterte Kapillaren, die in allen mit hohen Dosen bestrahlten Geweben oder Organen auftreten. Ihre Progredienz kann über Jahre hinweg verfolgt werden. Die Pathogenese der Teleangiektasien ist weithin ungeklärt; es wird angenommen, dass ihnen ebenfalls Strahleneffekte an den Kapillarendothelzellen zugrunde liegen. In ableitenden Harnwegen, Darm oder Gehirn sind klinisch relevante Verläufe in Folge kapillärer Blutungen aus Teleangiektasien möglich. In der Haut führen Teleangiektasien gelegentlich zu kosmetischen Problemen, stellen aber einen guten Indikator der chronischen Strahlenfolgen dar, der als quantitativer Endpunkt für die Analyse von Dosis-Wirkungs-Beziehungen dienen kann (Bentzen et al. 1990; Turesson 1991).

In Arteriolen treten die chronischen Strahleneffekte als progrediente Sklerose der Gefäßwandmedia auf, die ebenfalls zur Unterversorgung des nachgeschalteten Parenchymgebietes führen. Unklar ist, ob diese Veränderung auf einer strahlenbedingten Veränderung in den Endothelzellen beruht, oder ob dem zusätzlich oder ausschließlich eine Störung in den Mediazellen zugrunde liegt.

Humorale Pathogenese

Ein weiteres Hauptsymptom chronischer Strahlenfolgen ist die Fibrose**.**

Hier muss deutlich unterschieden werden zwischen der unspezifischen Vernarbung von Gewebsdefekten (reparative Fibrose), z. B. von strahlenbedingten Ulzerationen, und primär strahleninduzierten, produktiven Fibrosen. Letztere stehen im Rahmen chronischer Strahleneffekte an verschiedenen Organen, beispielsweise der Lunge, im Vordergrund. In Fibroblastenzellkulturen kann direkt nach Bestrahlung die Induktion von Differenzierungsvorgängen beobachtet werden (Rodemann u. Bamberg 1995). Diese geht mit einer deutlichen Vermehrung der deponierten Kollagenmenge einher. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass ausschließlich dieser akute Effekt für die über Jahre progrediente Fibrosierung im Rahmen der chronischen Strahlenreaktion verantwortlich ist. Ein weiterer Faktor neben der primär strahleninduzierten Fibroblastendifferenzierung ist die Bildung und Freisetzung von »transforming growth factor β« (TGF-β), der ebenfalls die Differenzierung von Fibroblasten in Fibrozyten fördert (Hakenjos et al. 2000). Bereits kurz nach Beginn der Strahlentherapie wird in verschiedenen Zellpopulationen eine erhöhte Expression sowohl auf der mRNA- wie auch auf der Proteinebene beobachtet, die über lange Zeiträume hinweg aufrechterhalten werden kann.

4.4 Untypische Strahlenreaktionen

Einige Strahlenreaktionen weichen in ihrer Pathogenese deutlich vom oben dargestellten Schema ab. Diese sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

4.4.1 ZNS

Ein **Hirnödem** kann bereits wenige Stunden nach stereotaktischer oder radiochirurgischer Behandlung mit hohen Einzeldosen oder nach den ersten Fraktionen einer konventionellen Strahlentherapie auftreten (Wenz et al. 2000).

Es ist mit entzündlichen Infiltraten verbunden und entspricht einer isolierten Gefäßreaktion. Die Symptomatik entspricht derjenigen eines gesteigerten Hirndrucks mit unspezifischen Kopfschmerzen. Die Reaktion ist reversibel und kann – auch prophylaktisch – durch Kortikosteroide gut beherrscht werden.

Das **Somnolenzsyndrom** ist eine weitere, akut bis subakut verlaufende und reversible Strahlenreaktion des Gehirns, v. a. bei Kindern. Hier kommt es zu uncharakteristischen neurologischen Ausfällen mit lethargischen und somnolenten Zuständen (Wenz et al. 2000). Die Heilung erfolgt ohne therapeutische Intervention in der Regel innerhalb von 6–8 Wochen. Grundlage sind fokale Demyelinisierungen, perivaskuläre Infiltrate, Gefäßläsionen, Ödeme und fokale Blutungen.

4.4.2 Speicheldrüsen

Bei der akuten Strahlenreaktion der Speicheldrüsen findet sich bereits innerhalb weniger Stunden nach der ersten Bestrahlungsfraktion ein rasch fortschreitender, von einer

Entzündungsreaktion begleiteter Untergang v. a. der serösen Drüsenzellen.

Dieser ist unabhängig von Zellproliferation, apoptotischen oder nekrotischen Prozessen. Ihm liegt eine strahlenbedingte Modulation der intrazellulären Signaltransduktion zu Grunde (Coppes et al. 2000), die zu einer verminderten zellulären Kalziummobilisierung nach Stimulation von Muscarin-Acetylcholin(MP3)-Rezeptoren führt. Diese wiederum bedingt eine Verminderung der sekretorischen Leistung der Zellen. Die geschilderten Vorgänge stellen die initialen Schritte in der Entwicklung der chronischen **Xerostomie** dar.

4.4.3 Leber

In der Leber kann sich bei großvolumiger abdomineller oder bei Ganzkörperbestrahlung innerhalb von 2–6 Wochen eine akute Strahlenreaktion in Form der »venoocclusive disease« (VOD) ausbilden (Herrmann et al. 2000).

Symptome sind Aszites, Stauungsleber und eine massive Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum. Diese Strahlenreaktion mündet bei bis zu 20 % der betroffenen Patienten in einem akuten Leberversagen.

4.4.4 Harnblase

Die akute Strahlenreaktion der Harnblase manifestiert sich in einer Verminderung der Speicherkapazität mit **Dysurie, Pollakisurie** und **Nykturie** (Wiegel et al. 2000), ohne dass eine Zelldepletion des Urothels nachgewiesen werden kann (Dörr et al. 1998).

Letzteres ist bei der sehr langen Umsatzzeit des Urothels von mehreren Monaten auch nicht zu erwarten. Hier kommt es zu einer Störung der urothelialen Barriere gegenüber dem Urin, die im Wesentlichen auf der lumenseitigen Glykosaminoglykanschicht der Oberflächenzellen beruht. Dies geht mit einer sekundären Entzündungsreaktion einher (Dörr et al. 2007). Weiterhin liegt aber auch eine primär strahleninduzierte Modulation der **Prostaglandinsynthese** vor, die einen wesentlichen Regulationsmechanismus des Blasentonus darstellt (Dörr et al. 1998, 2007). Die Manifestation der akuten Funktionsstörungen der Harnblase ist im Gegensatz zur großen Mehrzahl der Akutreaktionen nur wenig abhängig von der Gesamtbehandlungszeit (Dörr u. Satthoff 1996). Experimentell kann die akute Strahlenreaktion der Harnblase sowohl durch exogene Zufuhr von Glykosaminoglykanen wie auch durch Beeinflussung der Prostaglandinsynthese modifiziert werden (Dörr et al. 1998). Die chronische Strahlenreaktion der Harnblase basiert im Wesentlichen auf urothelialen Veränderungen. Diese manifestieren sich jedoch aufgrund der sehr langen Umsatzzeit erst spät und müssen damit definitionsgemäß den Späteffekten zugerechnet werden, auch wenn die Pathogenese derjenigen der Akutreaktionen entspricht. Es finden sich urotheliale Zelldepletionen, die – da dem Urothel genügend Zeit zur gleichzeitigen kompensatorischen Proliferation bleibt – von regenerativen polypösen Veränderungen begleitet sind. Die urothelialen Umbauvorgänge korrelieren in ihrem Ausmaß mit den chronischen Funktionsstörungen (Kraft et al. 1996). Dies zeigt, dass auch die Regenerationsvorgänge nur gestört ablaufen. Veränderungen im Sinne eines fibrotischen Wandumbaus werden erst zu späteren Zeitpunkten beobachtet. Sie müssen deshalb als sekundäre Folgen der gestörten Speicherfunktion der Blase und nicht als primär strahleninduziert angesehen werden.

Bemerkenswert ist, dass sich Maßnahmen zur Modulation der Strahlenreaktion in der akuten Phase auch gleichsinnig auf die Spätreaktion auswirken, was die stark ausgeprägte konsekutive Komponente der Strahlenfolgen an diesem Organ veranschaulicht (Dörr u. Beck-Bornholdt 1999; Dörr u. Bentzen 1999).

4.5 Volumeneffekte

Grundsätzlich gilt, dass sich mit dem bestrahlten Anteil eines strahlenempfindlichen Organs seine Toleranz entsprechend verringert.

Dabei ist der Toleranzbegriff in diesem Zusammenhang nur ungenau definiert (Hopewell u. Trott 2000; Dörr und Van der Kogel 2009b). Für die klinische Praxis wurden verschiedene Tabellen zur Volumenabhängigkeit isoeffektiver Strahlendosen (ED5/5) zusammengestellt (Dörr 2009, Emami et al. 1991, Herrmann et al. 2006). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Tabellen im Wesentlichen nicht auf wissenschaftlichen Untersuchungen bzw. Daten beruhen, sondern im Wesentlichen den Konsens von Strahlentherapeuten repräsentieren. In neuerer Zeit werden verschiedene Parameter von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH), wie die Volumina, welche mit mindesten einer bestimmten Dosis belastet werden (V_{Dosis}), die mittlere Organdosis, oder die Equivalent Uniform Dose (EUD) mit der Nebenwirkungswahrscheinlichkeit in Relation gesetzt (Dörr und Van der Kogel 2009). Alternativ können auch – wie häufig in der Brachytherapie – die maximalen Dosen in einem bestimmten Volumen ($D_{Volumen}$) herangezogen werden. Kürzlich wurden derartige Daten von der QUANTEC-Initiative (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) für verschiedene Organsysteme und Endpunkte zusammengetragen (Marks et al. 2010). Auch hier wird jedoch regelmäßig darauf hingewiesen, dass alle Abschätzungen mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

Tipp

Quantitativ kann eine Beziehung zwischen bestrahltem Volumen und Toleranzdosis hergestellt werden.

Withers et al. (1988) erweiterten das Konzept der »tissue rescuing units« (s. oben), indem sie funktionelle Untereinheiten (FSU) postulierten, die voneinander unabhängig inaktiviert werden.

Die FSU in einem Organ können, in Analogie zu elektrischen Schaltungen, parallel oder in Serie angeordnet sein. Die Toleranzabnahme kann auf zwei Mechanismen beruhen:

- Die Zunahme des bestrahlten Volumens kann in einer Abnahme der Fähigkeiten des Patienten zur Kompensation resultieren, auch wenn die Schadensausprägung pro Volumeneinheit gleich ist. Dies gilt beispielsweise für die Haut, bei der die Ulzeration einer großen Fläche in ihren Auswirkungen für den Patienten deutlich negativer ist als eine gleich schwere Ulzeration innerhalb eines oder mehrerer kleiner Felder. Dies gilt auch für die Lunge (Herrmann et al. 1997), wo der Schweregrad der funktionellen Strahlenfolgen sehr viel stärker vom bestrahlten Volumen abhängig ist als derjenige struktureller, pathomorphologischer Strahleneffekte.
- Bereits die Ausschaltung eines kleinen Organanteils resultiert bereits – außer bei extrem kleinen Volumina – in einer relevanten Strahlenreaktion. Dies gilt etwa für das Rückenmark oder das Intestinum, bei denen die Organfunktion von der Funktionsfähigkeit aller (in Serie geschalteten) Volumenanteile abhängt.

Cave

Gezielte strahlenbiologische Untersuchungen zeigen, dass der wichtigste Faktor für funktionelle Strahlenfolgen derjenige Anteil eines Organs ist, der eine Dosis erhält, die über der Toleranzschwelle liegt. Dabei spielt das Ausmaß der Dosisüberschreitung keine wesentliche Rolle.

Bei der konkreten Planung einer Bestrahlung muss daher sichergestellt werden, dass derjenige Anteil des zu bestrahlenden Organs, der für die uneingeschränkte Funktion erforderlich ist, keine Strahlendosis erhält, die über der Toleranzdosis für die Bestrahlung des ganzen Organs liegt.

Das bedeutet, dass der funktionelle Zustand des Gesamtorgans, der durch weitere Noxen (wie Nikotin, Chemotherapie etc.) eingeschränkt sein kann, bei der Bewertung berücksichtigt werden muss. So ist z. B. die funktionelle Toleranz von Lunge und Leber auch abhängig von Alter und Lebensgewohnheiten.

Darüber hinaus können verschiedene Strukturen eines Organs eine unterschiedliche Strahlentoleranz aufweisen und innerhalb des Organs sehr inhomogen verteilt sein (z. B. Auge), oder deren Ausfall kann sehr unterschiedliche klinische Konsequenzen haben (z. B. Gehirn). Das Konzept des »Volumeneffekts« wird dadurch zusätzlich verkompliziert; die Lokalisation der Dosis innerhalb des Organs muss berücksichtigt werden.

Für die klinische Praxis existieren mehrere formale Modelle des Volumeneffekts (Niemierko u. Goitein 1992; Kutcher et al. 1991; Lyman 1992), auf die hier nicht im Detail eingegangen werden kann. Diese sind nur beschränkt zur Optimierung von 3-D-Bestrahlungsplänen geeignet, da die Qualität der zu Grunde liegenden klinischen Daten derzeit nicht ausreichend ist. Klinische Untersuchungen müssen für die kritischen Organe die Abhängigkeit chronischer funktioneller Strahlenfolgen von den Bestimmungsgrößen der Dosis-Volumen-Histogramme sowie der Dosis in bestimmten kritischen Teilstrukturen aufklären.

Literatur

Bentzen SM (2006) Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat Rev Cancer 6:702–713

Bentzen SM, Turesson I, Thames HD (1990) Fractionation sensitivity and latency of teleangiectasia after postmastectomy radiotherapy. A graded response analysis. Radiother Oncol 18:95–106

Coppes RP, Roffel AF, Zeilstra LJW, Vissink A, Konings AWT (2000) Early radiation effects on muscarinic receptor-induced secretory responsiveness of the parotid gland in the freely moving rat. Radiat Res 153:339–346

Dörr W (1997) Three A's of repopulation during fractionated irradiation in squamous epithelia: Asymmetry loss, Acceleration of stem–cell divisions and Abortive divisions. Int J Radiat Biol 72:635–643

Dörr W (2009) Pathogenesis of normal tissue side effects. In: Joiner M, Van der Kogel A (Hrsg) Basic Clinical Radiobiology, 4th Edition, Chapter 13; Hodder Arnold, London, S 169–190

Dörr W, Beck-Bornholdt HP (1999) Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of the acute response and consequences on late effects. Radial Res 151:461–467

Dörr W, Bentzen SM (1999) Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation. Int J Radiat Biol 75:1307–1315

Dörr W, Eckhardt M, Ehme A, Koi S (1998) Pathogenesis of the acute radiation response of the urinary bladder: Experimental results. Strahlenther Onkol 174 (Suppl III):93–95

Dörr W, Emmendörfer H, Weber-Frisch M (1996) Tissue kinetics in mouse tongue mucosa during daily fractionated radiotherapy. Cell Prolif 29:495–504

Dörr W, Grötz KA, Hartmann JT, Riesenbeck D (2007) Orale Mukositis: Experimentelle und klinische Ansätze zur Prävention und Behandlung. Onkologe 13:150–157

Dörr W, Hartmann JT, Riesenbeck D, Grötz KA (2009) Mundschleimhaut. In: Feyer P, Ortner P (Hrsg) Supportivtherapie in der Onkologie. Urban & Vogel, München, S. 72–85

Dörr W, Hendry JH (2001) Consequential late effects in normal tissues. Radiother Oncol 61:223–231
Dörr W, Herrmann T (2009) Akute Strahlenveränderungen der Gewebe. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg) Radioonkologie. Band 1: Grundlagen. 2. Aufl. Zuckschwerdt, München, S 302–309
Dörr W, Herrmann T, Riesenbeck D (2005) Prävention und Therapie von Nebenwirkungen in der Strahlentherapie. UNI-MED Science, Bremen
Dörr W, Jaal J, Zips D (2007) Prostate cancer: Biological dose considerations and constraints in tele- and brachytherapy. Strahlenther Onkol 183 Suppl 2:14–15
Dörr W, Obeyesekere MN (2001) A mathematical model for cell density and proliferation in squamous epithelium after single dose irradiation. Int J Radiat Biol 77:497–505
Dörr W, Satthoff I (1996) Einfluß der Gesamtbehandlungszeit auf Strahlenfolgen an der Harnblase – tierexperimentelle Daten. Strahlenther Onkol 172, Sonderheft I:42
Dörr W, Van der Kogel AJ (2009) The volume effect in radiotherapy. In: Joiner M, Van der Kogel A (Hrsg) Basic Clinical Radiobiology, 4th Edition, Chapter 14; Hodder Arnold, London, S 191–206
Emami B, Lyman J, Brown A et al. (1991) Tolerance of normal tissues to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:109–122
Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP (2000) TGF-betal-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype. Int J Radiat Biol 76:503–509
Herrmann T, Baumann M, Dörr W (2006) Klinische Strahlenbiologie - kurz und bündig, 4. Aufl. Elsevier, München, 2006
Herrmann T, Baumann M, Voigtmann L, Knorr A (1997) Effect of irradiated lung volume on lung damage in pigs. Radiother Oncol 44:35–40
Herrmann T, Schuh D, Trott KR (2000) Leber und Pankreas. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Urban & Vogel, München, S 157–164
Hopewell JW, Trott KR (2000) Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. Radiother Oncol 56:283–288
Hornsey S (1985) The macrocolony assay in small intestine. In: Potten CS, Hendry JH (Hrsg) Cell clones: Manual of mammalian cell techniques. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 44–49
Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svobody V, Alberti W, Herrmann T (2001) Quantification of late complications after radiation therapy. Radiother Oncol 61:233–246
Kraft M, Oussouren Y, Stewart FA, Dörr W, Schultz-Hector S (1996) Radiation-induced changes in TGF-β and collagen expression in murine bladder wall and its correlation with bladder function. Radiat Res 146:619–627
Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R (1991) Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:137–146
Liu K, Kasper M, Trott KR (1996) Changes in keratinocyte differentiation during accelerated repopulation of the irradiated mouse epidermis. Int J Radiat Biol 69:763–769
Lyman KLT (1992) Normal tissue complication probabilities: variable dose per fraction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:247–250
Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK (2010) Quantitative Analyses of normal tissue effects in the clinic. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys, 76 Suppl
Michalowski A (1981) Effects of radiation on normal tissues: Hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. Radiat Environ Biophys 19:157–172
Niemierko A, Goitein A (1992) Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:135–145
Paulus U, Potten CS, Löffler M (1992) A model of the control of cellular regeneration in the intestinal crypt after perturbation based solely on local stem cell regulation. Cell Prolif 25:175–186
Perez CA, Brady LW (1993) Acute radiation morbidity scoring criteria (RTOG). In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, pp 53–55
Potten CS, Hendry JH (Hrsg) (1983) Cytotoxic insults to tissues: Effects on cell lineages. Churchill-Livingstone, Edinburgh
Rodemann HP, Bamberg M (1995) Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 35:83–90
Schultz-Hector S (1992) Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. Int J Radiat Biol 61:149–160
Thames HD, Hendry JH (1987) Fractionation in radiotherapy. Taylor & Francis, London
Turesson I (1991) Characteristics of dose-response relationships for late radiation effects: an analysis of skin teleangiectasia and of head and neck morbidity. Radiother Oncol 20:149–158
Wenz F, Guttenberger R, Engenhart-Cabillic R (2000) Gehirn, Rückenmark und Sinnesorgane. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Urban & Vogel, München, S 178–190
Wiegel T, Dörr W, Hanfmann B (2000) Niere und harnableitende Organe. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Urban & Vogel, München, S 191–198
Withers HR (1967) The dose-survival relationship for irradiation of epithelial cells of mouse skin. Br J Radiol 40:187–194
Withers HR, Elkind MM (1970) Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation. Int J Radiat Biol 17:261–267
Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B (1988) Treatment volume and tissue tolerance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:751–759

Onkologische Diagnostik

P. Lukas, R. Sweeney, S. Felber, M. Lell, W. Bautz, T. Frede, A. Nömayr, T. R. Trieb, W. Judmaier

5.1 Bildfusion – 100

5.2 ZNS-Tumoren – 102

5.3 Tumoren der Kopf-Hals-Region – 104

5.4 Tumoren der Thoraxorgane – 107

5.5 Mammakarzinom – 109

5.6 Tumoren des Gastrointestinaltrakts – 111

5.7 Tumoren der Leber – 113

5.8 Tumoren des kleinen Beckens – 113

5.9 Tumoren des Weichteilgewebes – 119

5.10 Knochentumoren – 121

Literatur – 123

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_5, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die Entwicklung der modernen Radioonkologie in Deutschland hat in den letzten Jahren wesentliche Wandlungen erfahren; so war es in der vorigen Generation noch üblich, vor der Ausübung des Berufs des Strahlentherapeuten eine gründliche diagnostische Ausbildung zu durchlaufen oder sogar den Facharzt für Radiologie bzw. radiologische Diagnostik zu erwerben.

Heutzutage beginnen viele junge Kollegen unmittelbar mit der Ausbildung zum Facharzt für Strahlentherapie und neben den Grundlagen der Diagnostik werden Kenntnisse der systemischen Therapien bis hin zu molekularbiologischem Wissen immer wichtiger. Dabei darf jedoch nicht vergessen werden, dass die bildgebenden Verfahren zusammen mit profunden Kenntnissen der Anatomie (die jeweiligen anatomischen Grundlagen werden in diesem Beitrag vorausgesetzt) das Handwerkszeug jeglicher radioonkologischer Therapie bleiben muss! Dies gilt insbesondere für die Methoden der Hochpräzisionsbestrahlung.

Ein Buchkapitel wie dieses kann das Thema natürlich nicht umfassend darstellen, dazu ist ein eigenes Werk notwendig. Deshalb wurde auf einen ausführlichen Text verzichtet, die wichtigsten Aussagen wurden in Form von Faustregeln formuliert. Auch können sich kurzfristig wesentliche Änderungen in den diagnostischen Methoden und Pfaden ergeben, ein ständiger Kontakt mit unseren radiologischen Kollegen und eine kritische Auseinandersetzung mit der diagnostischen Radiologie – auch in Form von Kongressbesuchen – sowie die Wahrnehmung der von der Fachgesellschaft angebotenen Fortbildungsveranstaltungen sollte daher wesentlicher Bestandteil der beruflichen Weiterbildung eines Radioonkologen sein.

Auf eine Beschreibung der zum gegenwärtigen Zeitpunkt gängigen Geräte mit den jeweiligen Spezifikationen wird in diesem Kapitel bewusst verzichtet, da die technischen Entwicklungen rasant fortschreiten. Auch die Untersuchungsmethodik ist dem jeweiligen Stand der Kunst anzupassen: Die jeweils beste verfügbare Bildgebung ist – nicht zuletzt im Sinne der gültigen Richtlinie 97–43 EURATOM zum Schutze des Patienten – für eine Radiotherapieplanung gerade gut genug!

5.1 Bildfusion

P. Lukas, R. Sweeney

Die Grundlage zur radioonkologischen Therapieplanung ist nach wie vor die Computertomographie.

Nur die CT ist in der Lage, in direkter Korrelation mit den Hounsfield-Einheiten die für die Wechselwirkung von Strahlung mit Materie wesentliche Eigenschaft, die Elektronendichte, zu bestimmen und als Basis für weitere Berechnungsalgorithmen wie z. B. Monte-Carlo-Rechnungen oder die Pencil-beam-Methode zur Verfügung zu stellen.

Zudem ist sie geometrisch stabil, d. h. Verzerrungen im dargestellten Bereich sind vernachlässigbar. In den letzten Jahren ist es mit Hilfe der Mehrzeilentechnik gelungen, nochmals eine deutliche Verringerung der Schichtdicken zu erzielen, wodurch echte isotrope 3-D-Datensätze mit Rekonstruktionsmöglichkeiten in allen Raumrichtungen – und dies in ausgezeichneter Bildqualität – entstanden. Für die Bildbeurteilung resultierten daraus

- ein höheres Auflösungsvermögen,
- eine geringere Anfälligkeit für Artefakte und
- ein besserer Bildkontrast.

Auf diese Weise verringerte sich hieraus der Abstand zur Magnetresonanztomografie hinsichtlich dieser Beurteilungskriterien wieder etwas.

Trotzdem ist die Magnetresonanztomographie häufig zur Abgrenzung zwischen Tumor- und Normalgewebe, wie z. B. bei Tumoren des ZNS, nach wie vor die Methode der Wahl.

Dazu kommen immer häufiger weitere bildgebende Verfahren (SPECT, PET, fMRI etc.), die über die anatomische Morphologie hinaus Aussagen über bestimmte Funktionsparameter des Gewebes zulassen und somit eine noch genauere Gewebsdifferenzierung ermöglichen. ◘ Tab. 5.1

Alle diese Möglichkeiten tragen dazu bei, dass immer besser zwischen Tumor- und Normalgewebe unterschieden werden, das Zielvolumen damit besser definiert und Normalgewebe besser geschont werden kann (◘ Abb. 5.1). Daraus resultieren entweder eine bessere Tumorvernichtung oder geringere Nebenwirkungen oder beides durch moderne radioonkologische Verfahren.

Tipp

Ein wesentliches Hilfsmittel zur Erreichung dieses Ziels ist die Bildfusion.

Mit Hilfe der Bildfusion lassen sich nahezu alle bildgebenden Verfahren mit der zur Planung durchgeführten Computertomografie überlagern, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Grundlage für eine sinnvolle Fusion zweier Untersuchungen ist die Möglichkeit einer Registrierung, die es erlaubt, die unterschiedlichen Koordinatensysteme verschiedener Untersuchungen zur Deckung zu bringen (◘ Abb. 5.2).

Dazu gibt es verschiedene Vorgehensweisen:

- die primäre Registrierung, d. h. die Verwendung des gleichen Koordinatensystems bei 2 aufeinander folgenden Untersuchungen, zwei häufige Beispiele

Tab. 5.1 Entwicklung der radioonkologischen Therapieplanung

1910–1960	Visuell (ärztliche Sinnesorgane und Atlanten → Projektion in Röntgenaufnahme)
1960	Erster »Simulator«
1975	CT (→ Durchleuchtung)
1985	MRI
1990	CT-Planung
1995	Funktionell/biologisch SPECT/PET/fMRI etc.

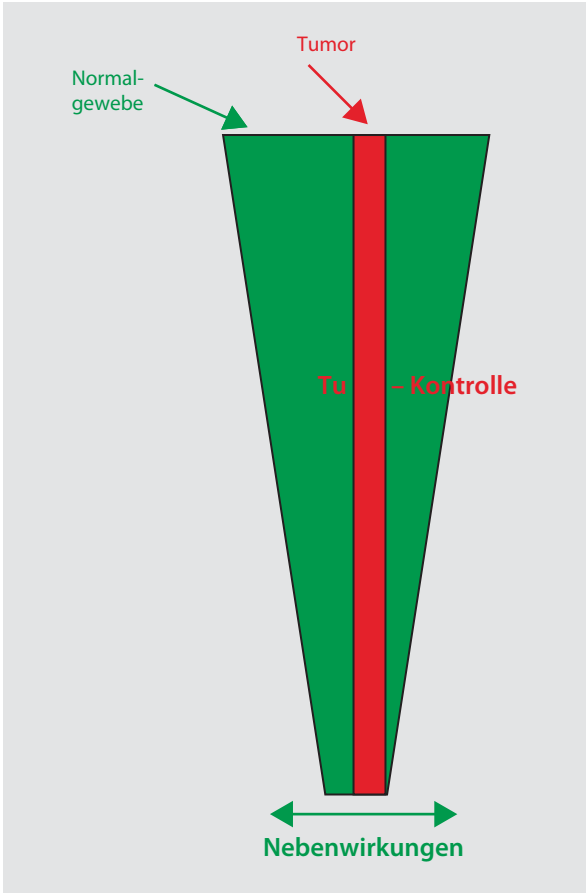


Abb. 5.1 Schema Tumor – Normalgewebe

sind die PET-CT-Untersuchung, diese Methode erfordert eigens konzipierte Geräte und ist dadurch sehr kostenintensiv (nur Translationen erforderlich) (Abb. 5.2 b-c), das 4D-CT, wo bewegliche Organe in bestimmten (Atem-) Phasen zueinander registriert werden (weder Rotationen noch Translationen erforderlich).

- die sekundäre Registrierung: Hier gibt es grundsätzlich zwei unterschiedliche Möglichkeiten:
  - die Verwendung von markanten Punkten, die interner Bestandteil des Patienten sind, sogenannte **intrinsische Marker**, z. B. anatomische Landmarken, Gefäßabzweigungen, charakteristische Oberflächen (Pellizari et al. 1989) oder Grauwerte (Veninga et al. 2004)
  - extern angebrachte Bezugspunkte, sogenannte **extrinsische Marker**, z. B. implantierte Goldteilchen als invasive Marker (Kremser et al. 1997) oder auf der Haut aufgebrachte externe Marker (Peters et al. 2000), genauer noch auf Masken (Grosu et al. 2003) oder anderen Fixationsmethoden (Sweeney et al. 2003, Foerster et al. 2003) aufgebrachte Markierungssysteme, die je nach Untersuchungsmethode mit unterschiedlichen Substanzen befüllt werden können (Abb. 5.3).

Die jeweilige Methode richtet sich nach der vorhandenen Hard- und Software des Planungssystems und der angestrebten Genauigkeit. Teilweise können heutzutage automatische Algorithmen nach entsprechender manueller Vorregistrierung ein schnelles und gutes Fusionsergebnis liefern. Unabdingbarer jedoch ist die ärztliche Kontrolle des Ergebnis in allen 3 Ebenen. Nicht nur für stereotaktische oder andere Hochpräzisionsbestrahlungstechniken ist die angewandte Methode jedenfalls mit den vor Ort verwendeten Geräten und Untersuchungstechniken zu evaluieren (z. B. wegen der unterschiedlichen Verzerrungen bei verschiedenen MRI-Geräten und -Sequenzen) (Fransson et al. 2001).

Zwischenzeitlich ist eine identische Positionierung des Patienten wie im Planungs CT als »primärer Datensatz« in der »sekundären« Bildgebung nicht mehr erforderlich. Jedoch sollte insbesondere im extrakraniellen Bereich auf eine möglichst idente Lagerung geachtet werden, um ein optimales Fusionsresultat bzw. Übereinstimmung der anatomischen Gegebenheiten zu erreichen. Hier ist insbesondere an einen flachen Tisch (wie im Planungs CT) als auch z. B über den Kopf überstreckte Arme zu denken. In naher Zukunft werden möglicherweise diese Punkte durch sogenannte »nicht-rigide« Fusionsalgorithmen weniger relevant werden, aber derzeit ist eine interdisziplinäre Interaktion zwischen z. B den Radiologen und/oder den Nuklearmedizinern diesbezüglich noch sehr wichtig. Oft sind standarddiagnostische Sequenzen wie sie vom Radiologen verwendet werden durchaus für Bestrahlungsplanungszwecke mit sogenannten 3D Sequenzen, z. B. ohne »gap« und mit dünner Schichtdicke, qualitativ optimierbar (Abb. 5.4). Auch hier sollte eine gute Gesprächsbasis mit entsprechenden Kollegen gepflegt werden, um optimale Bedingungen und Abläufe zu erzielen.

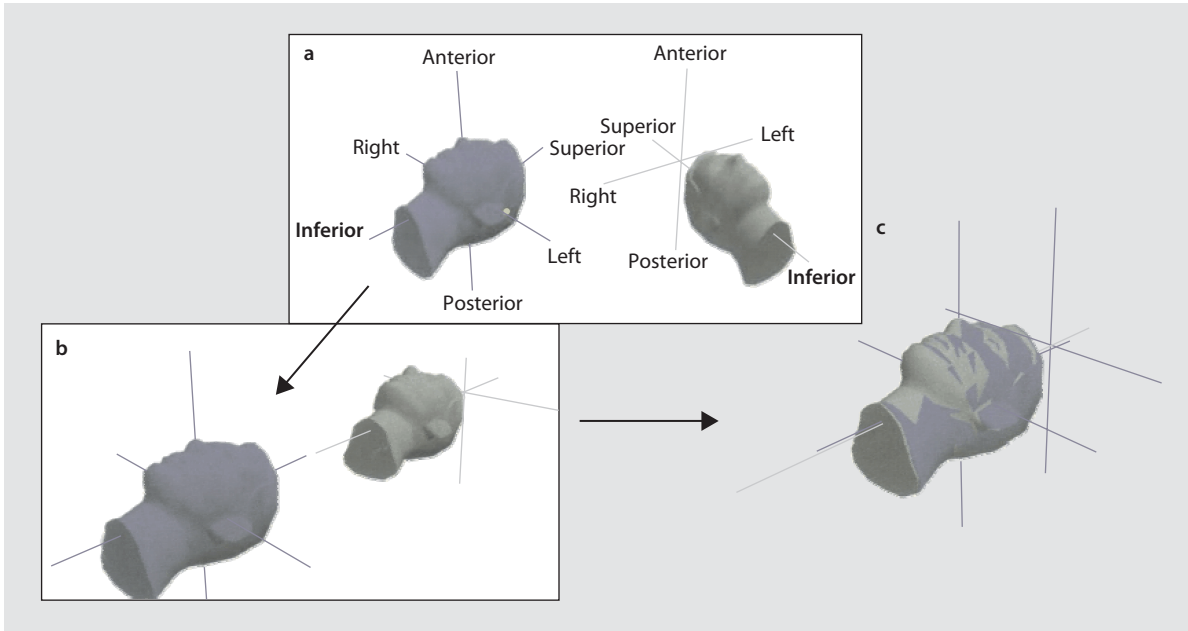


Abb. 5.2 Ablauf einer Registrierung zweier Datensätze: **a** zwei zu fusionierende Datensätze, der Patient liegt translatorisch und rotatorisch in unterschiedlichen Koordinaten. **b** zuerst Ausgleich der rotatorischen Unterschiede. **c** zuletzt Ausgleich der translatorischen Unterschiede, registrierte Datensätze.

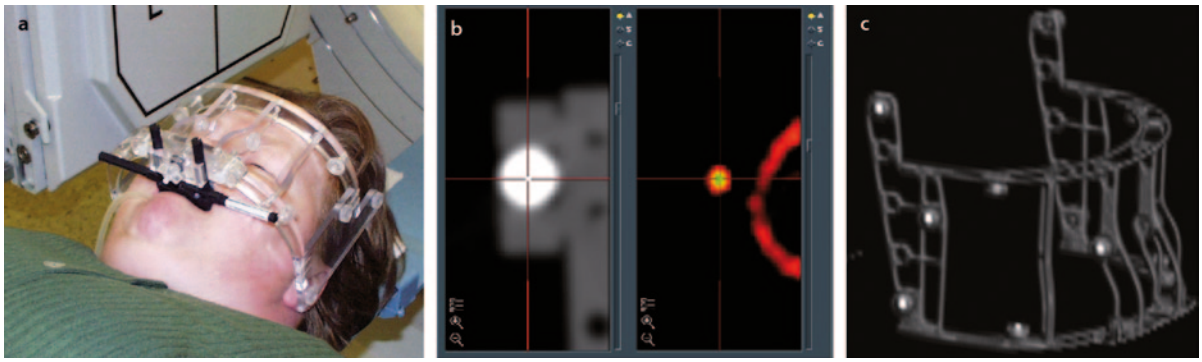


Abb. 5.3 Beispiel für extrinsische Marker; **a** an mindestens 3 Stellen werden an einen Referenzstruktur (in diesem Fall ein auf einer vakuum-Zahnabdruck reproduzierbar aufsteckbaren Referenzrahmen) modalitätsspezifische Marker montiert. **b** 3D Rekonstruktion des Referenzrahmens und Marker aus dem CT Datensatz. **c** Durch Zuordnung in den jeweiligen Datensätzen werden diese zueinander registriert.

5.2 ZNS-Tumoren

P. Lukas, S. Felber

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird die Computertomographie bei der Diagnostik der hirneigenen Tumoren oft als primäre bildgebende Methode eingesetzt, häufig wird jedoch zur Differenzialdiagnose eine MR-Tomographie inklusive einer (nichtinvasiven) MR-Angiographie durchgeführt. Fallweise ist zur weiteren Abklärung eine DSA (digitale Subtraktionsangiographie) oder eine SPECT- bzw. PET-Untersuchung nötig. Letztere dienen zusammen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) v. a. zur Funktionsdiagnostik und werden für die Radioonkologie zunehmend in der Bestrahlungsplanung radiochirurgischer bzw. stereotaktischer Therapien wichtig wie auch in der Verlaufsbeobachtung zur Unterscheidung von Resttumor oder Rezidiv zu einer radiogenen Narbenbildung. Wichtig ist die Kenntnis der anatomisch organisierten Funktionsareale (Abb. 5.5), Therapieziel ist immer – wie in der Neurochirurgie – neben der Tumorvernichtung die maximal mögliche Schonung der Funktion.

Die MRI ist mit den Möglichkeiten der T1-, T2- und protonengewichteten Sequenzen zur Darstellung von

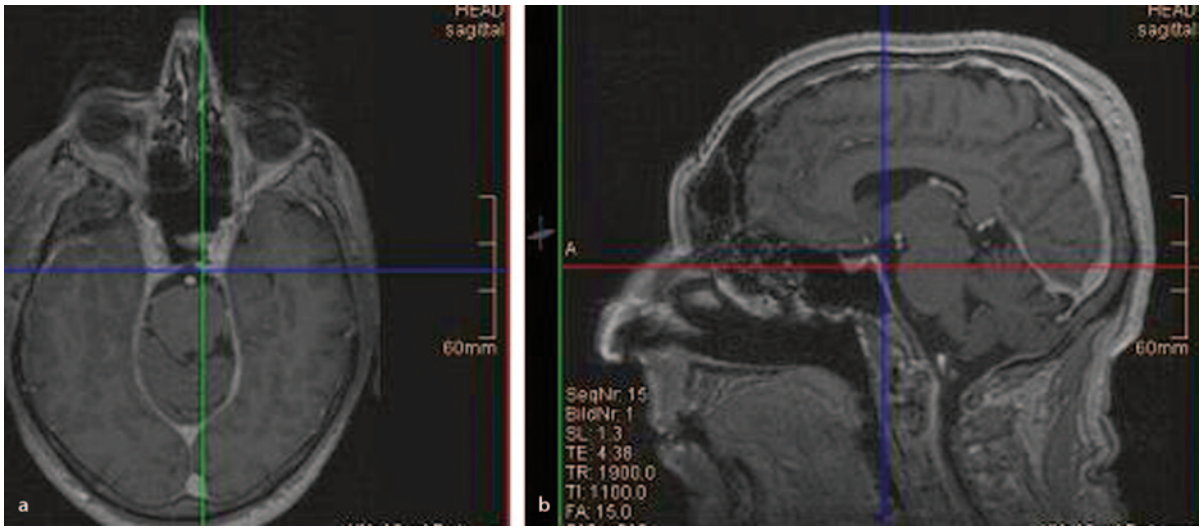


Abb. 5.4 Vergleich eines diagnostischen Schädel-MRT-Datensatzes mit einem 3D-mpr-Bestrahlungsdatensatz, axiale und sagittale Ansichten. **a** Diagnostischer Datensatz: axiale Schichtführung, 5 mm Schichtdicke und ein mehrere millimetergroßer »gap« zwischen den Schichten, insgesamt 20–30 Bilder. **b** Bestrahlungsdatensatz: sagittale Schichtführung (1 mm Schichtdicke), axial rekonstruiert (1, 3 mm), kein »gap«

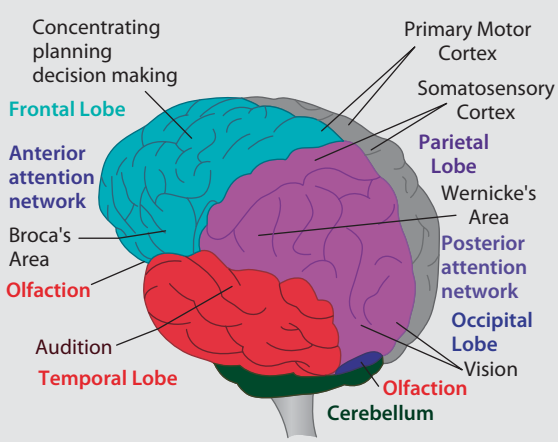


Abb. 5.5 Anatomisch organisierte Funktionsreale des Gehirns

Tumorgewebe extrem sensitiv, aber leider deutlich weniger spezifisch, weshalb zur Abklärung der hirneigenen Tumoren wie auch der Metastasen nahezu immer eine histopathologische Untersuchung – und damit ein neurochirurgischer Eingriff – notwendig ist. Beispiele für das MR-tomographische Erscheinungsbild verschiedener Veränderungen zeigt die Merkregel MRT-Pattern.

Zur Beantwortung verschiedener differenzialdiagnostischer Fragestellungen stehen eine Reihe verschiedener Sequenzen zur Verfügung, die den Ablauf und die Dauer der Untersuchung bestimmen. Eine Kontrastmittelgabe ist in den allermeisten Fällen sinnvoll.

Tipp

Das häufig verwendete Gadolinium-DTPA ist sehr viel weniger allergen als die meisten CT-üblichen kontrastverstärkenden Substanzen.

Sogenannte »blood pool agents«, die eine lange intravasale Verweildauer aufweisen, und »target specific agents«, die sich nur an bestimmte Gewebe anbinden, sind derzeit in klinischer Prüfung. Weitere differenzialdiagnostische oder prognostische Möglichkeiten bestehen in der Auswertung des zeitlichen Anflutverhaltens oder des so genannten Perfusionsindex.

Merkregeln: Diagnostik MRT-Pattern

Fast alle	Hyper in T2
Zyste, Nekrose	Hypo in T1, PD
Solider Tumor	Hypo in T1, hyper in PD
Kein Enhancement	Benigne intraaxial
Enhancement benigne	Extraaxial
Enhancement maligne	Intra- und extraaxial
Maligne Zeichen	Ödem, Raumforderung, Einblutung, Nekrose

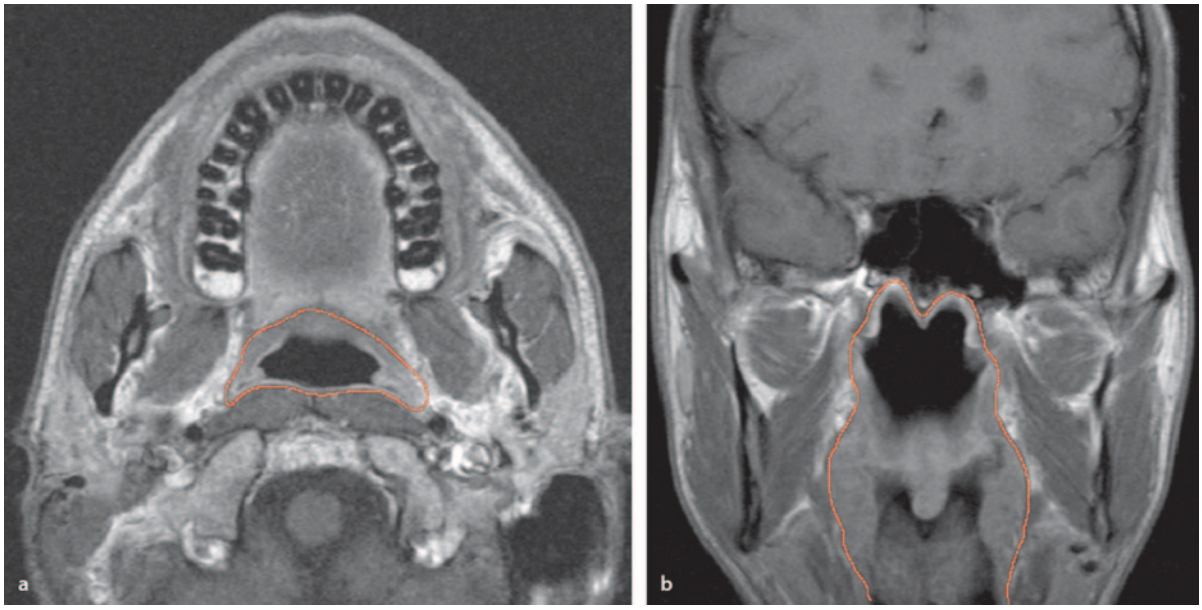


Abb. 5.6 Mukosaraum

Merkregeln: Diagnostik MRT-Untersuchung

T1 (SE oder FLASH)	Anatomie
T2 (SE oder Turbo-SE)	Sensitivität
PD (SE oder Turbo-SE)	Ödem bzw. Tumor
Gd-DTPA (obligat)	
T1 (SE oder FLASH)	Dignität bzw. Spezifität
Multiplanar	Lokalisation
3D-FLASH	Planung
MRA	Vaskularisation
Perfusion	Dignität
Spektroskopie	Dignität, Monitoring

5.3 Tumoren der Kopf-Hals-Region

M. Lell, P. Lukas

Die Tumorlokalisationen der Kopf-Hals-Region sind:
- Nasennebenhöhlen
- Nasopharynx,
- Mundhöhle,
- Oropharynx,
- Larynx,
- Hypopharynx und
- Speicheldrüsen.

In der radiologischen Diagnostik werden folgende Untersuchungsmethoden angewendet:
- Sonographie,
- konventionelle Röntgenaufnahme,
- Computertomographie,
- Magnetresonanztomographie und
- Sialographie.

Wichtig neben der Kenntnis der normalen Anatomie im Kopf-Hals-Bereich ist das Wissen über die verschiedenen Kompartimente des Halses. Ihre regelmäßige und systematische Überprüfung führt mit hoher Sicherheit zu einer zuverlässigen Diagnose. Im Folgenden sind die einzelnen Räume und die wichtigsten mit den zugehörigen Abbildungen aufgeführt:
- Mukosaraum (Abb. 5.6),
- Parapharyngealraum (Abb. 5.7),
- Mastikatorraum (Abb. 5.8),
- Retropharyngealraum,
- Prävertebralraum,
- Parotisraum und
- Karotisraum.

Differenzialdiagnose von Raumforderungen

- Mukosaraum:
  - Lymphatische Hyperplasie, Tonsillarabszess, Retentionszysten, Tornwaldt-Zyste, BMT (benign mixed tumor, pleomorphes Adenom), Plattenepithelkarzinom (PE-Ca), NHL, Speicheldrüsenmalignome

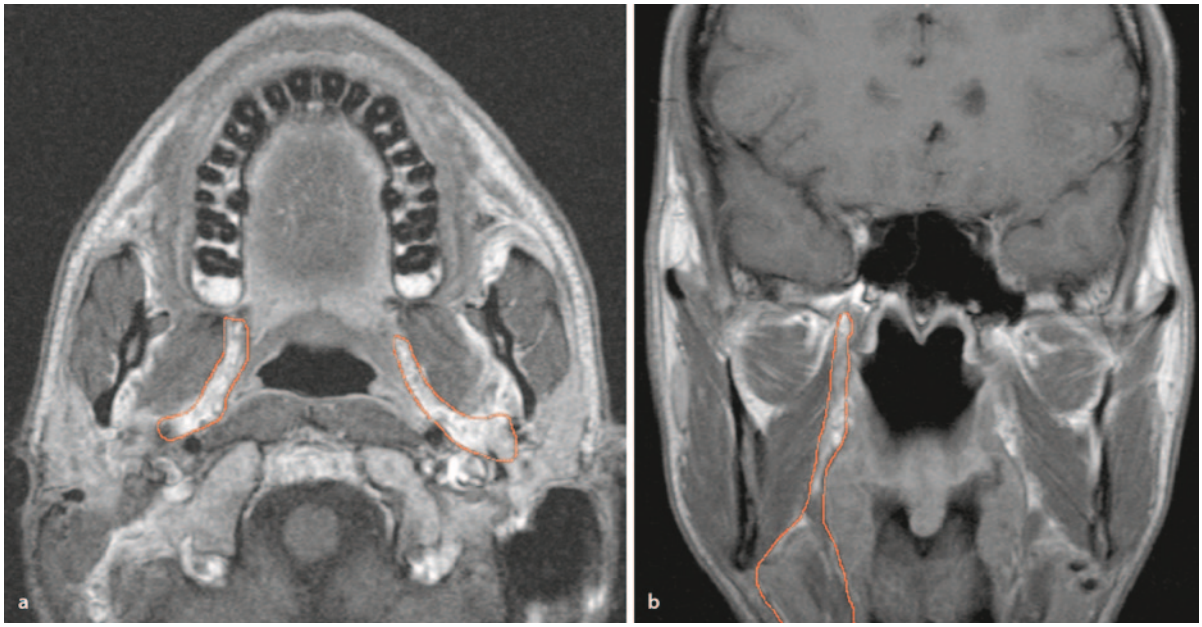


Abb. 5.7 Parapharyngealraum

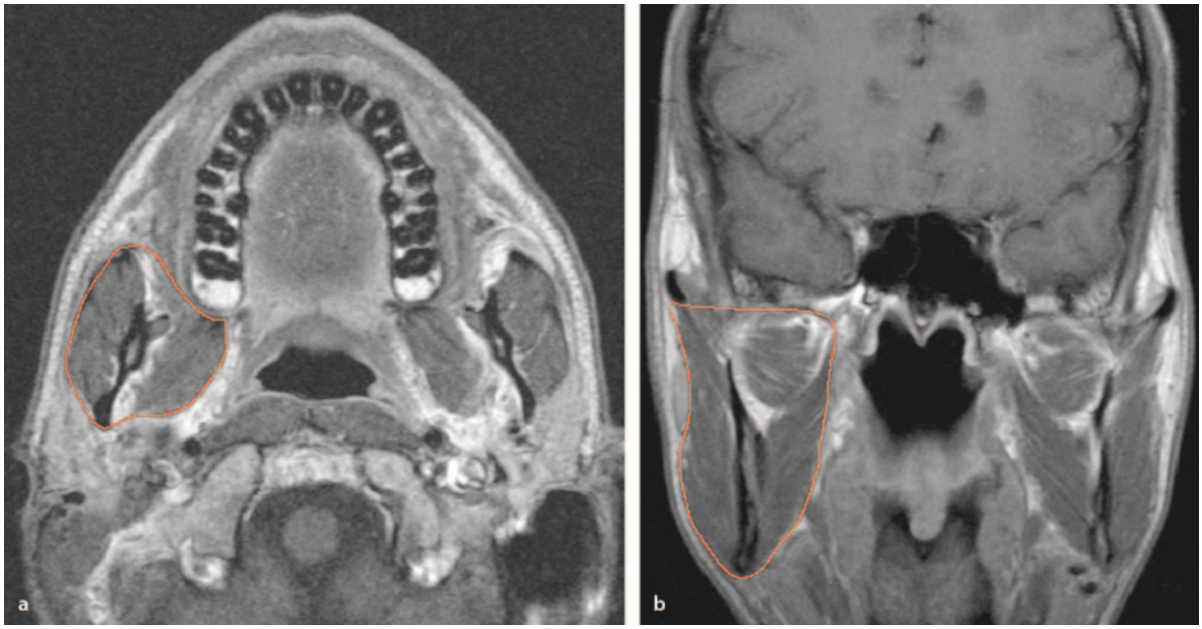


Abb. 5.8 Mastikatorraum

- Parapharyngealraum:
  - Asymmetrie des venösen Plexus, Abszess, Schwannom, Neurofibrom, Lipom; Infiltration durch PE-Ca, Speicheldrüsenmalignom
- Mastikatorraum:
  - Masseterhypertrophie, akzessorisches Speicheldrüsengewebe, odontogener Abszess, Kieferzysten, vaskuläre Malformationen (inkl. Lymphangiom, Hämangiom)
- Retropharyngealraum,
  - Lymphadenopathie, Abszess, Lipom, Hämangiom, Lymphknotenmetastasen, NHL
- Prävertebralraum,
  - Osteophyt/Spondylophyt, anteriorer Bandscheibenvorfall, Abszess bei Spondylitis/Spondylodiszitis, Chordom, Wirbelkörpermetastasen,

- Parotisraum:
  - Entzündung/Infektion (akute und chronische Sialadenitis, Abszess, Lymphadenopathie, Sarkoidose), Autoimmunerkrankung (Sjögren-Syndrom, Mikulicz Syndrom), BMT, Zystadenolymphom, lymphoepitheliale Zysten (AIDS), (Angio-)Lipom, Neurofibrom, Hämangiom, laterale Halszyste, Mukoepidermoidkarzinom, Adenoid-zystisches Karzinom, Adenokarzinom, Azinuszellkarzinom, Rhabdomyosarkom, NHL, Metastasen (Melanom, PE-Ca)
- Karotisraum:
  - Atypischer Gefäßverlauf, (Pseudo-) Aneurysma, Paragangliom, laterale Halszyste, Schwannom, Neurofibrom, NHL, LK-Metastasen

Für CT und MRT kommen sinnvollerweise folgende Untersuchungsprotokolle zur Anwendung:

CT

- Rückenlage, Kopfschale
- 120 kV, 100/160 eff. mAs
- 0,5–1 mm Schichtdicke
- Kontrastmittel i. v. (120 ml), delay zwischen KM- und Scanstart ca. 60–70 s
- Untersuchungszeit etwa 5–15 s
- Befundung interaktiv mit MPR; Dokumentation: 3 mm Bilder axial

MR

- 1,5–3T MRT, Oberflächenspule
- Matrix 256–512
- Schichtdicke 3–5 mm
- STIR, koronar
- T2-TSE – FatSat oder TIRM, axial
- T1-TSE, axial
- T1-TSE – FatSat nach KM, axial
- T1-TSE – FatSat nach KM, koronar
- Untersuchungszeit etwa 25 min

Im Folgenden sollen einige Faustregeln zur Untersuchung der verschiedenen Tumorregionen im Kopf-Hals-Bereich definiert werden:

Merkregeln: Nasennebenhöhlen

- MRT > CT in der Darstellung des Tumors und eines perineuralen Wachstums bzw. eines Einbruchs in das Kranium
- TU: T2-Wichtung ↓ SI, Entzündung: T2-Wichtung ↑ SI
- TU: flächige Kontrastmittelaufnahme, Entzündung: randständig
- Unterscheidung zwischen Tumorentitäten problematisch

Merkregeln: Nasopharynx

- Tumor zeigt im CT oft nur geringes Enhancement
- MRT > CT in der Darstellung des Tumors und eines perineuralen Wachstums bzw. eines Einbruchs in das Kranium
- Malignom: Infiltration tiefer Kompartimente
- Häufig submuköses Wachstum, Infiltration in
  - Parapharyngealraum (65–84 %),
  - Retropharyngealraum: (40 %),
  - Intrakraniell (direkt bzw. perineural; 31–48%);
- Einseitige Lymphknotenschwellung häufigstes Primärsymptom
- hohe Rate an LK-Metastasen uni-/bilateral, unabhängig von der Tumorgröße
- Ausgangsort: Rosenmüller'sche Grube, Dach und Hinterwand
- Indirektes Zeichen: Sekretverhalt in den Mastoidzellen durch Belüftungsstörung

Merkregeln: Mundhöhle und Oropharynx

- 90 % der Malignome sind Plattenepithelkarzinome
- CT > MRT im Nachweis knöcherner Destruktionen
- CT > MRT bei Patienten mit Schluck- bzw. Atembeschwerden
- MRT > CT bei kleinen Tumoren und Tumoren die im CT kein Kontrastmittel aufnehmen (10–15 %)
- MRT >> CT bei Tumoren der Mundhöhle (Zahnartefakte)
- Bei Tumoren der Wange: während der Untersuchung (CT) Backen »aufblasen« lassen
- Ausbreitungswege:
  - Infiltration des Mastikatorraums,
  - Befall des N. mandibularis mit perineuralem Tumorwachstum durch das Foramen ovale nach intrakraniell;
  - Infiltration der Fossa pterygopalatina, perineurales Tumorwachstum entlang des N. maxillaris durch das Foramen rotundum nach intrakraniell

Merkregeln: Hypopharynx

- Meist Plattenepithelkarzinom (selten Lymphom, Sarkom, Speicheldrüsenkarzinome)
- 60 % entstehen im Sinus piriformis
- Frühe Metastasierung, spät symptomatisch
- CT > MRT bei Patienten mit Schluck- bzw. Atembeschwerden
- MRT ≥ CT bei kleinen Tumoren oder früher Knorpelinvasion

Merkregeln: Larynx (Abb. 5.9)

- 3 Unterbezirke:
  - Supraglottis
  - Glottis
  - Subglottis

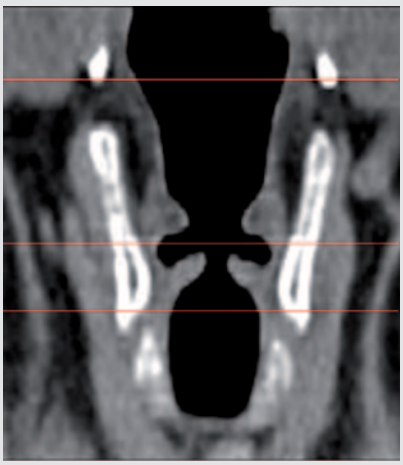


Abb. 5.9 CT – Anatomie Larynx

- Meist Plattenepithelkarzinom
- Lymphatische Metastasierung Glottistumor << supraglottischer Tumor
- Ausbreitung: präepiglottischer Fettraum, Zungengrund (Wachstum häufig submukös); paraglottischer Fettraum; Infiltration der Gegenseite über vordere Kommissur
- Glottischer Tumor früh symptomatisch, gute Prognose
- CT > MRT bei Patienten mit Schluck- bzw. Atembeschwerden
- MRT ≥ CT bei kleinen Tumoren oder früher Knorpelinvasion; aber: Treffsicherheit für Knorpelinvasion mit beiden Modalitäten nur mäßig (72–83 %)

Merkregeln: Speicheldrüsen

- Je kleiner die Drüse, desto häufiger maligner Tumor
- solider Tumor: ↓ SI in T1-Wichtung
- Malignom: unscharf begrenzt
- Malignom: Infiltration tiefer Kompartimente
- Malignom: ↓ SI in T2-Wichtung (Ausnahme Warthin-Tumor)

Merkregeln: Lymphknoten, Malignitätszeichen

- Lymphknoten > 10–15 mm
- Gruppierung
- Kapseldurchbruch (Reduktion 5-Jahres-Überlebensrate um 50 %)
- Zentrale Hypodensität/↑ SI in T2-Wichtung
- L/T-Quotient < 2

Merkregeln: postradiogene Veränderungen vs. Rezidiv, postradiogene Veränderungen

- Ödem der Subkutis
- Ödem der Mukosa (Glottis, Epiglottis > Pharynxwand)
- Volumenreduktion der Speicheldrüsen
- Fibrose im Tumorbett
- Umwandlung des blutbildenden Knochenmarks in Fettmark

Merkregeln: postradiogene Veränderungen vs. Rezidiv, Rezidiv

- Infiltrative Raumforderung
- Obliteration von Fetträumen
- Knochen- bzw. Knorpeldestruktion
- Kontrastmittel-Enhancement (inhomogen > homogen)
- Hyperintensität in T2-Wichtung, Iso- bzw. Hypointensität in T1-Wichtung, Kontrastmittel-Enhancement in T1-Wichtung, Sequenzen

5.4 Tumoren der Thoraxorgane

W. Bautz, M. Lell, P. Lukas

Von der Vielzahl diagnostischer Methoden der Thoraxorgane wie Röntgenübersichtsaufnahmen, Durchleuchtung, Verwischungstomographie, Computertomographie, Angiographie, Bronchographie, Sonographie, Szintigraphie und PET sind heutzutage nur noch folgende Methoden relevant:

- die Röntgenübersichtsaufnahme,
- die Computertomographie und
- das PET / PET-CT.

Die Magnetresonanztomographie gewinnt durch »schnelle« Sequenzen zunehmend an Bedeutung und hat ihre gesicherte Indikation bei der Beurteilung einer Plexusinfiltration beim Pancoast-Tumor.

Die Diagnose ist mittels bronchoskopischer oder perkutaner Stanzbiopsie zu sichern.

Bei manifestem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom werden entsprechend der aktuellen S3 Leitlinie folgende bildgebenden Verfahren gefordert:

- ein CT des Thorax und Oberbauch (inkl. Leber und Nebennieren)
- ein PET-CT (Stadium IB-IIIB bei kurativer Behandlungsintention)
- ein MRT des Schädels (Stadium IB-IIIB bei kurativer Behandlungsintention)
- ein CT des Schädels ist nur bei Kontraindikation zur MRT empfohlen

Tab. 5.2 Differenzialdiagnose

Maligne Rundherde	Benigne bzw. semimaligne Rundherde	Endzündliche Rundherde	Gefäßprozesse	Erworben/Angeboren
Bronchialkarzinome	Harmatochondrome	Tuberkulome, Lues	a. v. Malformation	Bronchogene Zyste
Metastasen	Bronchusadenome	Pneumonien	Varixknoten	Lungensequester
Sarkome	Neurofibrome	Abszesse	Pseudoaneurysma	Bronchialatresie
Maligne Lymphome	Fibrome	Rundatelektase		
	Lipome	Aspergillome		
	Osteome	Echinokokkus		
	Intrapulmonale Lymphknoten	Entzündliche Pseudotumore		

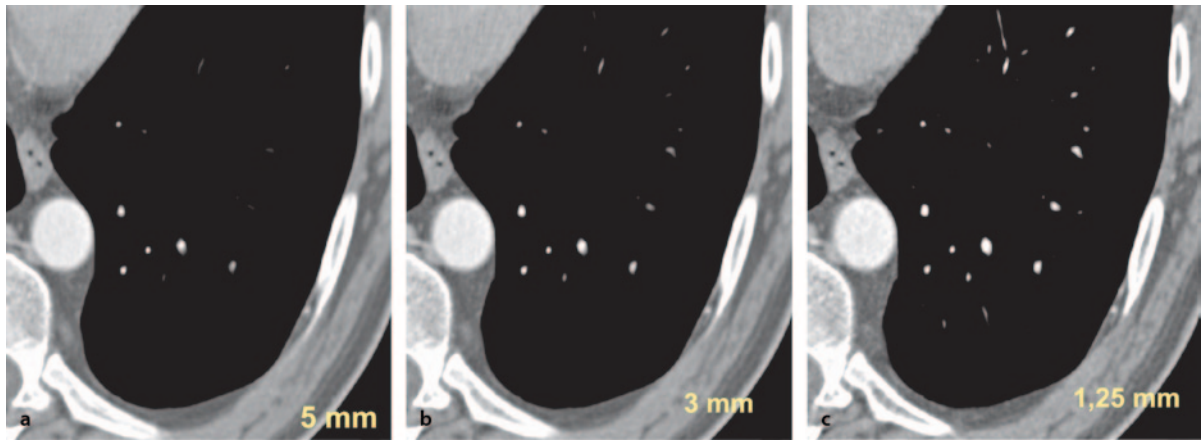


Abb. 5.10 **a–c.** Auflösungsvermögen der CT in Abhängigkeit von der Schichtdicke am Beispiel der Lungengefäße

- eine Knochen-Szintigraphie ggf. ergänzt mit CT/MRT nur bei Kontraindikation zur PET-CT

Merkregeln: Röntgenübersichtsaufnahme, Befundungssystematik

- Fremdkörper
- Weichteile
- Thoraxskelett
- Zwerchfell
- Herz
- Mediastinum
- Lungenhili
- Lunge

Röntgenfilmaufnahme	=	Negativ
Weiß	=	Verschattung
Schwarz	=	Aufhellung

Differenzialdiagnostische Probleme (Tab. 5.2) stellen v. a. der solitäre Rundherd und die Unterscheidung zwischen Tumor und Atelektase oder entzündlichen Begleitreaktionen dar. Fragen, die prätherapeutisch durch die Bildgebung beantwortet sein sollten, beziehen sich auf

- Einbruch in das Tracheobronchialsystem,
- Einbruch in die Thoraxwand,
  - Rippen- / Knochendestruktion,
  - Tumorkontaktzone > 3 cm, Tumordurchmesser > 0,9 cm
  - stumpfer Winkel zwischen Tumor und Brustwand,
- Pancoast-Tumor,
- Einbruch in mediastinale Pleura, Perikard, Zwerchfell und
- Einbruch in Mediastinum, Herz und große Gefäße.

Das Auflösungsvermögen der CT korreliert streng mit der Schichtdicke, deshalb sollte diese immer kleiner oder gleich 5 mm betragen (Abb. 5.10).

Tab. 5.3 CT-Follow-up-Untersuchungen bei unklaren Rundherden:

Größe	Patient mit niedrigem Risiko	Patient mit hohem Risiko
≤ 4 mm	Keine Kontrolle	Kontrolle in 12 Monaten; falls konstant keine weitere Kontrolle
4–6 mm	Kontrolle in 12 Monaten; falls konstant keine weitere Kontrolle	Kontrolle in 6–12 Monaten, dann 18-24 Monaten falls konstant
6–8 mm	Kontrolle in 6–12 Monaten, dann 18–24 Monaten falls konstant	Kontrolle in 3–6 Monaten, dann 9–12 und 24 Monate falls konstant
> 8 mm	Kontrolle nach 3, 9, 24 Monaten, dynamische KM-CT, PET, und/oder Biopsie,	Kontrolle nach 3, 9, 24 Monaten, dynamische KM-CT, PET, und/oder Biopsie,

Protokollvorschlag:

- 0,5–1 mm Schichtdicke bei modernen MSCT-Geräten; interaktive MPR / thin-MIP zur Befundung
- 120 kV; 100–150 mAs
- 80–100 ml Kontrastmittel i.v.
- Bildrekonstruktion im Weichteil- und Lungenkernel
- Bilddokumentation: 5 mm axial im Mediastinal- und Lungenfenster

Merkregeln: Lungenrundherde

Größe (mm)	Nachweis im CT (Sensitivität)	Maligne
> 10	100 %	50 %
< 10	95–100 %	5 %

Merkregeln: Röntgenologische Malignitätskriterien, Thoraxdiagnostik

Größe	Je größer der Herd, desto größer die Wahrscheinlichkeit der Malignität; Herde > 30 mm sind in > 93% maligne
Form/Begrenzung	Unscharf, Ausläufer, Nabel, Spikuliert (corona radiata)
Binnenstruktur	Homogen - inhomogen
Höhlenbildung	Zentral, unregelmäßig, dickwandig
CT-Dichte	20–60 HU
Verkalkungen	Selten
Lokalisation	Häufig Lungenoberlappen
Wachstumstendenz	Tumorverdoppelungszeit < 1 Jahr

CT-Follow-up Untersuchungen bei unklaren Rundherden Empfehlungen der Fleischner-Gesellschaft (MacMahon et al, 2005 *Radiology*, 237, 395-400) (Tab. 5.3)

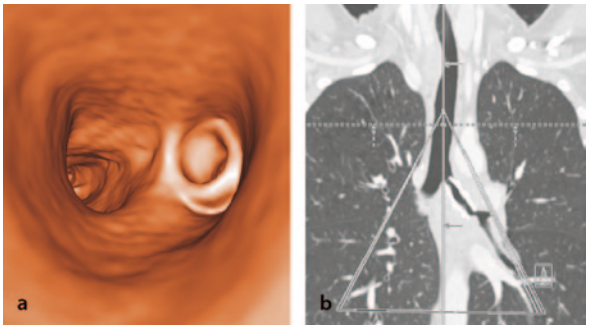


Abb. 5.11 **a, b.** Virtuelle Endoskopie

Eine für die Radiotherapie möglicherweise nützliche Entwicklung in der computertomographischen Technik stellt die virtuelle Bronchoskopie dar, die wichtige Informationen für eine eventuelle Brachytherapie geben kann. Deren Stellenwert muss aber noch evaluiert werden (Abb. 5.11).

5.5 Mammakarzinom

T. Frede, P. Lukas

Die Diagnostik des Mammakarzinoms hat sich im Laufe der letzten Jahre deutlich verändert. Heute gehört zur Mammographie, die spätestens ab dem 40. Lebensjahr einmal jährlich durchgeführt werden sollte, in jedem Fall auch die Sonographie.

Bei Hochrisikopatientinnen sollte 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten Blutsverwandten, die am Mammakarzinom erkrankt ist, die jährliche Überwachung durch Mammographie und Sonographie beginnen. Eine MR-tomographische Zusatzuntersuchung kann insbesondere bei radiologisch und sonographisch dichten Brüsten wertvolle ergänzende Informationen liefern. Dies gilt ebenfalls für die Differenzialdiagnose Narbe oder Rezidiv nach brusterhaltender Operation. Bei suspekten

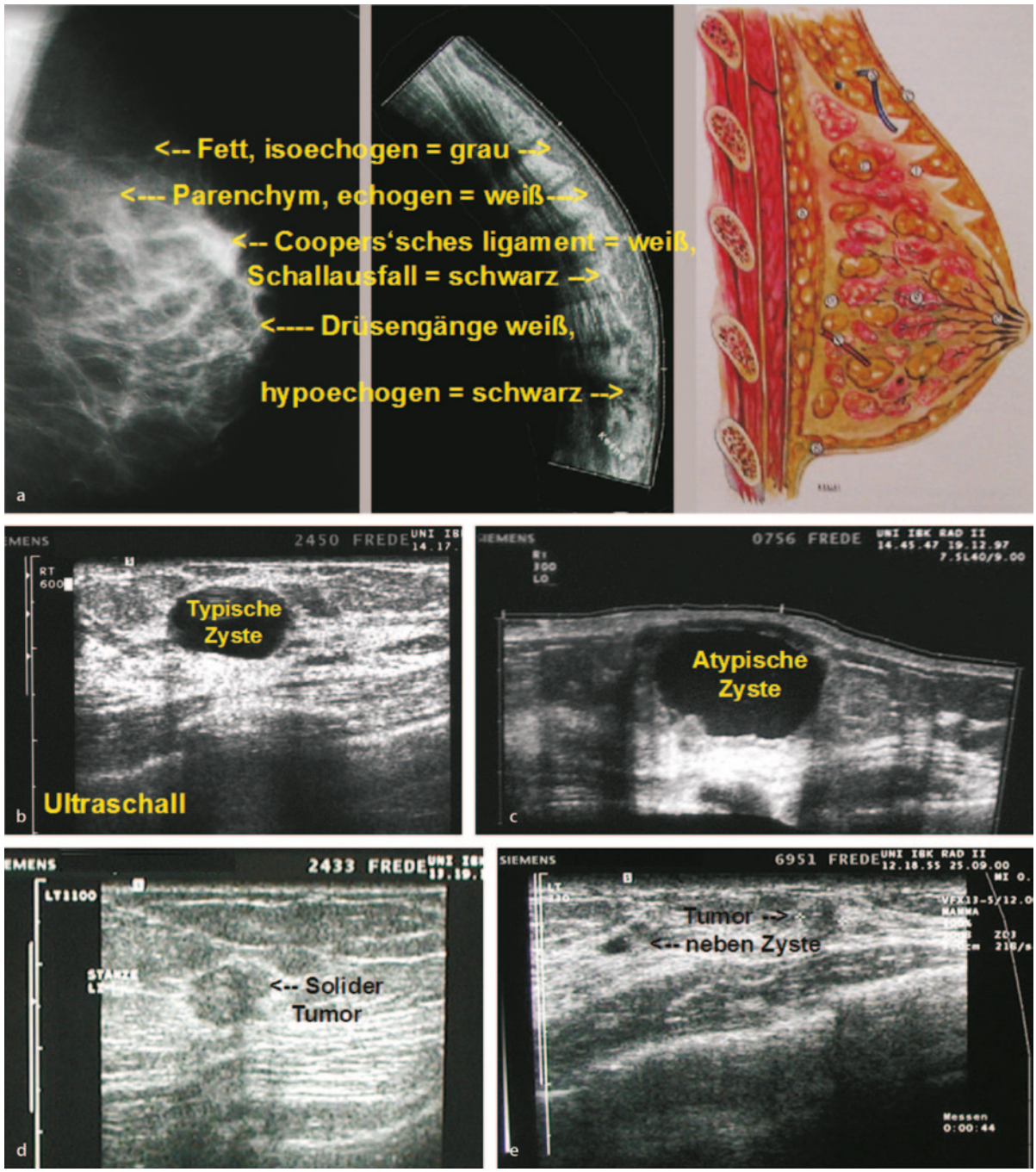


Abb. 5.12 **a–e.** Darstellung der Strukturen der Brust in Mammographie und Ultraschall

oder unklaren Befunden ist die Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie indiziert. Bei manifestem Mammakarzinom kann eine PET-Untersuchung einen wichtigen Beitrag zur Ausbreitungsdiagnostik liefern.

Sollte eine PET-Untersuchung nicht vorliegen, so gehören Thoraxröntgenbild in 2 Ebenen, Lebersonographie und Skelettszintigraphie zu den notwendigen Ausgangsuntersuchungen (Abb. 5.12).

Die Mammographie unterliegt heutzutage strengen Qualitätskriterien, ihre Auswertung obliegt erfahrenen Untersuchern, oft wird eine Zweitmeinung eingeholt.

Für den Radioonkologen wichtig ist die genaue Definition der 3-D-Lokalisation des Tumors bzw. des Tumorbetts (z. B. durch intraoperativ eingebrachte röntgendichte Marker), wenn eine Boost-

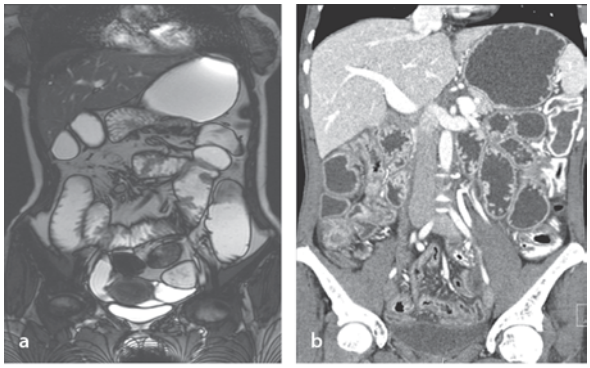


Abb. 5.13 **a, b.** Vergleich zwischen MRT und CT in der Diagnostik des Gastrointestinaltrakts, koronare Schnitte bzw. Rekonstruktionen durch das Abdomen mit MRT **a** und CT **b**

Bestrahlung vorgenommen werden soll. Im Fall einer Verschiebeplastik oder anderer rekonstruktiver Methoden ist dies nicht möglich, hier muss ggf. eine großräumige Dosiserhöhung in Kauf genommen werden.

5.6 Tumoren des Gastrointestinaltrakts

A. Nömayr, M. Lell, P. Lukas

In der Diagnostik der Magen-Darm-Erkrankungen haben sich die Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik in Form von Multislice-CT und schneller MR-Bildgebung besonders bemerkbar gemacht.

Konventionelle Methoden wie die Röntgen-Magen-Brei-Passage oder der Colon-Doppelkontrast werden heutzutage so gut wie nicht mehr angewendet und wurden durch die Endoskopie ersetzt.

Der Kontrastmittelschluck ist von zentraler Bedeutung in der Diagnostik funktioneller Schluckstörungen,. Zur Ausbreitungsdiagnostik wird das CT-Thorax-Abdomen als ausreichend angesehen. Eine Skelettszintigraphie ist bei klinischem Verdacht auf ossäre Filialisierung indiziert.

CT und MRT sind nach entsprechender Patientenvorbereitung hervorragend in der Lage Dünn- und Dickdarmpathologien zu beurteilen (Abb. 5.13).

Beim Rektumkarzinom ist die hochauflösende MRT die Methode der Wahl und hat gegenüber dem endorektalen Ultraschall den Vorteil der besseren Tiefenpenetration und der Anwendbarkeit bei hochgradig stenosierenden Tumoren.

Zur Beurteilung eines Therapieansprechens nach neoadjuvanter Therapie scheint nach bisherigen Studienergebnissen die PET-Untersuchung überlegen zu sein.

- **Merkregeln: Multislice-CT und schnelle MRT**
  - **Hohe Ortsauflösung xyz**
    - Detektion z. B. von Leberherden verbessert
    - hochauflösende multiplanare Bildgebung (an Pathologie und Anatomie angepasst)
  - **Kurze Scanzeiten**
    - Messung ganzer Organe oder anatomischer Regionen in einer Kontrastmittelphase (z. B. CTA/MRA)
  - Messung großer Volumina

- **Merkregeln: Diagnostik Ösophaguskarzinom (Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002,** Abb. 5.14)
  - Obligat:
    - Kontrastmittelschluck
    - Ösophagoskopie
    - Thoraxröntgenbild
    - CT-Thorax/Abdomen
  - Fakultativ:
    - Endosonographie
    - Bronchoskopie
  - Nachsorge:
    - Wert nicht belegt

- **Merkregeln: Diagnostik Magenkarzinom (Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002)**
  - Obligat:
    - Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
    - Thoraxröntgenbild
    - Sonographie Abdomen
  - Fakultativ:
    - Röntgendoppelkontrastuntersuchung
    - Endosonographie
    - CT
  - Nachsorge:
    - Wert nicht belegt

- **Merkregeln: Diagnostik Pankreaskarzinom (Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002;** Abb. 5.15)
  - Obligat:
    - Sonographie Abdomen
    - CT-Abdomen
    - Thoraxröntgenbild
  - Fakultativ:
    - ERCP (Ausnahme: Ampullenkarzinom)
    - MRT/MRCP
    - Gastro-Duodenoskopie
    - Endosonographie
    - Laparoskopie

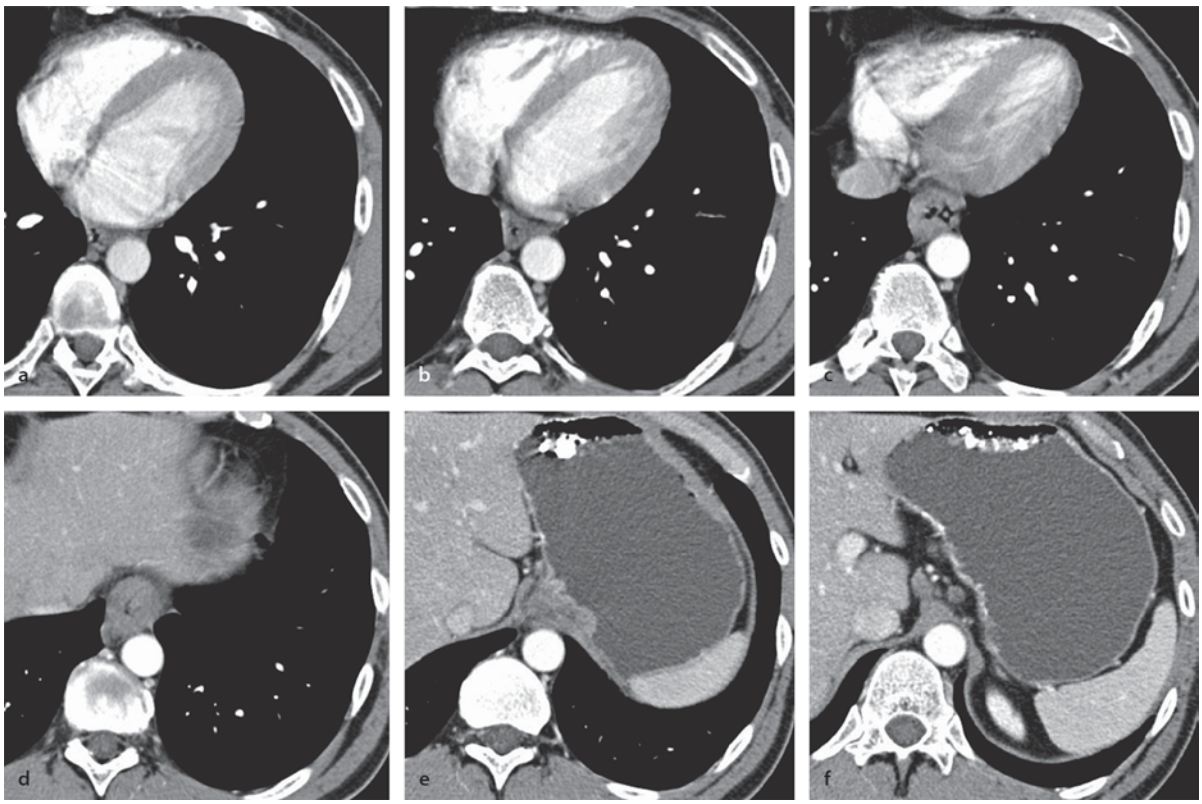


Abb. 5.14 **a–f.** Distales Ösophaguskarzinom im CT

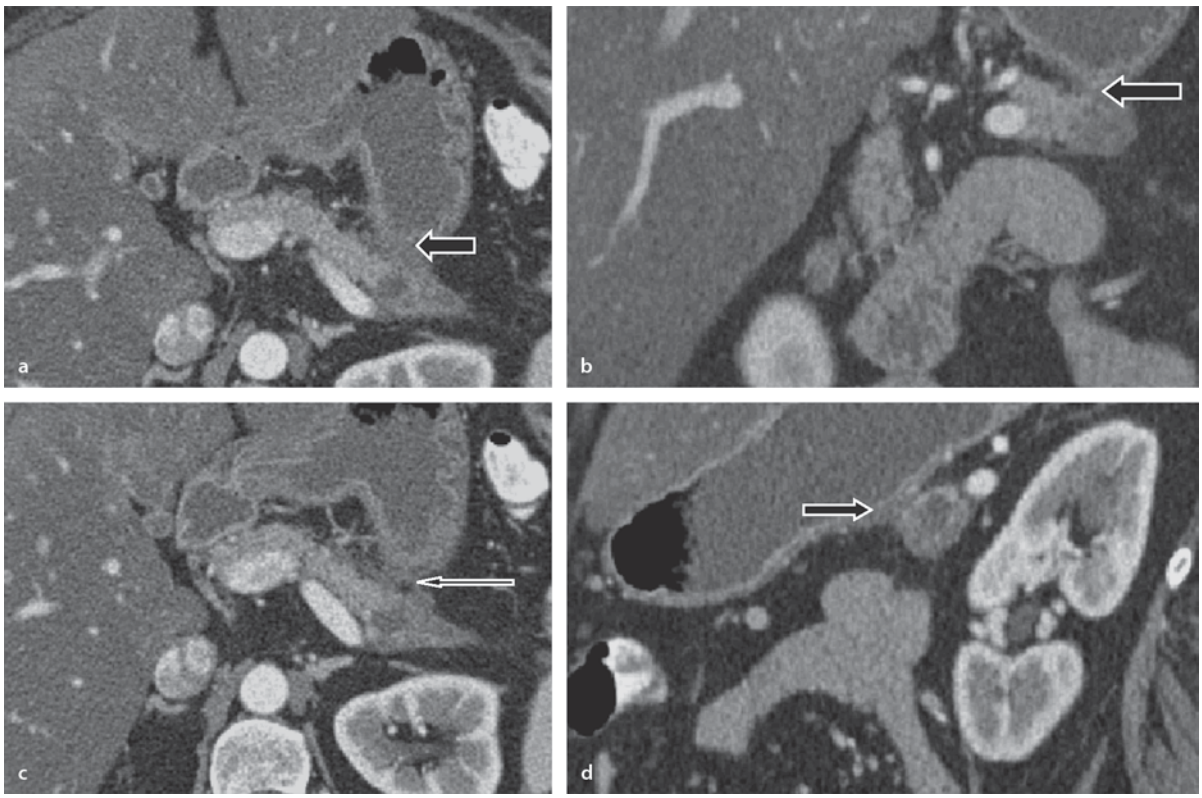


Abb. 5.15 **a–d.** Pankreaskarzinom mit Mageninfiltration

Tab. 5.4 CT-Untersuchung	
Kontrastmittelmenge (ml)	120–150
NaCl-Bolus (ml)	30–50
Iodgehalt (mg/dl)	300/370/400
Kontrastmittelfluss (ml/s)	3,0–5,0
Start-delay (Bolustriggerung, Testbolus) (s)	–30–40 (arteriell), –70 (portalvenös)

- Nachsorge:
  - Wert nicht belegt

5.7 Tumoren der Leber

M. Lell, A. Nömayr, P. Lukas

Primäre Lebertumoren sind selten eine Indikation zur Radiotherapie, oft jedoch ist eine Entscheidung über die Dignität eines Prozesses in der Leber bei einem vorliegenden Primärtumor an anderer Lokalisation notwendig. Deshalb seien im Folgenden nur zielführende Untersuchungstechniken und -methoden aufgeführt, die eine Gewebsdifferenzierung erleichtern.

Die primäre Untersuchungsmethode ist natürlich nach wie vor die Sonographie des Abdomens. Bei therapeutischen Konsequenzen ist jedoch eine Computertomographie zur Objektivierung sinnvoll und nach den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002 bei Diskrepanzen in oben genannten Untersuchungen nachfolgend eine MRT. Bei unklaren Befunden wird eine Leberstanzbiopsie, in Einzelfällen auch eine Laparoskopie, oder eine PET-Untersuchung (Abb. 5.16) notwendig werden.

Die unterschiedliche Perfusion von herdförmigen Leberläsionen gegenüber umgebendem Lebergewebe erlaubt oft die differenzialdiagnostische Eingrenzung.

Tipp

Deshalb ist eine Kontrastmitteluntersuchung in unterschiedlichen Anflutungsphasen notwendig.

Die zu bevorzugende Untersuchungsmodalität ist die MRT. Sie weist gegenüber der MSCT (Multislice-CT) der Vorteil der höheren Sensitivität und Spezifität auf. Primäre Schichtorientierung ist axial, eine Sequenz sollte jedoch auch koronar durchgeführt werden (z. B. SS-TSE, T1w 3D GRE FS nach KM). Empfohlene Sequenztypen für eine Leber-MRT sind:

- -T2w (Single Shot)TSE/FSE (getriggerd oder atemangehalten),
- -EPI-DWI,
- -T1w GRE in/opposed phase,
- -T1w 3D GRE FS (nativ, arteriell, pv; bei Verwendung von Primovist 20–40 min p .i.)

Alternativ kann auch eine mehrphasige CT durchgeführt werden (Tab. 5.4). Dabei hat die MSCT gegenüber der Einzeilen-CT deutliche Vorteile bzgl.

- eines verbesserten Nachweises kleiner Läsionen,
- einer Minimierung von Partialvolumeneffekten,
- einer verbesserten Segmentzuordnung der Läsionen, damit einer verbesserten Klassifizierung und
- der Tumorvolumetrie.

5.8 Tumoren des kleinen Beckens

T. R. Trieb, P. Lukas

Unter den Tumoren des kleinen Beckens werden einerseits die gynäkologischen Tumoren und andererseits das Rektum- und das Analkarzinom zusammengefasst.

Als sensitivste Untersuchungsmethode hat sich in den letzten Jahren eindeutig die MRT etabliert, beim Rektumkarzinom ist sie Goldstandard zur Beurteilung der Notwendigkeit einer neoadjuvanten Langzeit-Radio-Chemo-Therapie. Die Kenntnis folgender anatomischer Strukturen ist essenziell:

- **Muskuloskelettale Morphologie**
  - Knöchernes Becken
  - Muskeln (M. iliopsoas, M. obturatorius internus, M. piriformis, Beckenboden)
  - Beckenboden
    - M. levator ani
    - M. levator prostatae bzw. vaginae
    - M. puborectalis
    - M. pubo- bzw. iliococcygeus
  - Mm. coccygei

- **Faszien, Ligamente, peritoneale Umschlagfalten**
  - Fascia parietalis bzw. visceralis (sakrogenitale Ligamente, präsakrale Faszie)
  - Intraperitoneale Recessus
    - Spatium rectovesicale (Denonvillier-Faszie)
    - Recessus vesicouterinus und rectouterinus (rektovaginales Septum)

- **Ureter**
  - Retroperitoneal, Eintritt ins kleine Becken in Höhe der Iliakalbifurkation
  - Ventral der Aa. iliacales, anteromedial des M. levator ani

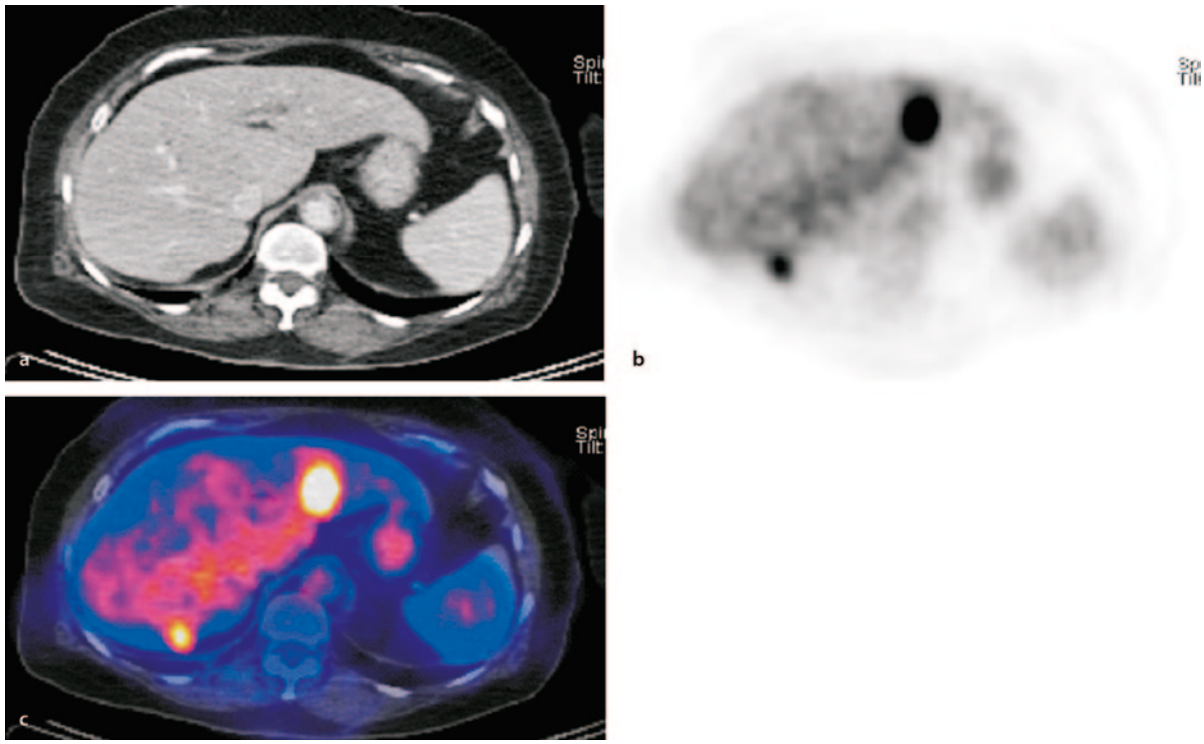


Abb. 5.16 **a–c.** CT-PET-Fusion bei Metastasen eines kolorektalen Karzinoms

Tab. 5.5 MRT-Kontrastmittel, Leber

Extrazellulärmarker	Gd-DTPA (Magnevist)
	Gd-DO3A-Butrol (Gadovist)
	Gd-DOTA (Dotarem)
	Gd-HP-DO3A (Prohance),
	Gd-DTPA-BMA (Omniscan)
Hepatobiliäre Kontrastmittel	Gd-BOPTA (Multihance)
	Gd-EOB-DTPA (Primovist)
RES-spezifische Kontrastmittel	SPIO (Endorem)

- Posterolateral des Ductus deferens, tritt kranial der Samenbläschen in die Harnblase ein
- Medial der A. uterina, im Ligamentum latum, im Parametrium (lateral der Zervix), lateral der Fornices vaginae

Urethra

- Präprostatische Urethra
- Prostatische Urethra
- Membranöse Urethra
- Spongiöse Urethra

Prostata

- Glandula prostatica
  - Zentrale Zone (25 %; invertierter Kegel)
  - Transitionale Zone (5 %; 24 % der Karzinome entstehen hier)
  - Periphere Zone (70 %; Karzinome entstehen zu 70 % hier)
- Nichtglanduläres Gewebe (Kapsel, ventrales fibromuskuläres Stroma, Urethra)

Samenbläschen

- Kranialer Abschnitt im Spatium rectovesicale
- Distaler Anteil kaudal der peritonealen Umschlagfalte → Denonvillier-Faszie
- NB: Fettschicht zwischen Samenblasen und Harnblase

Vagina, Anatomische Relationen

Oberes Drittel	Douglas
Mittleres Drittel	Ampulla recti
Unteres Drittel	Perineum/Analkanal

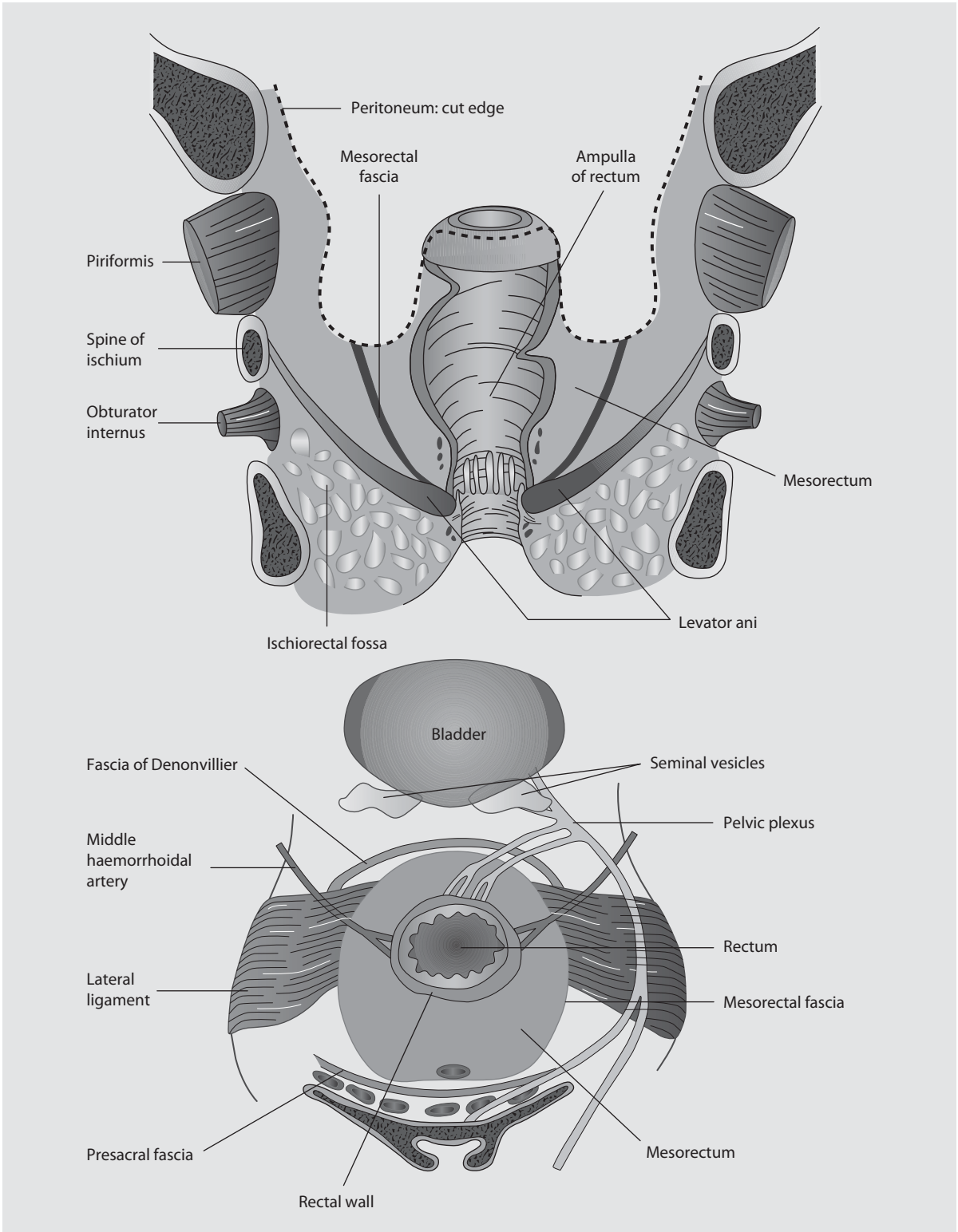


Abb. 5.17 **a, b.** Anatomie des Rektums

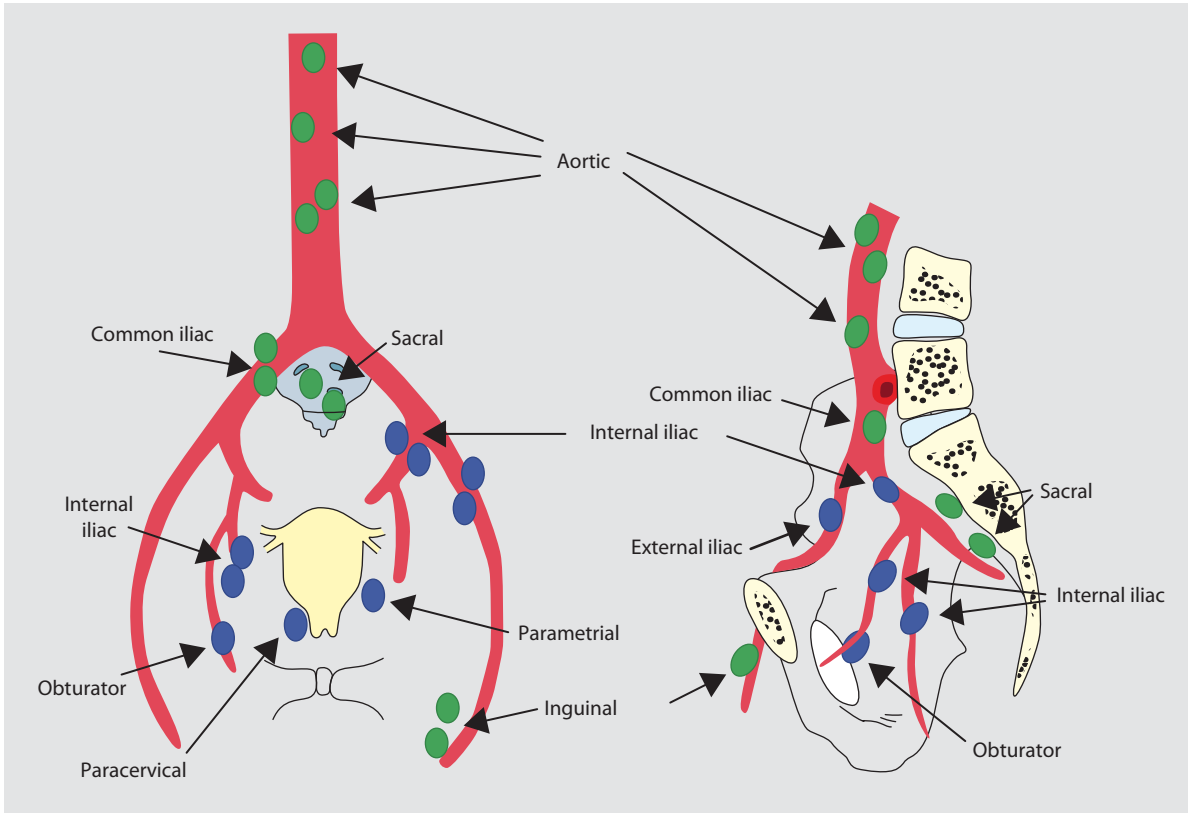


Abb. 5.18 Lymphabflusswege des Beckens

- **Uterus, Anatomische Unterteilung**
  - Fundus
  - Korpus
  - Isthmus
  - Endometrium – Transitionalzone – Myometrium

- **Zervix**
  - Innere Zone (fibröses Stroma)
  - Äußere Zone (glatte Muskulatur)

- **Parametrien**
  - Parametrium
  - Parazervix
  - Parakolpos

- **Rektum (Abb. 5.17)**
  - Kein Mesenterium
  - Oberes Drittel → Peritonealüberzug über anteriore und laterale Oberfläche
  - Mittleres Drittel → Peritonealüberzug über anteriore Oberfläche
  - Unteres Drittel → kein Peritonealüberzug

- **Mesorektum**
  - Mesorektale Faszie: Pars visceralis der perirektalen Faszie
  - Mesorektum: Rektum und Gewebe, das von der mesorektalen Faszie umgeben ist

- **Analkanal**
  - Oberer Anteil: **Drüsengewebe**
    - A. rectalis superior
    - V. rectalis superior (→ V. portae); Lymphabfluss: Iliaca-interna-Lymphknoten
  - Linea dentata
  - Unterer Anteil: **Plattenepithel**
    - A. rectalis inferior
    - V. rectalis inferior (systemischer Abfluss); Lymphabfluss: oberflächliche Leistenlymphknoten

- **Lymphknoten der Leiste (Abb. 5.18)**
  - Oberflächlich (Anus, perianale Region, Vagina (unterhalb des Hymen, Fundus uteri)
  - Tief (medial der V. femoralis; von oberflächlichen Leistenlymphknoten, Klitoris bzw. Glans penis)

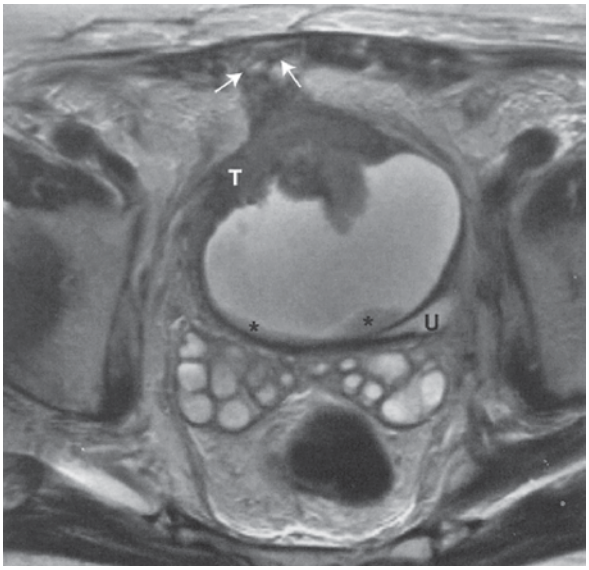


Abb. 5.19 Harnblasenkarzinom T4 in der MR-Bildgebung

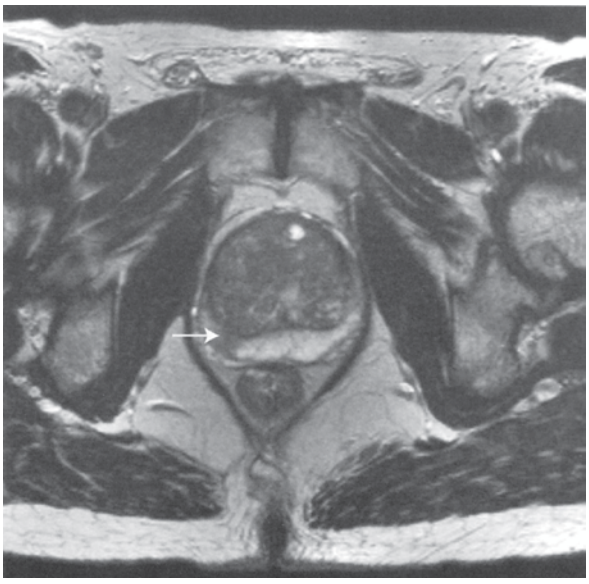


Abb. 5.20 Prostatakarzinom im MR-Bild in der peripheren Zone rechts (Pfeil)

- **Iliakale Lymphknoten**
  - Iliaca-externa-Lymphknoten (Harnblase, Prostata, Zervix, obere Vagina)
  - Iliaca-interna-Lymphknoten (Rektum, Analkanal, Harnblase, unterer Ureter, Corpus und Cervix uteri, obere Vagina, Samenblasen, Prostata)
  - Iliaca-communis-Lymphknoten

- **Obturatorlymphknoten**
  - Proximale (chirurgische) Lymphknoten (neben Vasa obturatoria; von Iliaca-interna-Lymphknoten)
  - Distale (anatomische) Obturatorlymphknoten (im Canalis obturatorius; Teil der Iliaca-interna-Lymphknoten)

Für die Organuntersuchungen mittels MRT gelten folgende Merkregeln:

- **Harnblase**
  - < 5 mm Wanddicke im gefüllten Zustand
  - T2-Wichtung
  - Mukosa (post Kontrastmittel T1-Wichtung)

- **Harnblasenkarzinom MRI (Abb. 5.19)**
  - Differenzierung zwischen T1 bis T3 a histologisch!
  - Harnblasenfüllung
  - Zystoskopie verursacht entzündliche Veränderungen
  - Differenzialdiagnose Fibrose, Granulationsgewebe, Tumorrezidiv bzw. Tumorrest?

- **Urethra**
  - T2-Wichtung
  - Konzentrisch 4 Lagen:
    - Lumen
    - Epithel
    - Mukosa und Submukosa
    - Quergestreifte Muskulatur

- **Prostata (Abb. 5.20)**
  - T2-Wichtung periphere Zone signalintens
  - T2-Wichtung zentrale Zone hypointens
  - Transitionalzone: 2 schmale, paraurethrale Lobuli entlang des proximalen Abschnitts der Urethra, nicht von zentraler Zone abgrenzbar (nur durch Kenntnis der anatomischen Lage)

- **Prostatakapsel**
  - Etwa 1 mm dicke fibromuskuläre Gewebeschicht um die Prostata (nicht an der anterolateralen Fläche und am Apex)
    - In T2-Wichtung hypointens
    - An periphere Zone angrenzend

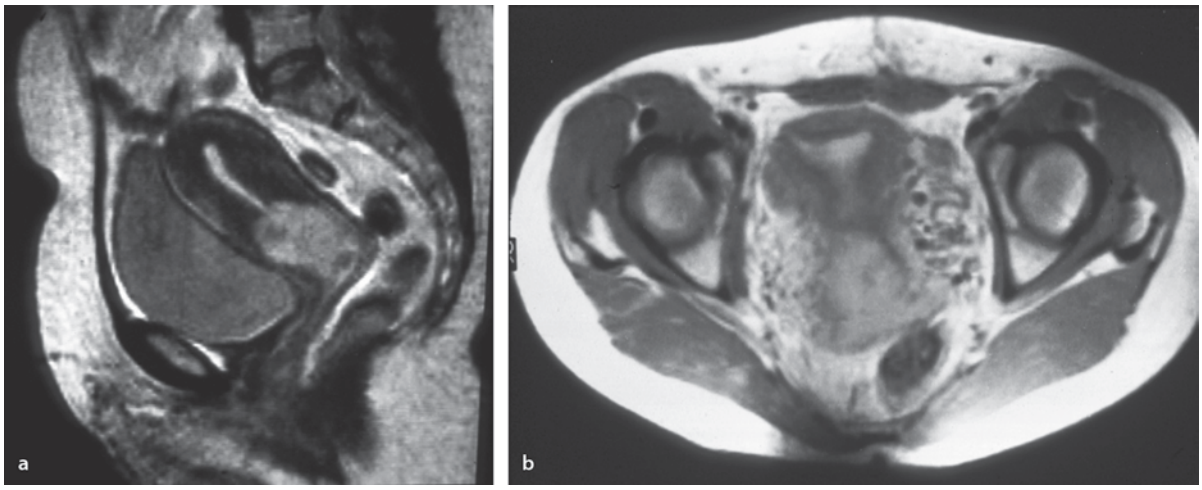


Abb. 5.21 **a, b.** Zervixkarzinom FIGO IIb im MR-Bild

Zervixkarzinom (Abb. 5.21)

FIGO Ia	MRI: kein Nachweis eines Tumors
FIGO Ib	MRI: Tumor umgeben von hypointensem Stroma (der Tumor eventuell scharf abgrenzbar)
FIGO IIa/IIb	MRI: segmentale Unterbrechung der (hypointensen) Vaginalwand (IIa) MRI: Tumorprotrusion durch den hypointensen Ring des Zervikalstromas (II b)
FIGO IIIa/b	MRI: IIIa wie IIa plus Ausbreitung ins untere Vaginaldrittel MRI: III b Ausbreitung bis zur Beckenwand
FIGO IVa	MRI: Unterbrechung der hypointensen Blasen- bzw. Rektumwand oder segmentale Verdickung des Rektums (nicht Schleimhautödem!)
Pitfalls	Ovula Nabothi
der MRT	Z. n. Biopsie Exophytischer Tumoranteil kann Vaginalinfiltration vortäuschen Demarkation zum unteren Vaginal-Drittel Tumorextension entlang des uterosakralen Ligaments Beckenseitenwandinfiltration Blaseninfiltration: nur wenn Tumorsignal Differenzialdiagnose Tumorinvasion bzw. -adhärenz

Endometriumkarzinom (Abb. 5.22)

FIGO Ia/Ib/Ic	MRI: Unterbrechung der Transitionalzone, äußere Lage des Myometriums ist intakt

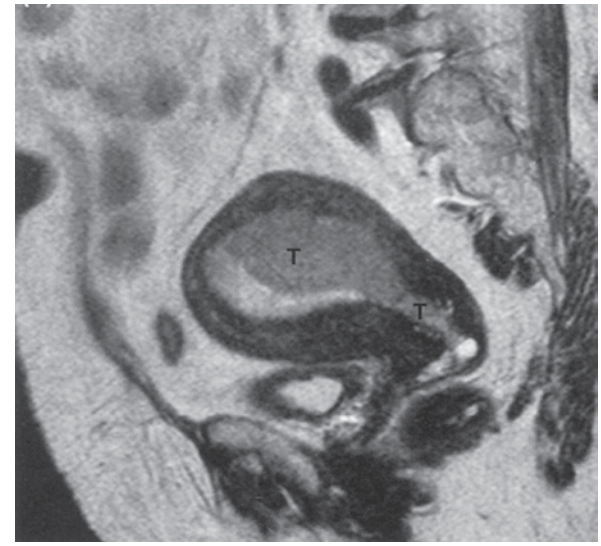


Abb. 5.22 Endometriumkarzinom T2 in der MR-Bildgebung

FIGO IIa/IIb	MRI: Os internum und Endozervikalkanal erweitert; fibröses (hypointenses) Stroma intakt (IIa) bzw. unterbrochen (IIb)
FIGO IIIa/IIIb	MRI: äußeres Myometrium unterbrochen (IIIa); segmentaler Verlust des hypointensen Signals der Vagina (III b)
Bildgebung	Intermediäres Signalverhalten in T2w Integrität Interface Endo- bzw. Myometrium Ia
	Postmenopausal kann die Transitionalzone nicht vorhanden sein
	Transitionalzone in sagittal- und transobliquer Ebene in T2-Wichtung, ggf. T1-Wichtung nach Kontrastmittel

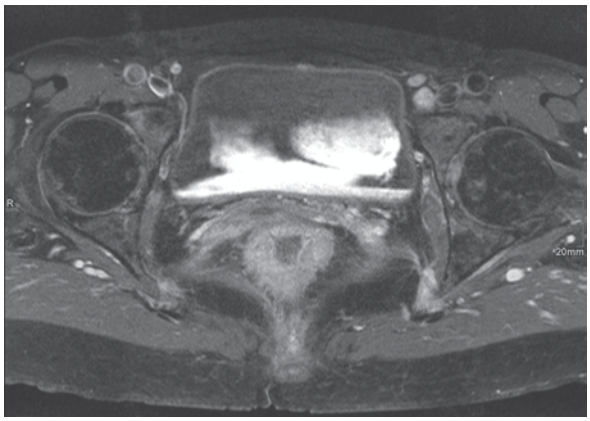


Abb. 5.23 Rektumkarzinom T3 in der MR-Bildgebung

Rektumkarzinom (Abb. 5.23)

T1	Tumor infiltriert Mukosa und Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch Muscularis propria in Subserosa oder in nicht-peritonealisiertes perikolisches bzw. perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert in andere Organe bzw. perforiert das viszerale Peritoneum
Pitfalls in der Bildgebung	Kenntnis der Tumorlokalisation Overstaging: peritumorale Fibrose, Partialvolumeneffekt
	Rezidiv: postoperativ, post-Radiatio: präsakrale Raumforderung, intermediäres Signalverhalten kann Rezidiv vortäuschen (eventuell Biopsie)
	Tumorvorwölbung in Analkanal: achte auf die Muscularis propria des Anus Linitis plastica

Analkarzinom

- CT (Metastasen, Lymphknoten)
- MRI (kraniokaudale Ausdehnung, Rezidiv)

5.9 Tumoren des Weichteilgewebes

W. Judmaier, P. Lukas

Bei den Tumoren des Weichteilgewebes sind v. a. die Sarkome interessant für den Strahlentherapeuten. Auch hier ist die MRT in den letzten Jahren zur Standardmethode bzgl. der primären Tumorausdehnung geworden. Die CT behält ihre Domäne in der Ausbreitungsdiagnostik (Abb. 5.24).

Bei neu aufgetretener, nicht unbedingt schmerzhafter Schwellung im Weichteilbereich gibt es u. a. folgende Differenzialdiagnosen:

- posttraumatisch,
- Ödem,
- Hämatome,
- Entzündung (Abszess, Bursitis, Tendovaginitis, Myositis etc.),
- Fibromatosen,
- Überbein‘-Ganglion,
- rheumatisch,
- Gicht,
- Aneurysmen,
- anatomische Varianten,
- Faszienlücken,
- Xanthome,
- systemische Erkrankung mit Weichteilbeteiligung,
- gutartig: Lipom, Fibrom.

Weichteilsarkome

Histologische Klassifikation entsprechend dem reifen Gewebe	Fett, Muskel, Bindegewebe, Gefäße, Nerven, Synovia
Malignitätsgrad entsprechend dem Wachstum	Invasiv, destruierend, autonom, Rezidiv
Malignitätsgrad entsprechend dem histologischen Bild	Mitosen, Anaplasie, Pleomorphie, Zellreichtum, Nekrosen, Infiltration

Lipom vs. Liposarkom

Lipom	CT	Homogen hypodens, scharfrandig
	MRT	Homogen T1: hell, fat sat: dunkel, keine fokale Kontrastmittelaufnahme
	Im subkutanen Fettgewebe, nicht intramuskulär	
	→ Kein hochdifferenziertes Liposarkom	
Liposarkom	CT	Inhomogen, Dichte > Fett
(entdifferenziert)	MRT	T1 überwiegend dunkel, T2 deutlich hyperintens, z. T. wie inhomogene Zysten (myxoides Liposarkom)
	Deutliche inhomogene Kontrastaufnahme	

Weichteilsarkome des Erwachsenen

- Malignes fibröses Histiozytom (30 %)
- MFH

Maligne Weichteiltumore des Erwachsenen

- Synoviales Karzinom, Synovialom
- Malignes Schwannom, Neurofibrosarkom

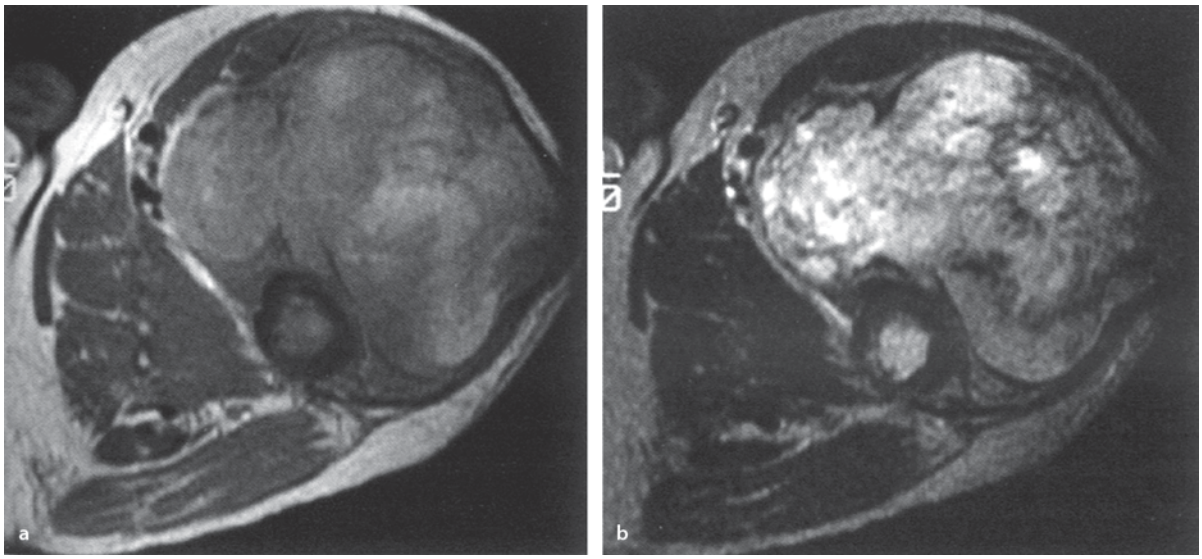


Abb. 5.24 **a, b.** Malignes fibröses Histiozytom in der MR-Bildgebung

- Angio(fibro)sarkom, Kaposi-Sarkom, Melanome, Metastasen, Lymphome etc.

Weichteilsarkome im Kindesalter

	0–15 Jahre (%)	> 15 Jahre (%)
Rhabdomyosarkome	51,5	28,4
pPNET, Ewing-Sarkom	15,7	34
Maligne Schwannome	7,2	10,7
Synovialsarkome	4,1	8,4
Leiomyosarkome	3,2	4,4
Fibrosarkome	3,2	0,3
Andere	15,1	13,8

Weichteilsarkome im Kindesalter, Differenzialdiagnose

Benigne Veränderungen und Tumoren	Kapilläre Hämangiome, Fibromatosen und myofibroblastische Tumoren, Myositis ossificans, proliferative Myositis und Fasciitis
Borderline fibrohistiozytäre Tumoren	Riesenzellfibroblastom, Dermatofibrosarcoma protuberans

Merkregeln Diagnostik

Übersichtsröntgen	Verkalkungen, Knochendestruktionen
CT	Schnittbild, exaktere Abgrenzung, Vaskularisation
MRT	Multiplanar, Weichteilanatomie, Gefäßdarstellung
	Perfusion, Spektroskopie, keine Verkalkungen
	Kein komplettes Staging Lymphknoten
MRI vs. CT	Volumenweise Messung im MRT maximale FOV ~50 cm Progressive Messung im CT
Sonographie	Auflösung abhängig von der Lage (Lymphknotenbeurteilung)
	Duplexsonographie: Vaskularisation, Gefäßverschluss
	Punktionsdurchführung
	Einfach und billig, keine Planungsbilder
Angiographie	Hämangiome, arteriovenöse Malformation
	Therapeutisch
Szintigraphie	Unspezifisch, schlechte Ortsauflösung

Die bildgebende Diagnostik ist häufig unspezifisch. Eine Differenzialdiagnose ist mit ihrer Hilfe oft möglich bei:

- Lipom,
- Zysten,
- Hämangiomen und
- papillärer villonodulärer Synovialitis (PVNS).

Die bildgebende Diagnostik ist außerdem notwendig für

- Lokalisation,
- Biopsieplanung,
- Staging,

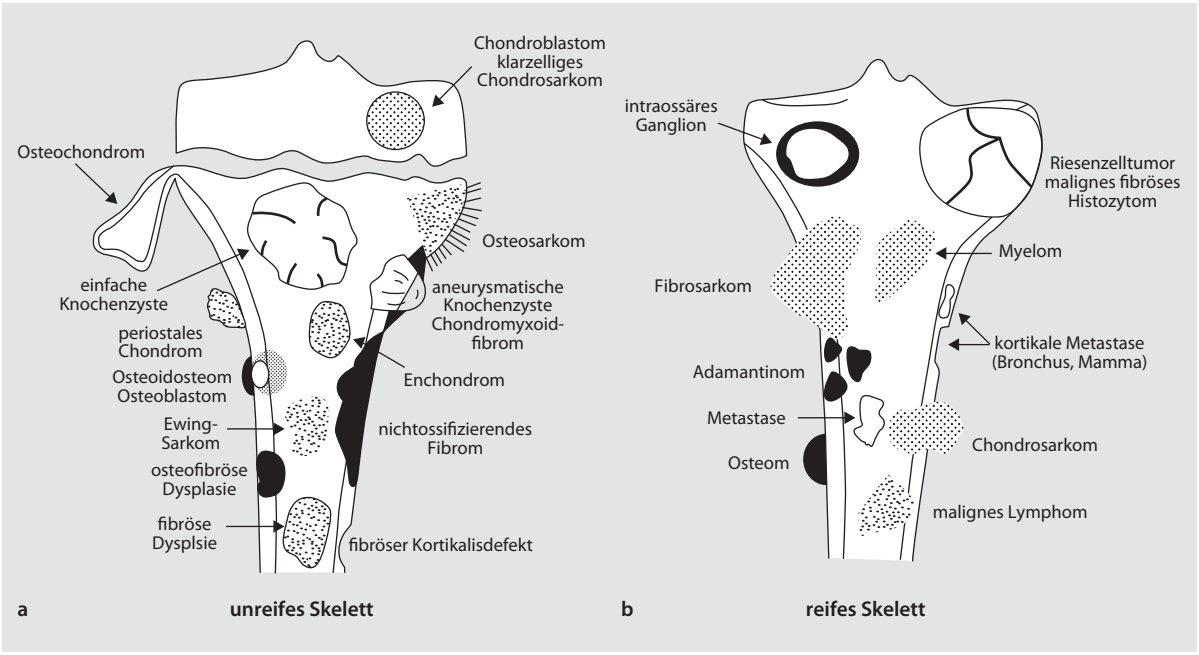


Abb. 5.25 **a** Unreifes und **b** reifes Skelett

- Therapieplanung und
- Therapiekontrolle.

5.10 Knochentumoren

A. Nömayr, P. Lukas

Bei der Diagnostik von Knochentumoren spielt nach wie vor die CT die wichtigste Rolle, wenngleich häufig noch die primäre Diagnose durch die konventionelle Röntgenaufnahme gestellt wird und wertvolle Zusatzinformationen durch MRT und Szintigraphie bzw. PET gewonnen werden können (Abb. 5.25).

Röntgenaufnahmen

Ort der Läsion	Epiphyse, Metaphyse, Diaphyse
Ränder der Läsion	Scharf, unscharf, sklerosiert
Typ der Knochendestruktion	Geographisch, mottenfraßartig, permeativ
Grundsubstanz	Osteoblastisch, knorpelig

Während der Ort der Läsion zusammen mit dem Alter des Patienten weiterführende Schlüsse zulassen, geben Berandung und Typ der Knochenzerstörung Auskunft über die Wachstumsrate des Tumors.

Berandung einer Läsion

- Scharfer Rand mit Sklerose
- Scharfer Rand ohne Sklerose
- Unscharfer Rand
- Je schärfer der Rand, desto geringer die biologische Aktivität (gutartig)

Typ der Knochenzerstörung

- Geographisch
- Mottenfraßartig
- Permeativ, nicht charakteristisch für Knochentumoren
- Osteomyelitis (mottenfraßartig, permeativ)
- Hyperparathyreoidismus (permeativ)

Knochendestruktion nach Lodwick

Typ I A	Geographische Destruktion mit sklerotischem Randsaum	
	Knochenzyste	Benignes fibröses Histiozytom
	Osteom	Nichtossifizierendes Fibrom
	Osteoidosteom	Fibröser Kortikalisdefekt
	Intraossäres	Fibröse Dysplasie
	Ganglion	

	Intraossäres	Chondromyxoidfibrom
	Lipom	
Typ I B	Geographische Destruktion ohne sklerotischen	
	Randsaum	
	Enchondrom	Osteoblastom
	Chondroblastom	M. Paget (Stadium II)
Typ I C	Geographische Destruktion mit unscharfer Begrenzung	
	Riesenzelltumor	Aneurysmatische Knochenzyste
	Plasmozytom	Chordom
Typ II	Mottenfraßartige Knochendestruktion	
	Osteosarkom	Malignes fibröses Histiozytom
	Chondrosarkom	Maligne Lymphome
	Fibrosarkom	Knochenmetastasen
	Osteomyelitis	Eosinophiles Granulom
Typ III	Permeative Knochendestruktion	
	Ewing-Sarkom	

Periostreaktion

- Kontinuierliche Periostreaktion, benigne Läsion
- unterbrochene Periostreaktion, maligne Läsion
- »Sunburst-Muster«, »Bürsten-Muster«, »Spicula-Muster«
- Zwiebelschalenmuster (Lamellen)
- Codman-Dreieck

Typ der Grundsubstanz

- Osteoblastisch – Tumorknochen, watte-/wolkenartige Verdichtungen: Osteosarkom
- chondroblastisch – Verkalkungen
  - getüpfelt
  - flockig
  - Ringe und Bögen (»o«s und »c«s): Enchondrom, Chondroblastom, Chondrosarkom

Die folgenden Merksätze sind an dieser Stelle von Bedeutung:

Tipp

Einfache Knochenzyste, Enchondrom und fibröse Dysplasie können sehr ähnlich aussehen und sind damit schwer auseinander zu halten. Wenn man also an eine dieser Entitäten denkt, sollte man auch an die beiden anderen denken.

Tipp

Bei einer langen Läsion in einem langen Knochen – denke an die fibröse Dysplasie.

Tipp

Riesenzelltumoren findet man fast ausschließlich gelenknah.

Manche Knochen kann man als »epiphysäre Äquivalente« ansehen. Dies sind Patella, Kalkaneus und die meisten Apophysen.

Tipp

Bei osteolytischen Läsionen in diesen Regionen sollte man an die klassischen epiphysären Entitäten wie Chondroblastom, Riesenzelltumor und aneurysmatische Knochenzyste denken.

Tipp

Osteolysen am Sternum sind so lange als maligne anzusehen, bis das Gegenteil bewiesen ist.

Konventionelles Röntgen

Indikationen	1. Diagnostik
	Dignitätsbeurteilung von Knochentumoren
Vorteil	Niedrige Kosten
	Hohe Spezifität
Nachteil	Sensitivität, Ausdehnung
Konkurrenz	Keine

MRT

Indikationen	Tumorausdehnung
	»Skip-lesions«
	Dignitätsbeurteilung von Knochentumoren
Vorteil	Hohe Sensitivität plus Spezifität
Nachteil	Kosten, Zeit
Konkurrenz	CT (Kortikalisunterbrechung!)
	Szintigraphie

Hochauflösende Spiral-CT

Indikationen	Tumorausdehnung Kortikalisunterbrechung Dignitätsbeurteilung von Knochentumoren
Vorteil	Auflösung < 1 mm
Nachteil	Strahlenbelastung
Konkurrenz	MR T
	Szintigraphie

Skelettszintigraphie^{99m}Tc/FDG-PET

Indikationen	Metastasensuche Entzündungsnachweis Dignitätsbeurteilung von Knochentumoren
Vorteil	Hohe Sensitivität Ganzkörperaufnahme Funktionelle Informationen
Nachteil	Geringe Spezifität
Konkurrenz	(MRT)

Literatur

Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR et al. (1989) Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. J Comput Assist Tomogr 13:20–26

Veninga T, Huisman H, van der Maazen RW, et al. (2994) Clinical validation of the normalized mutual information method for registration of CT and MR images in radiotherapy of brain tumors. J Appl Clin Med Phys 5:66–79

Kremser C, Plangger C, Bosecke R et al. (1997) Image registration of MR and CT images using a frameless fiducial marker system. Magn Reson Imaging 15:579–585

Peters AR, Muller SH, de Munck JC et al. (2000) The accuracy of image registration for the brain and the nasopharynx using external anatomical landmarks. Phys Med Biol 45:2403–2416

Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N et al. (2003) Validation of a method for automatic image fusion (BrainLAB System) of CT data and 11C-methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: first clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:1450–1463

Sweeney RA, Bale RJ, Moncayo R et al. (2003) Multimodality Cranial Image Fusion Using External Markers Applied via a Vacuum Mouthpiece and a Case Report. StrahlentherOnkol 179:254–260

Forster GJ, Laumann C, Nickel O et al. (2003) SPET/CT image co-registration in the abdomen with a simple and cost-effective tool. Eur JNucl Med Mol Imaging 30:32–39

Fransson A, Andreo P, Poetter R (2001) Aspects of MR image distortions in radiotherapy treatment planning. StrahlentherOnkol 177:59–73

Grundlagen und Technik der Brachytherapie

P. Fritz, S.L. Roth, R. Pötter, F.W. Hensley, K. Muskalla, K.-J. Weber, M. Wannenmacher, H.-N. Macha, J. Dimopoulos

6.1 Gerätetechnik, Applikationsarten, Radionuklide und Dosisleistungsdefinitionen – 127
6.1.1 Gerätetechnik und Applikationsarten – 127
6.1.2 Radionuklide – 127
6.1.3 Dosisleistungsspektrum – 127
6.1.4 Definitionen der Dosisleistungsbezeichnungen (ICRU Report 38 1985) – 128

6.2 Bestrahlungsplanung der Brachytherapie – 129
6.2.1 Festlegung der Applikatoranordnung – 130
6.2.2 Bestimmung der Bestrahlungszeiten und Dosisverteilung für eine schrittbewegte Quelle – 131
6.2.3 Optimierung der Dosisverteilung – 133
6.2.4 Dosimetrie in der Brachytherapie – 133
6.2.5 Standardisierte Dokumentation und Protokollierung – 134
6.2.6 Strahlenbiologisches Glossar: Dosierung und Fraktionierung der HDR- und LDR-Therapie – 134

6.3 Strahlentherapie des Zervixkarzinoms – 137
6.3.1 Einleitung – 137
6.3.2 Epidemiologie, HPV- Impfung – 137
6.3.3 Intrakavitäre Afterloading-Therapie – 137
6.3.4 Indikation zur Strahlentherapie – 141
6.3.5 Strahlentherapeutische Technik beim Zervixkarzinom – 144
6.3.6 Sondersituationen – 149
6.3.7 Aktuelle und zukünftige Entwicklungen – 151

6.4 Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms – 158
6.4.1 Einleitung – 158

6.5 Endobronchiale Brachytherapie – 162
6.5.1 Einleitung – 162
6.5.2 Die Entwicklung der endobronchialen Brachytherapie – 163
6.5.3 Rekanalisationstechniken mit Soforteffekt bei Tumorverschluss eines Bronchus – 163
6.5.4 Klinische Ergebnisse der endobronchialen Brachytherapie – 163
6.5.5 Komplikationen der endobronchialen Brachytherapie – 165

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_6, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

6.6 Interstitielle Brachytherapie – 166
6.6.1 Definition – 166
6.6.2 Methode – 166
6.6.3 Strahlenbiologie und Dosisleistung – 166
6.6.4 Radionuklide – 167
6.6.5 Indikationen – 167
6.6.6 Ergebnisse am Beispiel großer Serien – 167

Literatur – 169

6.1 Gerätetechnik, Applikationsarten, Radionuklide und Dosisleistungsdefinitionen

P. Fritz, F.W. Hensley

6.1.1 Gerätetechnik und Applikationsarten

Die Brachytherapie nutzt den steilen Dosisabfall in unmittelbarer Nähe des Strahlers aus, um räumlich eng begrenzte Dosisverteilungen zu erzeugen. Auf diese Weise kann in vielen Fällen eine hohe Dosis direkt an das Zielgebiet gebracht werden.

Dabei kann häufig eine geringere Belastung der umliegenden Gewebe als bei einer vergleichbaren Teletherapie erreicht werden, da kein Gewebe entlang eines Strahleneintritts von außen mitbestrahlt werden muss. Je nach Applikationsart unterscheidet man in der Brachytherapie die

- Kontakttherapie, bei der die Strahler nahe an den Tumor gebracht werden. Die klassische Kontakttherapie ist das Auflegen von Strahlenträgern auf Tumoren der Haut (Dermaplatte, Moulagentechnik; Fritz 1996). Auch das Einbringen von Strahlenträgern in natürlich vorhandene Körperhöhlen ist Kontakttherapie, wird aber auch als intrakavitäre oder intraluminale Brachytherapie bezeichnet;
- interstitielle Brachytherapie, die das invasive Einbringen von Strahlenträgern in den Tumor erfordert (»Spickung« mit radioaktiven Nadeln oder Permanentimplantaten: »Seeds«).

Das Problem der Strahlenbelastung des applizierenden Personals bei der manuellen Applikation radioaktiver umschlossener Strahlenträger wurde von Henschke (1984) durch die Positionierung sekundär zu beladender, d. h. zunächst inaktiver Applikatoren entschärft (Nachladeverfahren, »Afterloading«). Die gesamte Brachytherapie mit Ausnahme der Seed-Implantation wird heutzutage sowohl für die intrakavitäre als auch für die interstitielle Brachytherapie mit ferngesteuerten Nachladegeräten durchgeführt. Nach Positionierung eines Applikators und Dokumentation der richtigen Lage am Tumor wird eine Schlauchverbindung mit dem Nachladegerät hergestellt und die Strahlenquelle in den Applikator eingefahren, nachdem das Personal das Behandlungszimmer verlassen hat (Abb. 6.1). Die Strahlenquelle sitzt am Ende eines Ausfahrdrahts und fährt nach einem vorausberechneten Bestrahlungsplan in Schritten von wenigen Millimetern das Zielvolumen ab. Durch Superposition der Standzeiten auf den definierten Positionen im Applikator ergibt sich die Dosisverteilung.

Afterloading-Verfahren mit der schrittbewegten Quelle werden vorzugsweise bei der intrakavitären bzw. intraluminalen Kontakttherapie angewendet. Permanentimplantate mit ^{125}Iod-Seeds oder ^{103}Pd-Seeds in kurativer Intention werden heutzutage nur noch für die primäre strahlentherapeutische Behandlung des »Low-risk-Prostatakarzinoms« angewendet.

6.1.2 Radionuklide

Die Aktivität des Strahlers gibt an, wie viele radioaktive Zerfälle pro Zeit auftreten. Dadurch ist die Strahlenmenge bestimmt, die pro Zeit emittiert wird. Die heutige Maßeinheit der Aktivität heißt Becquerel (1 Bq=1 Zerfall/s). Die früher verwendete Einheit Curie (Ci) entspricht der von 1 g Radium freigesetzten Aktivität von 37-mal 10^9 Zerfällen pro Sekunde. Von der Strahleraktivität ist die Dauer der Behandlung abhängig.

Für die Brachytherapie wird in ferngesteuerten Nachladegeräten vorzugsweise das ^{192}Ir als Strahlenquelle verwendet. Iridium hat mit seiner hohen spezifischen Aktivität von 231,2 TBq/cm^3 (6,25 kCi/cm^3) die Voraussetzung für eine Therapie mit großer Dosisleistung (High-dose-rate- bzw. HDR-Therapie) von 1–4 Gy/min in 2 cm Abstand. ^{192}Ir wird im Reaktor aktiviert und erlaubt wegen der erzielbaren hohen spezifischen Dosisleistung die Konstruktion sehr kleiner Strahler mit Abmessungen von wenigen Millimetern. Die hohe Dosisleistung ermöglicht kurze Bestrahlungszeiten von 5–30 min, sodass ^{192}Ir typischerweise für die HDR-Brachytherapie verwendet wird. Die sehr kleinen Strahlenquellen ermöglichen den Zugang in sehr kleine Körperhöhlen und bis in periphere Gefäße. Für die LDR- oder PDR-Therapie ist Iridium in Form von 0,3 mm dünnen, flexiblen Drähten, Nadeln oder Kapseln erhältlich. Die gegenüber Radium deutlich geringere Energie der γ-Strahlung vereinfacht und verbilligt den baulichen Strahlenschutz. Die Halbwertzeit beträgt 74 Tage. Die Quellen müssen drei- bis viermal im Jahr ausgetauscht werden (Tab. 6.1).

6.1.3 Dosisleistungsspektrum

Die Dosisleistungen in der Strahlentherapie variieren je nach Applikationsform von etwa 0,1 Gy/h bis zu mehreren Gy/min. In Abhängigkeit von der Dosisleistung wird die Strahlenwirkung von unterschiedlichen strahlenbiologischen Mechanismen wie O_2-Effekten, »sublethal damage repair« und Zellzykluseffekten modifiziert, sodass der Faktor »Dosisleistung« stets in Betracht zu ziehen ist (Abb. 6.2).

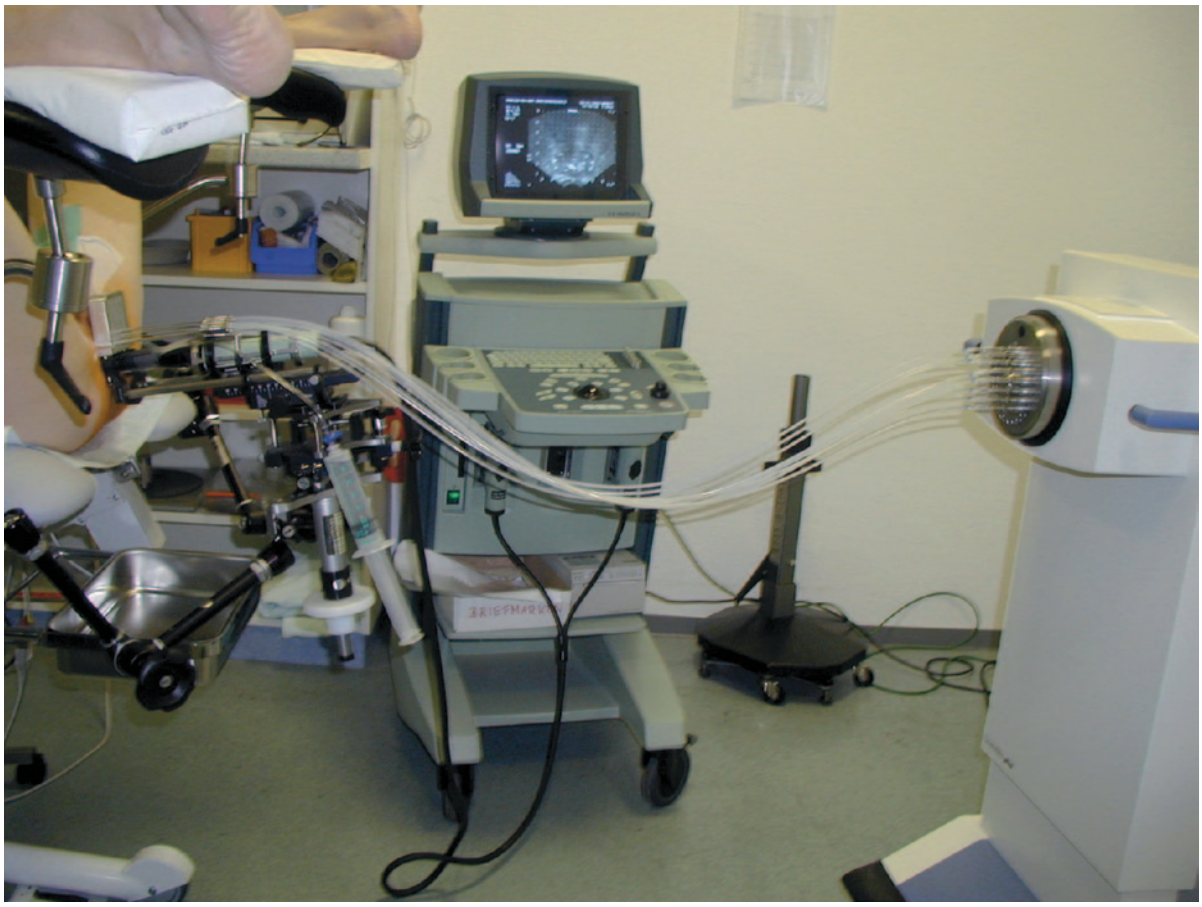


Abb. 6.1 HDR-Prostataspickung. Die über das Template (»Spickmatrix«) in die Prostata eingestochenen Edelstahlhohlnadeln sind über Schlauchverbindungen mit dem Nachladegerät verbunden. Im Hintergrund das Ultraschallgerät zur transrektalen Sonographie

Tab. 6.1 In der Brachytherapie gebräuchliche Nuklide (DIN 6809, Teil 2)

Gammastrahlende Nuklide	Halbwertszeit	Mittlere Photonenenergie (keV)
^{198}Au	2,7 Tage	405
^{103}Pd	17,2 Tage	360
^{125}Iod	59,3 Tage	28,4
^{192}Ir	73,8 Tage	370,7
^{182}Ta	114,4 Tage	558,5
^{60}Co	5,27 Jahre	1253
^{137}Cs	30,0 Jahre	614,1
^{226}Ra	1601 Jahre	737,9

6.1.4 Definitionen der Dosisleistungsbezeichnungen (ICRU Report 38 1985)

0,4 — 2 Gy/h	»continuous low dose rate« (CLDR)	Kontinuierliche Langzeitbestrahlung
> 2–12 Gy/h	»medium dose-rate« (MDR)	Hypofraktionierte Langzeitbestrahlung
> 12 Gy/h	»high dose-rate« (HDR)	Fraktionierte Kurzzeitbestrahlung

Die Pulsed-dose-rate-(PDR-)Brachytherapie ist eine Sonderform der CLDR-Brachytherapie.

Durch eine superfraktionierte HDR-Brachytherapie mit stündlichen Fraktionen von 0,5–1,0 Gy kann theoretisch nach Berechnungen auf der Basis des LQ-Modells (Brenner u. Hall 1991) und bei einigen Zelllinien in vitro bestätigt (Fritz 1996) ein CLDR-äquivalenter Effekt erreicht werden.

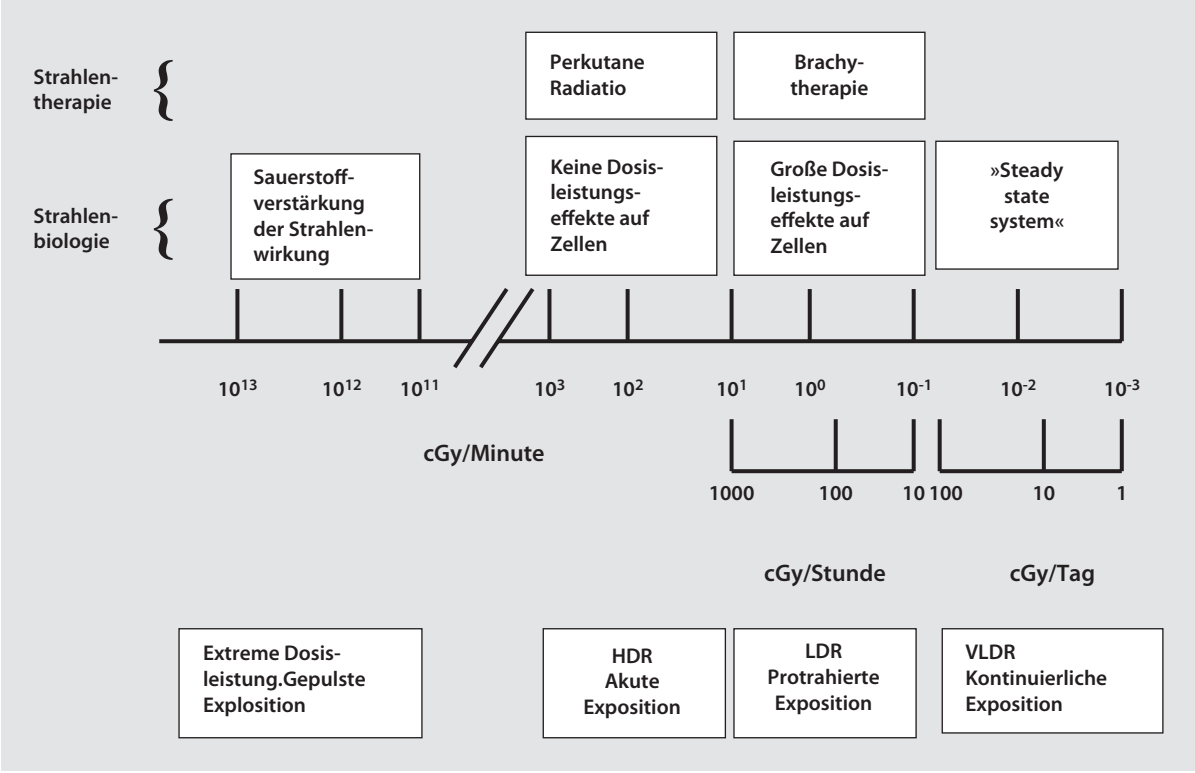


Abb. 6.2 Dosisleistung und strahlenbiologische Effekte. HDR »high dose rate«, LDR »low dose rate«, VLDR »very low dose rate«. (Mod. nach Hall u. Brenner 1991)

Tipp

Die PDR-Brachytherapie vereinigt potenziell den strahlenbiologischen Vorteil der CLDR-Brachytherapie, nämlich die hohe therapeutische Breite, mit den mechanischen Vorteilen der schrittbewegten Quelle zur Optimierung und Formung der Dosisverteilung.

Der klinische Beweis der postulierten CLDR-Äquivalenz steht allerdings noch aus.

6.2 Bestrahlungsplanung der Brachytherapie

F. W. Hensley, P. Fritz

Die Quellen werden direkt in das Gewebe implantiert bzw. in unmittelbaren Kontakt damit gebracht. Damit entstehen direkt am Strahler hohe Dosen (»hot spots«) und somit unvermeidbare Inhomogenitäten der Dosisverteilung.

Das Volumen der überdosierten Bereiche aber auch der gewünschte steile Dosisgradient zum angrenzenden Gewebe hängt stark von der geometrischen Anordnung der Strahler ab. Bereits kleine geometrische Änderungen der Applikation können große Variationen in Gesamtdosis, Dosisverteilung und Dosiswirkung erzeugen. Diese starke Abhängigkeit der Dosisverteilung von Details der Applikationsgeometrie wirkt sich in der gesamten Bestrahlungsplanung aus.

Die Bestrahlungsplanung einer Brachytherapieapplikation erfolgt in 3 Schritten:

- Die Festlegung der geometrischen Anordnung der Applikatoren bzw. der Strahler,
- die Rekonstruktion der Strahlenträger mittels Röntgenverfahren bei vorgegebener Anordnung der Applikation und anschließend
- die Berechnung der relativen Dosisverteilung und die Festlegung der Bestrahlungszeiten.

Bei Permanentimplantaten erfolgt bei vorläufiger vorgegebener Strahlerverteilung die Bestimmung der Aktivität der einzelnen Strahler (Seeds) zur Erzeugung der verschriebenen Dosis innerhalb der Zeit von der Implantation bis zum nahezu vollständigen Abklingen der Radioaktivität.

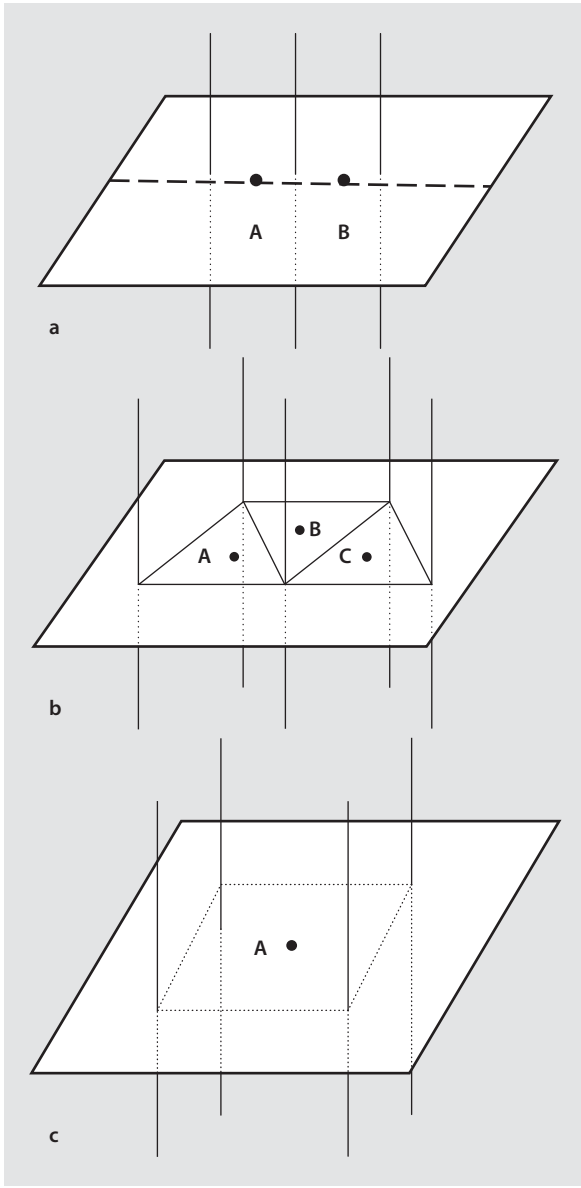


Abb. 6.3 **a–c.** Geometrische Grundanordnungen nach dem »Pariser System«. **a** Flächenimplantat $BD = \frac{D_A+D_B}{2}$. **b** Volumenimplantat $BD = \frac{D_A+D_B+D_C}{3}$. **c** Volumenimplantat $BD = D_A$

6.2.1 Festlegung der Applikatoranordnung

Um trotz der oben genannten Geometrieabhängigkeit vergleichbare Applikationen mit vorhersagbaren Wirkungen von Patient zu Patient aber auch von Klinik zu Klinik zu erzeugen, versuchen auch moderne brachytherapeutische Methoden die Applikationstechniken und Dosisverteilungen bewährter historischer Methoden, die teilweise noch in der Radiumzeit entwickelt wurden, beizubehalten, die immer noch einen Standard der erzielbaren therapeutischen Ergebnisse vorgeben.

Einige der wichtigen historischen Applikationssysteme werden nach dem Ort benannt, an dem sie entwickelt wurden:

- Das **Manchester-System** (Meredith 1967) beschreibt für Radiumapplikationen die Strahleranordnung und Dosierung von intrakavitären Bestrahlungen gynäkologischer Tumoren. Die in diesem System entwickelten Strahleranordnungen und Applikatoren sowie die Dosierungsvorschriften (»Dosierung auf Punkt A«) sind auch heute gebräuchlich.
- Für die interstitielle Brachytherapie beschreiben das **Patterson/Parker**- (Meredith 1967) und das **Quimby/Memorial-System** (Glasser 1961; Hilaris 1985) Anordnungen und Dosisberechnungen für Implantate mit Ra- oder Cs-Nadeln. Bezüge auf diese Systeme sind noch vielfach in der englischsprachigen Literatur zu finden und bilden in den USA häufig noch die Grundlage für die Dosimetrie.
- Das **Pariser System** (Dutreix 1982) wurde ursprünglich für die optimale Anordnung und Dosisspezifikation von interstitiellen CLDR-Implantaten mit niedrigaktiven ^{192}Ir-Drähten entwickelt. Für parallele äquidistante Linienstrahler mit gleichmäßiger linearer Aktivität werden Vorschriften für die Definition der Referenzdosis und zur Berechnung der Bestrahlungsdauer angegeben. Das Pariser System ist als Applikationsmodell der interstitiellen Brachytherapie weit verbreitet, es ist auf Homogenität der Dosisverteilung ausgelegt und besticht durch klare Vorschriften zur Dosisspezifikation, sodass wir dieses System näher erläutern wollen.

Beim Pariser System werden Linienstrahler (ursprünglich ^{192}Ir-Drähte, bei modernen Afterloading-Geräten auch Katheter zur Aufnahme einer schrittbewegten Quelle) möglichst parallel zueinander angeordnet. Die Grundstruktur einer idealen Anordnung eines Flächen- oder Volumenimplantats sind gleiche Abstände, sodass sich im Querschnitt durch die Applikation gleichseitige Dreiecke oder Quadrate ergeben (Abb. 6.3).

Tipp

Zur Minimierung von inakzeptabel überdosierten Volumina in Strahlernähe sollten für ^{192}Ir die Abstände der Strahler in Abhängigkeit vom Volumen der Applikation zwischen 12 und 14 mm liegen.

Die Dosisspezifikation bezieht sich auf die »Zentralebene«, die als orthogonale Ebene durch die Mitte des parallel angeordneten Implantats definiert ist. In dieser »Zentral-

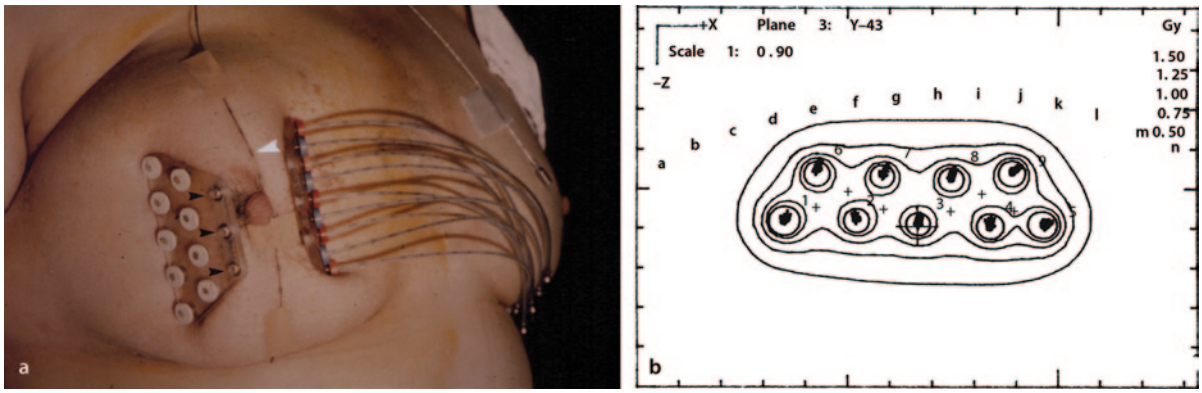


Abb. 6.4 **a** Interstitieller Boost des Exzisionsbezirks nach brusterhaltender Operation und postoperativer perkutaner Bestrahlung. Das Template zeigt die typische dreiecksförmige Anordnung der Schlauchapplikatoren gemäß dem Pariser System. Markierung der Hautoberfläche mit Kette und Ringen an der Innenseite des Templates (s. *Pfeil*). **b** Darstellung der optimierten Dosisverteilung des gleichen Templates in der Zentralebene. Die erste umschließende Isodose (100%) ist die Referenzdose. Die Buchstabenreihe zeigt die Lage der Hautoberfläche entlang der Markierungskette in ▶ Abb. 5.8 a (*Pfeil*) und erlaubt eine Kalkulation und ggf. Minimierung der Hautbelastung

ebene« wird die Basaldosisleistung *BD* als Mittelwert der minimalen Dosisleistungen in den Schwerpunkten der geometrischen Elementarfiguren berechnet, gleichseitiger Dreiecke (Abb. 6.3) oder Quadrate (Abb. 6.3), aus denen sich das Implantat zusammensetzt.

Die Referenzdosis wird per Definition auf diejenige Isodose spezifiziert, die 85 % der Basaldosisleistung entspricht. Es ergibt sich so eine Referenzdosis, die das Applikationsvolumen in einer geschlossenen Linie umschließt und extreme Dosisspitzen in Strahlernähe vermeidet (Abb. 6.4). Bei Implantaten in einer Ebene wird die Basaldosisleistung aus den Mittelpunkten zwischen den Applikatoren berechnet (Abb. 6.3). Natürlich gelingt die ideale geometrische Anordnung selten, sodass auch Abweichungen von der idealen Grundform (z. B. nichtäquidistante Anordnungen, schiefe Dreiecke etc.) berechnet werden können.

Die Akzeptanz der daraus resultierenden Dosisverteilung obliegt letztlich dem Urteil des Strahlentherapeuten.

Im ursprünglichen Pariser System mit niedrigaktiven Ir-Drähten wird über die Basaldosisleistung die Liegezeit des Implantats berechnet. Bei der Verwendung von modernen schrittbewegten Strahlern wird in analoger Weise eine über die verschiedenen Dosisleistungsbeiträge an sämtlichen Standorten gemittelte Basal- und Referenzdosisleistung bestimmt. Hierbei können die Standzeiten der Quelle an den verschiedenen Standorten gleich oder auch unterschiedlich gewichtet sein. Aus der so ermittelten Referenzdosisleistung und der verordneten Dosis wird dann eine Zeit berechnet, die, mit dem Gewichtsfaktor des jeweiligen Standortes multipliziert, die betreffende Strahlerstandzeit ergibt.

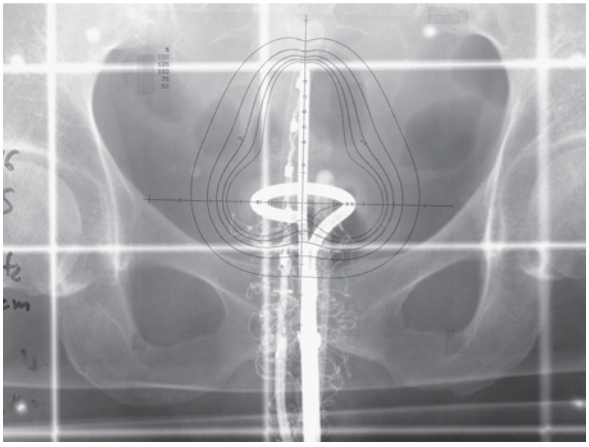


Abb. 6.5 Die Rekonstruktion aus Röntgenaufnahmen erlauben 3D-Darstellungen des Applikators und die Dosisverteilung um den Applikator, aber nicht die Dosisverteilung im Zielvolumen

6.2.2 Bestimmung der Bestrahlungszeiten und Dosisverteilung für eine schrittbewegte Quelle

Nach Implantation erfolgt eine radiologische Lokalisation der mit Markierungsketten versehenen Applikatoren.

Mit Hilfe von 2 Radiographien mit unterschiedlichen Aufnahmewinkeln wird eine 3-D-Rekonstruktion der Geometrie des Applikators oder des Implantats errechnet, wobei die röntgendichten Markierungsketten für die räumliche Rekonstruktion aller innerhalb des Implantats möglichen Quellenstandorte notwendig sind, sofern die Applikatorgeometrie nicht bereits im Planungssystem definiert ist. Dies ist bei gynäkologischen Standardapplikatoren die Regel (Abb. 6.5). Alle

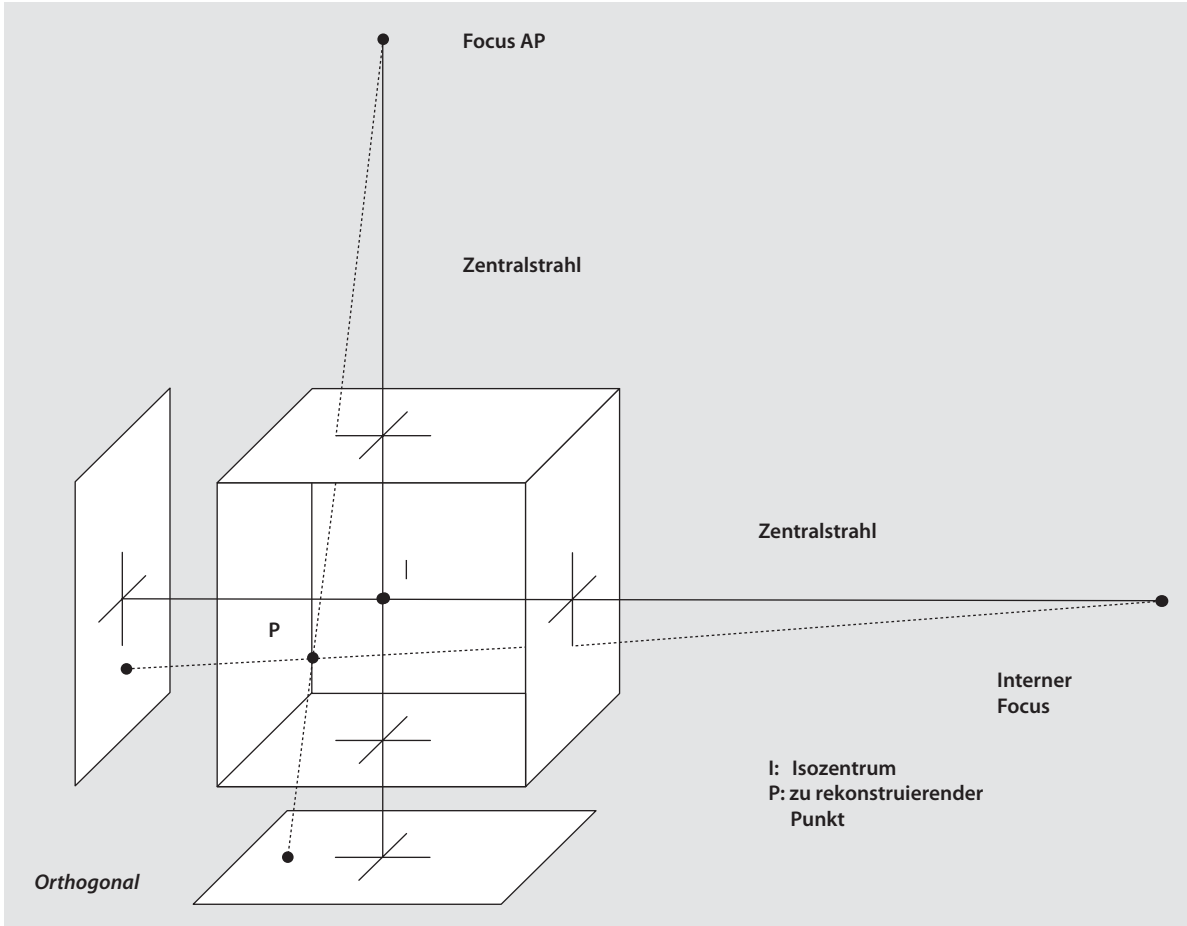


Abb. 6.6 Rekonstruktion einer Applikation bzw. möglicher Quellenstandorte innerhalb eines Applikators oder eines Implantates

anderen komplexen Applikationen müssen individuell mit Röntgenverfahren rekonstruiert werden. Aus 2 orthogonalen Röntgenbildern kann die räumliche Lage jedes Punktes P einer Applikation in Relation zum Isozentrum (Schnittpunkt der Projektionsachsen der Abbildungen) mit einfacher Trigonometrie berechnet werden, wenn die Abstände vom Fokus der Röntgenröhre zum Film und zum Isozentrum bekannt sind. Ähnliche Berechnungen sind für von 90° abweichende Aufnahmewinkel möglich. Die Aufnahmen können prinzipiell am Simulator erstellt werden.

Alternativ ist ein spezielles Röntgenstativ mit Isozentrumslokalisator notwendig (Abb. 6.6). Die Berechnung erfolgt meist mit computergestützter Planung. In der so gewonnenen 3-D-Darstellung wird durch Auswahl der Quellenstandorte und die Definition der Verweilzeiten (»dwell times«) der Quelle die »Beladung« der Applikation festgelegt. Die Summation der Dosisbeiträge der Quellenstandorte ergibt die Dosisverteilung (Abb. 6.4).

Eine Ausnahme stellt die interstitielle Brachytherapie der Prostata dar, bei der Nadelpositionen oder ^{125}Iod-Seed-Positionen und Dosisverteilungen im Ultraschallbild lokalisiert und berechnet werden (Abb. 6.1). Einfache einkanalige Applikationen wie bei der Brachytherapie des Ösophagus oder des Bronchus benötigen häufig keine Rekonstruktion und können nach Darstellung in 2 Ebenen und Definition der Beladung auch mit Hilfe von vorgefertigten Bestrahlungstabellen berechnet werden.

Seitdem artefaktfreie CT- und MRT-fähige Applikatoren aus Kohlefaserwerkstoffen zur Verfügung stehen, geht die moderne Brachytherapie zunehmend zur Planung auf CT-Basis über.

Nach Lokalisation des Applikators im CT erfolgt dort eine anatomische Definition von Zielvolumen und Risikoorganen.

Die Applikatorrekonstruktion und Festlegung der Strahlerstandorte erfolgt mit bildverarbeitenden Rechnerprogrammen direkt in der Computertomographie

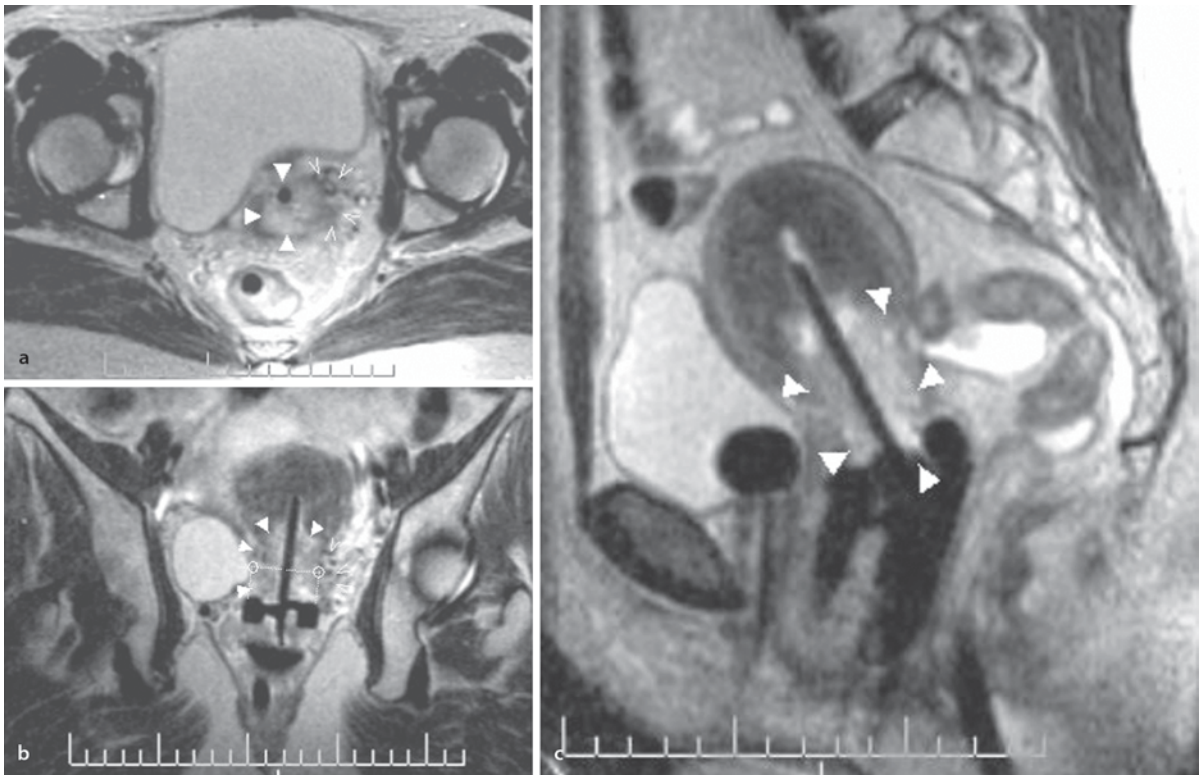


Abb. 6.7 **a–c.** Moderne Bestrahlungsplanung der Brachytherapie eines Zervixkarzinoms mit artefaktfreiem Stift-Ring-Applikator. Die T2-gewichtete MRT-Sequenz mit Gadolinium zeigt exakt die Tumorausdehnung und das zu erfassende Zielvolumen (*Pfeile*) und ermöglicht eine individuelle Anpassung der Dosisverteilung an die reale Anatomie und an das Zielvolumen. Gleichzeitig kann eine Belastung von Risikoorganen (hier Blase und Rektum) direkt beurteilt werden. (Aus dem AKH Wien, Prof. Pötter)

und kann auch auf kernspintomographische Schnittbilder übertragen werden. Somit wird eine anatomiebezogene Planung der Dosisverteilung inklusive Berechnung der Dosis von Risikoorganen sowie die Anwendung moderner Evaluationswerkzeuge wie Dosis-Volumen-Histogramme möglich (Abb. 6.7).

Aufgrund der direkten Abschätzung der Strahlenwirkung aus der Dosisverteilung wird es zunehmend möglich, in vorsichtigen Schritten zu individuell angepassteren Dosiskonzepten überzugehen und die technischen Möglichkeiten moderner Afterloading-Geräte auszuschöpfen.

6.2.3 Optimierung der Dosisverteilung

Die schrittbewegten Quellen moderner Afterloading-Geräte lassen eine Optimierung der Dosisverteilung zu: Durch systematische Variation der Strahlerstandzeiten kann die Dosisverteilung besser an die Form des Zielvolumens angepasst werden, über- und unterdosierte Bereiche der Dosisverteilung können ausgeglichen, somit kann eine Homogenisierung der Zielvolumendosis erreicht werden.

6.2.4 Dosimetrie in der Brachytherapie

Wegen des steilen Dosisgradienten in Strahlernähe, der hier im Wesentlichen durch das Abstandsquadratgesetz dominiert wird, kann die Dosisverteilung in der Regel mit den Messwerkzeugen der Klinik nicht nachgemessen werden, da die physikalische Dosimetrie in unmittelbarer Nähe zur Strahlenquelle aufgrund der geringen räumlichen Auflösung der zur Verfügung stehenden Dosimeter unsicher ist.

Die Rechenalgorithmen in der Brachytherapie basieren deshalb, im Gegensatz zur Teletherapie, nicht auf in der Klinik bestimmten Dosisverteilungen des individuellen Strahlers, sondern auf standardisierten, aus Messung und Monte-Carlo-Rechnung empirisch bestimmten Dosisverteilungen, die sowohl die anisotrope Verteilung der Strahlungsenergie um den Strahler als auch die dort vorherrschenden komplizierten Streu- und Absorptionsverhältnisse beschreiben. Für Deutschland werden Rechenverfahren und standardisierte Parameter in DIN 6809 Teil 3 empfohlen (DIN 6809, 1993). Die Dosisberechnung in der Brachytherapie berücksichtigt wegen der komplizierten Streu- und Absorptionsverhältnisse in Strahlernähe in

der Regel nicht den Einfluss von Gewebeinhomogenitäten, sondern rechnet in reinem Wasser.

6.2.5 Standardisierte Dokumentation und Protokollierung

Um Vergleichbarkeit der individualisierten Applikationen (sowohl von Patient zu Patient als auch inter-institutionell) zu erreichen, erfolgt die Festlegung der radioonkologischen Strategie sowie die Dokumentation und Protokollierung der Applikation, ebenso wie in der Teletherapie, entsprechend international standardisierter Empfehlungen: Die zu behandelnden Volumina sind:

- Tumorvolumen (»gross tumor volume«, GTV),
- klinisches Zielvolumen (»clinical target volume«, CTV),
- Planungszielvolumen (»planning target volume«, PTV),
- behandeltes Volumen (umgeben von minimaler ZV-Dosis) und
- bestrahltes Volumen (umgeben von minimaler 50 %-Dosis).

Die Definition dieser Volumina erfolgt analog der Teletherapie anhand der Empfehlungen von ICRU 50 (1993) und ICRU 58 (1997). Die Beschreibung der Applikation sowie die Protokollierung der Dosisverteilung erfolgt für intrakavitäre gynäkologische Applikationen nach ICRU 38 (z. B. »Dosierung auf Punkt A«; 1985). Empfehlungen zur Dokumentation und Protokollierung von Applikationen der interstitiellen Brachytherapie gibt der Bericht ICRU 58. In Deutschland erfolgt die Protokollierung der Brachytherapie den Empfehlungen der Norm DIN 6827 Teil 3 (2002), die sich für intrakavitäre Applikationen weitgehend an ICRU 38 anlehnt. Für interstitielle Applikationen werden teilweise abweichende Empfehlungen von ICRU 58 gegeben.

6.2.6 Strahlenbiologisches Glossar: Dosierung und Fraktionierung der HDR- und LDR-Therapie

K. Muskalla, K.-J. Weber

Intrakavitäre Afterloading-Therapie

Die HDR-Afterloading-Geräte enthalten nur einen einzigen Strahler. Der Applikator wird mit dem an einem flexiblen Draht befestigten Strahler durch einen Ausfahrschlauch ferngesteuert beladen. Der nahezu punktförmige Strahler wird in einem festgelegten Rhythmus oszillierend oder bei heute gebräuchlichen Systemen schrittweise im Applikator bewegt. Damit kann eine an das Zielvolumen konformal angepasste Dosisverteilung erzielt werden.

Dosis und Fraktionierung der intrakavitären HDR- und LDR-Brachytherapie

Die Höhe der erforderlichen Strahlendosis ist ein Kompromiss zwischen der niedrig zu haltenden Komplikationsrate und der zu optimierenden Heilungsrate. Eine Dosis, die ohne Komplikationen vertragen wird, ist möglicherweise zu niedrig, eine Dosis, die regelmäßig zu Spätkomplikationen führt, ist zu hoch.

Cave

Die strahlenbiologische Wirkung hängt darüber hinaus nicht nur von der Gesamtdosis, sondern auch von ihrem zeitlichen Verteilungsmuster ab.

Die Abhängigkeit zellulärer wie geweblicher Wirkungen einer Strahlendosis vom zeitlichen Muster ihrer Applikation (Fraktionierung oder Potrahierung) ist heute eine fundamentale Erkenntnis aus strahlenbiologischen und – bereits sehr frühen – klinischen Beobachtungen. Entsprechend bemühte man sich, mathematische Formalismen zu entwickeln, die diese Zusammenhänge quantitativ beschreiben sollten – sowohl für die Teletherapie wie für die Brachytherapie.

Exponentialformeln

Die ersten Ansätze der Exponentialformeln (Power-Laws) orientierten sich am Schwarzschild-Gesetz der Fotochemie, wonach der Effekt einer Lichtexposition als das Produkt aus Intensität und der Expositionsdauer versehen mit einem Exponenten < 1 beschrieben werden kann.

Solche Abhängigkeiten liefern in doppelt-logarithmischer Auftragung Geraden mit einer Steigung, die durch den Wert des Exponenten gegeben ist. Verschiedene Autoren benutzten diese Auftragungsart zur Darstellung isoeffektiver Dosen bezüglich verschiedener klinischer Endpunkte, insbesondere der Haut (Hautreaktion, Hauttumoren). Der Schwede Magnus Strandquist (1944) wählte als Abszissenwerte nicht die Anzahl der Behandlungen, sondern die Zeit (Anzahl Tage) nach Beginn der Behandlung und den Wert 0,35 (ein Drittel Tag) für den Fall einer einzelnen Dosis (»Zeit = 0« auf log-Skala nicht angebbar). Für die Tumorwirkung ergab sich der Wert des Exponenten (oder die Steigung im log-log-Plot) zu 0,22.

$$D = \mathrm{NRQ}\,\chi\,\mathrm{W}^{\square\square[} \qquad (6.1)$$

In einer späteren Arbeit wurden Isoeffektdaten für Hauttumoren mit Daten zur Erythembildung verglichen (Cohen 1949). Letztere lieferten eine deutlich größere Steigung (0,33), was dann als Begründung zur Erlangung the-

rapeutischer Breite durch Fraktionierung herangezogen wurde. Allerdings wurde hierzu eine andere Konvention bei der Festlegung des Abszissenwertes für einmalige Bestrahlung eingeführt (1 Tag), mit signifikantem Einfluss auf die Bestimmung der Steigung. Eine Reanalyse unter Verwendung der Konvention von Strandquist zeigte dann auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich dieses Zeitfaktors für Tumorwirkung und akute Normalgewebereaktion.

Während diese frühe Beschreibung der Strahlenwirkung letztlich nur einen Einfluss der gesamten applizierten Strahlendosen und der Behandlungsdauer implizierten, blieb die Bedeutung des Fraktionierungsrhythmus weitgehend unberücksichtigt. Daten über eine definitive Rolle der Anzahl der Fraktionen (Fowler, Dutreix) zusätzlich zur Gesamtbehandlungsdauer veranlassten Frank Ellis (1969), die Exponentialformel entsprechend zu erweitern. Dieser konzeptionell richtige Grundgedanke, separate Behandlung der Fraktionsgröße und der Therapiedauer, fußte in seiner Formulierung gleichwohl auf dem oben angesprochenen mathematischen Fehler. So nahm Ellis an, der korrekte Zeitkoeffizient (nur Normalgewebe) sei durch den Unterschied in den Erholungskoeffizienten für das Normalgewebe und für Tumoren gegeben (0,33-0,22=0,11), während der Strandquist-Wert von 0,22 den Effekt der Fraktionierung repräsentieren sollte (dieser Wert wurde durch 0,24 ersetzt, um 5 statt 7 Fraktionen pro Woche zu berücksichtigen).

$$D = 16' \quad * N \square\square\square * T \square\square\square \tag{6.2}$$

NSD steht hierbei für nominale Standarddosis in ret (»rad equivalent therapy«). Die Anwendung der Ellis-Formel war von Beginn an mit Schwierigkeiten behaftet und ist vielfach in Frage gestellt worden (Fowler 1971). In der Folgezeit sind verschiedene Modifikationen eingeführt worden, wie das TDF (»time, dose, fractionation«)-System von Ellis und Orton (1973). Auch wenn diese Exponentialformeln weite klinische Anwendung gefunden haben – erlaubten sie die Berechnung alternativer aber putativ isoeffektiver Fraktionierungsrhythmen –, sind die meisten Grundannahmen unzutreffend. Im NSD-Modell wurde unterstellt, dass die Strahlentoleranz der meisten Gewebe, auch der Haut, einheitlich vom Bindegewebeschaden abhängt und damit die für Hautreaktionen erhaltene Zeit-Dosis-Beziehung generalisiert werden könne.

Heute ist klar, dass Fraktionierungseffekte in akut und spät reagierenden Geweben sehr unterschiedlich sind. Dies, und nicht unterschiedliche Erholung von akuten Normalgeweben vs. Tumoren, ist die Basis für therapeutischen Gewinn durch Fraktionierung.

Der Zeitfaktor ist gleichfalls anzuzweifeln, denn seine mathematische Darstellung unterstellt eine große Bedeutung (bei der Erholung durch Proliferation) zu Beginn der Therapie und abnehmenden Einfluss für längere Zeiten. Dies ist nicht kompatibel mit Befunden einer Zunahme der Repopulierung während der Therapie in vielen akuten Geweben (inkl. Tumoren). Spätreagierende Normalgewebe zeigen keinen Zeitfaktor (keine oder nur sehr wenig Erholung durch Proliferation bzw. Repopulierung während der Therapie). Das dokumentierte Versagen des NSD-Konzepts für eine korrekte Vorhersage von Normalgewebstoleranz involvierte entsprechend den Wechsel von Fraktionierungsrhythmen zu weniger aber höheren Dosisfraktionen, mit einer Überdosierung von Spätgeweben. Gleichwohl kann der Einsatz der Ellis-Formel oder seiner Varianten (TDF) in einem engen Bereich der Veränderung von *N* und *T* unkritisch sein, etwa bei der Abschätzung akuter Hautreaktionen, denn Letztere bildeten ja gerade die empirische Basis bei der Ableitung des Formalismus. Ähnliche Überlegungen mögen für andere Entitäten gelten, wenn klinische Resultate letztendlich die Isoeffektivität verschiedener Behandlungsschemata belegen.

Cave
Von einer weitergehenden Verwendung der Exponentialformeln in der Strahlentherapie sollte jedoch Abstand genommen werden.

Das TDF-System stellt die Toleranz von akut reagierendem Gewebe wie z. B. der Haut und von Tumorgewebe in Beziehung zur Behandlungszeit, zur Dosis und zur Fraktionierung. Der TDF-Wert von 132 z. B. entspricht in einer Fraktionierung von fünfmal 2 Gy pro Woche 80 Gy. Da 80 Gy wegen der Toleranz von Haut, Blase, Rektum und Dünndarm nicht als alleinige externe Bestrahlung appliziert werden können, wird ein Teil der Gesamtbestrahlung mit Hilfe der intrakavitären Brachytherapie verabreicht.

Bei einer Afterloading-Bestrahlung mit fünfmal 2 Gy pro Woche im Punkt A erwartet man dort eine gleiche Wirksamkeit wie bei einer perkutanen Teletherapie mit fünfmal 2 Gy pro Woche. Wegen des operativen Aufwands mit Narkose bei der Afterloading-Therapie ist es jedoch üblich, nur einmal wöchentlich zu fraktionieren, z. B. mit 7 Gy im Punkt A, oder nur zweimal wöchentlich mit einer Einzeldosis von 4 Gy. Nach Orton und Ellis sind diese Bestrahlungen aber bei 7 Gy 1,5-mal und bei 4 Gy ungefähr 1,3-mal wirksamer als in einer konventionellen Fraktionierung einer Teletherapie mit fünfmal 2 Gy pro Woche (◘ Tab. 6.1). Es ist naheliegend für einen Vergleich der in den verschiedenen Zentren verwendeten Fraktionierungsschemata der HDR-Therapie, die Umrechnungsfaktoren von Orton und Ellis (1973) zu übernehmen, solange keine anderen verlässlichen klinischen Daten zur intrakavitären HDR-Therapie zur Verfügung stehen (Orton et al. 1991; Brenner et al. 1991).

Das linear-quadratische Modell

Das linear-quadratische (LQ-)Modell hat den Vorteil, diese Unterschiede zwischen akut- und spätreagierendem Normalgewebe zu beschreiben und hat seit Mitte der 80er-Jahre das NSD-Konzept aus der klinischen Praxis verdrängt (Thames et al. 1982; Barendsen 1982; Fowler 1984). Das zunächst zur Interpretation zellulärer Strahleneffekte eingeführte linear-quadratische Modell (▶ Kap. 3) erwies sich als geeignet, Fraktionierungseffekte in Geweben adäquat zu beschreiben (Douglas u. Fowler 1976).

Dieser Formalismus erlaubt in einfacher Weise, Unterschiede in den Fraktionierungsempfindlichkeiten verschiedener Gewebe zu berücksichtigen und isoeffektive Fraktionierungsrhythmen vorherzusagen (Barendsen 1982; Thames et al. 1982; Withers et al. 1982). In seiner einfachsten Formulierung berücksichtigt das Modell Gewebsschonung durch zelluläre Erholung (oder Reparatur, nicht aber durch Proliferation bzw. Repopulierung), wobei die Zeit zwischen sukzessiven Bestrahlungsfraktionen als hinreichend lang angenommen wird, um komplette mögliche Erholung zu gewährleisten. Dann ist ein bestimmter Effekt gegeben durch (▶ Kap. 3)

$$E = n\alpha * d + \beta * d \qquad (6.3)$$

mit n als Anzahl der Fraktionen und d als Dosis pro Fraktion. $D = n*d$ ist die Gesamtdosis. Sollen nun isoeffektive Fraktionierungsrhythmen errechnet werden (etwa im Vergleich mit einem Referenzschema), ist nach einfacher Umformung

$$D = D_{ref} * \frac{d_{ref} + \alpha/\beta}{d + \alpha/\beta} \qquad (6.4)$$

Die strahlenbiologische Charakteristik der Zielzellen oder des Gewebes ist nun nur noch durch einen einzigen Parameter (den Quotienten (α/β)) berücksichtigt. Durch die Wahl entsprechender α/β-Werte (angegeben in der Einheit Gray) kann der Fraktionierungseffekt für verschiedene Organe oder Gewebetypen getrennt berechnet werden. Solche Quotienten sind unter Verwendung der LQ-Formel für eine Vielzahl von Geweben experimentell wie klinisch bestimmt worden, wenngleich mit zum Teil recht großen Vertrauensbereichen. Die für Tumoren erhaltenen hohen α/β-Werte (typischerweise > 10Gy) spiegeln dabei deren geringe Fraktionierungsempfindlichkeit wieder, im Gegensatz zu den Spätgeweben mit Quotienten um nur 3–4 Gy. Streng genommen ist die Gültigkeit des angegebenen LQ-Formalismus auf gleiche Gesamtbehandlungszeiten beschränkt, da kein Zeitfaktor enthalten ist. Fraktionierungseffekte treten aber vornehmlich für spätreagierende Normalgewebe auf und diese zeigen im klinisch relevanten Rahmen keine oder nur sehr wenig Proliferation. Um die Anwendung des LQ-Modells zu erweitern, wurde gleichwohl ein Zeitfaktor eingeführt, der nun aber zusätzliche Annahmen zur mitotischen Aktivität der Zielzellen im Tumor oder im akutreagierenden Normalgewebe und zur Größe des Werts von α notwendig macht. Ebenfalls unberücksichtigt in der Basisformulierung des LQ-Modells ist die Zeit zwischen den Fraktionen. Da bei entsprechend kurzen Intervallen oder für ausgedehnte Persistenz der Strahlenschäden die Bedingung vollständiger Erholung nicht mehr gültig sein kann, wurde das Modell von Thames (1985) für die Situation inkompletter Reparatur erweitert.

Beispiel des LQ-Modells beim HDR-Brachytherapie-Boost

Nach einer perkutanen Bestrahlung von etwa 45 Gy fand früher die Afterloading-Bestrahlung mit 3×7 Gy in wöchentlichem Abstand bis 21 Gy Anwendung.

Da die Nebenwirkungsrate im Vergleich zur Tumorkontrollrate bei steigender Dosis pro Fraktion steigt und umgekehrt, muss ein therapeutischer Gewinn bei niedrigen Fraktionsdosen erwartet werden. In neuerer Zeit wird daher eine Bestrahlung mit 7×4 Gy bei 2 Fraktionen pro Woche bis 28 Gy bevorzugt. Bei Annahme eines α/β-Werts von 3 Gy ist eine reduzierte Rate später Nebenwirkungen in beiden Therapieschemata und bei Zugrundelegung von α/β = 10 Gy eine dabei verbesserte Tumorwirkung zu erwarten. Hierbei ist anzumerken, dass die Gesamtbehandlungszeit von 2 Wochen zwischen der ersten und der letzten Fraktion beim alten Schema auf dreieinhalb Wochen beim neuen Schema verlängert wurde. Durch Repopulierung klonogener Tumorzellen innerhalb dieser anderthalb Wochen könnte somit ein Teil des therapeutischen Gewinns wieder verloren gehen (Withers 1988, 1993; Trott 1993; Bentzen 1993).

Eine Annahme über die Kinetik der Beseitigung von Strahlenschäden ist auch in der Formulierung des LQ-Modells für die Situation einer kontinuierlichen Bestrahlung bei niedriger Dosisrate (LDR) notwendig, wobei zumeist eine zeitlich exponentielle Abnahme unterstellt wird. Der LQ-Formalismus wurde in einer entsprechenden Behandlung durch Brenner und Hall (1991) genutzt, um Bedingungen für eine Äquivalenz einer kontinuierlichen Bestrahlung mit einer hochfraktionierten (gepulsten) Bestrahlung bei gleicher mittlerer Dosisleistung in der Brachytherapie zu ermitteln (Fowler u. Mount 1992).

Cave

Die Reparaturhalbwertszeiten spielen bei der LDR-Bestrahlung (in der Brachytherapie) eine bedeutende Rolle, nicht aber bei einer Bestrahlung mit hohen Dosisraten (HDR), solange komplette Reparatur zwischen den HDR-Fraktionen stattfindet.

Hinweise über möglicherweise langsame Reparatur für spätreagierendes Normalgewebe (Halbwertzeiten von 4–5 h) veranlassten Orton (2001) zu einem erneuten Vergleich einer LDR- mit einer HDR-Brachytherapie anhand der LQ-Vorhersagen. Überraschenderweise liefert dieses Szenario eine Überlegenheit bezüglich therapeutischer Breite für das HDR-Protokoll (im Vergleich zu 0,5 Gy/h LDR) selbst bis zu 5 Gy pro Fraktion. Diese Betrachtungen könnten ebenfalls als Erklärung für den klinischen Erfolg der HDR-Brachytherapie dienen, insbesondere bei der Behandlung des Zervixkarzinoms, obgleich eine strahlenbiologische Unterlegenheit dieser Modalität angenommen worden war (◘ Abb. 6.8).

6.3 Strahlentherapie des Zervixkarzinoms

S. L. Roth, K. Muskalla

6.3.1 Einleitung

Kurz nach der Entdeckung des Radiums 1898 durch Marie und Pierre Curie erschienen Berichte über die Behandlungserfolge der intrakavitären Strahlentherapie beim Zervixkarzinom (Döderlein 1913).

Im Gegensatz zur perkutanen Teletherapie ist Brachytherapie die Bestrahlung in kurzen Reichweiten: Man unterscheidet die intrakavitäre Therapie, die natürliche Körperhöhlen und -gänge für die Einlage radioaktiver Stoffe nützt (z. B. intravaginal und intrauterin; ◘ Abb. 6.9) von der nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommenden interstitiellen Brachytherapie. Bei der Letzteren werden Hohlnadeln direkt transvaginal oder von perineal in das Resttumorgewebe gelegt, wenn der infiltrierte Bereich nicht zentral im Becken liegt.

75 – 90 Gy sind zur lokalen, zentralen Kontrolle des Zervixkarzinoms erforderlich. Die intrakavitäre Brachytherapie ist vorteilhaft, da mit diesem Verfahren eine wirkungsvolle Strahlendosis in kurzer Zeit auf ein begrenztes Volumen appliziert werden kann. Die obere Vagina bewegt sich von Fraktion zu Fraktion um bis zu 6 cm (Beadle et al. 2009). Da bei der Brachytherapie sich der Applikator mit der Vagina und dem Uterus bewegt, wird das benachbarte Gewebe besser geschont als bei einer alleinigen externen Bestrahlung. Dabei würde ein großer Sicherheitssaum des Planungsvolumens notwendig. Hier kann eine IMRT die Brachytherapie nicht ersetzen (Mell et al. 2005).

6.3.2 Epidemiologie, HPV- Impfung

In der Bundesrepublik Deutschland wurden 2002 6.500 Gebärmutterhalskarzinome diagnostiziert. 1763 Frauen sind im gleichen Jahr daran gestorben (Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2004). Da das invasive Karzinom durch Vorsorgeuntersuchungen früher diagnostiziert wird und dadurch bessere Überlebensraten erreicht werden, ist diese Sterberate rückläufig. In Nordrhein-Westfalen nahm die jährliche Mortalität von 1970–1991 um 42 % und von 1980 bis 1991 um 25 % auf 10,8 pro 100.000 Frauen ab (Pesch et al 1994). Aktuell beträgt die altersstandardisierte Mortalität nur noch 1,9 von 100.000 Frauen an Krebs.

96 % der Zervixkarzinome weisen sexuell übertragene humane Papillomaviren (HPV) auf. Die Hochrisiko- HPV- Typen 16 und 18 sind weltweit für etwa 70 % aller Zervixkarzinome verantwortlich. HPV-Impfstoffe schützen gegen bestimmte Typen und dienen zur Krebsprävention. Derzeit sind zwei HPV- Impfstoffe zugelassen: *Gardasil* (Merck) richtet sich gegen die HPV- Typen 6, 11, 16 und 18 (Vierfach-Impfstoff, tetravalenter Impfstoff), *Cervarix* (GSK) hingegen ausschließlich gegen die HPV-Typen 16 und 18 (bivalenter Impfstoff). Die Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs hinsichtlich der Vorbeugung von Vorstufen durch die entsprechenden HPV-Typen lag in klinischen Studien bei 98–100 % (Harper et al. 2006; Villa et al. 2005). Die VLP (virus like particles) der HPV-Typen 6 und 11 sind nicht an der Karzinomgenese aber an der Entstehung von Genitalwarzen beteiligt. Die Impfstoffe wirken nur vorbeugend: bereits bestehende Infektionen können durch sie nicht behandelt werden (Hildesheim et al. 2007). Die Vorsorgeuntersuchung (Pap-Test) zur frühzeitigen Erkennung des Gebärmutterhalskrebses wird weiterhin empfohlen, da nicht alle kanzerogenen HPV- Typen durch die Impfung erfasst werden (Nanda et al. 2000). HPV-Impfstoffe sind nach gegenwärtigem Wissensstand gut verträglich und sicher (AWMF-S3-Leitlinie 2009).

6.3.3 Intrakavitäre Afterloading-Therapie

Applikatoren für die Brachytherapie

Beim Nachladeverfahren (Afterloading; ◘ Abb. 6.9) wird der Applikator mit der an einem flexiblen Draht befestigten radioaktiven Quelle über einen Ausfahrschlauch ferngesteuert beschickt. In einem festgelegten Rhythmus wird der punktförmige Strahler schrittweise oder oszillierend im Applikator bewegt. Vorher wird die Blase z. B. durch Trinken von zwei Tassen Kaffee 40 min vor der Brachytherapie gefüllt, damit die Vorderwand der Blase besser geschont wird.

	Fraktionsdosis **d / Gy**															
n	**1,8**		**2**		**2,5**		**3**		**4**		**5**		**6**		**7**		**7,5**		**8**	
1	1,8	2,1 *2,9*	2	2,4 *3,3*	2,5	3,1 *4,6*	3	3,9 *6,0*	4	5,6 *9,3*	5	7,5 *13,3*	6	9,6 *18,0*	7	11,9 *23,3*	8	13,1 *26,3*	8	14,4 *29,3*
2	3,6	4,2 *5,8*	4	4,8 *6,7*	5	6,3 *9,2*	6	7,8 *12,0*	8	11,2 *18,7*	10	15,0 *26,7*	12	19,2 *36,0*	14	23,8 *46,7*	15	26,3 *52,5*	16	28,8 *58,7*
3	5,4	6,4 *8,6*	6	7,2 *10,0*	7,5	9,4 *13,8*	9	11,7 *18,0*	12	16,8 *28,0*	15	22,5 *40,0*	18	28,8 *54,0*	21	35,7 *70,0*	23	39,4 *78,8*	24	43,2 *88,0*
4	7,2	8,5 *11,5*	8	9,6 *13,3*	10	12,5 *18,3*	12	15,6 *24,0*	16	22,4 *37,3*	20	30,0 *53,3*	24	38,4 *72,0*	28	47,6 *93,3*	30	52,5 *105,0*	32	57,6 *117,3*
5	9	10,6 *14,4*	10	12,0 *16,7*	12,5	15,6 *22,9*	15	19,5 *30,0*	20	28,0 *46,7*	25	37,5 *66,7*	30	48,0 *90,0*	35	59,5 *116,7*	38	65,6 *131,3*		
6	10,8	12,7 *17,3*	12	14,4 *20,0*	15	18,8 *27,5*	18	23,4 *36,0*	24	33,6 *56,0*	30	45,0 *80,0*	36	57,6 *108,0*						
7	12,6	14,9 *20,2*	14	16,8 *23,3*	17,5	21,9 *32,1*	21	27,3 *42,0*	28	39,2 *65,3*	35	52,5 *93,3*	42	67,2 *126,0*						
8	14,4	17,0 *23,0*	16	19,2 *26,7*	20	25,0 *36,7*	24	31,2 *48,0*	32	44,8 *74,7*	40	60,0 *106,7*								
9	16,2	19,1 *25,9*	18	21,6 *30,0*	22,5	28,1 *41,3*	27	35,1 *54,0*	36	50,4 *84,0*	45	67,5 *120,0*								
10	18	21,2 *28,8*	20	24,0 *33,3*	25	31,3 *45,8*	30	39,0 *60,0*	40	56,0 *93,3*	50	75,0 *133,3*								
11	20	23,4 *31,7*	22	26,4 *36,7*	28	34,4 *50,4*	33	42,9 *66,0*	44	61,6 *102,7*										
12	22	25,5 *34,6*	24	28,8 *40,0*	30	37,5 *55,0*	36	46,8 *72,0*	48	67,2 *112,0*										
13	23	27,6 *37,4*	26	31,2 *43,3*	33	40,6 *59,6*	39	50,7 *78,0*	52	72,8 *121,3*										
14	25	29,7 *40,3*	28	33,6 *46,7*	35	43,8 *64,2*	42	54,6 *84,0*	56	78,4 *130,7*										
15	27	31,9 *43,2*	30	36,0 *50,0*	38	46,9 *68,8*	45	58,8 *90,0*												
16	29	34,0 *46,1*	32	38,4 *53,3*	40	50,0 *73,3*	48	62,4 *96,0*												
17	31	36,1 *49,0*	34	40,8 *56,7*	43	53,1 *77,9*	51	66,3 *102,0*												
18	32	38,2 *51,8*	36	43,2 *60,0*	45	56,3 *82,5*	54	70,2 *108,0*												
19	34	40,4 *54,7*	38	45,6 *63,3*	48	59,4 *87,1*	57	74.1 *114,0*												
20	36	42,5 *57,6*	40	48,0 *66,7*	50	62,5 *91,7*	60	78,0 *120,0*												
21	38	44,6 *60,5*	42	50,4 *70,0*	53	65,6 *96,3*														
22	40	46,7 *63,4*	44	52,8 *73,3*	55	68,8 *100,8*														
23	41	48,9 *66,2*	46	55,5 *76,7*	58	71,9 *105,4*														
24	43	51,0 *69,1*	48	57,6 *80,0*	60	75,0 *110,0*														
25	45	53,1 *72,0*	50	60,0 *83,3*	63	78,1 *114,6*														
26	47	55,2 *74,9*	52	62,4 *86,7*																
27	49	57,3 *32,4*	54	64,8 *90,0*																
28	50	59,5 *80,6*	56	67,2 *93,3*																
29	52	61,6 *83,5*	58	69,6 *96,7*																
30	54	63,7 *86,4*	60	72,0 *100,0*																
31	56	65,8 *89,3*	62	74,4 *103,3*																
32	58	68,0 *92,2*	64	76,8 *106,7*																
33	59	70,1 *95,0*	66	79,2 *110,0*																
34	61	72,2 *97,9*	68	81,6 *113,3*																
35	63	74,3 *100,8*	70	84,0 *116,7*																

n	d / Gy 1,8		d / Gy 2	
36	64,8	76,5 *103,7*	*72*	86,4 *120,0*
37	66,6	78,6 *106,6*	*74*	88,8 *123,3*
38	68,4	80,7 *109,4*	*76*	91,2 *126,7*
39	70,2	82,8 *112,3*	*78*	93,6 *130,0*
40	72	85,0 *115,2*		

Legende :

D_{phys} / Gy	BED_{Tumor} / Gy_{10}
	$BED_{spät}$ / Gy_3

BED = Dphys •[1+ d / (/)] mit Dphys = n•d

Akutreaktion/Tumorwirkung:	(α/β) /Gy = 10
Spättoxizität:	*(/) / Gy = 3*

Beispiel:

Brachytherapie-Boost beim Zervixkarzinom (siehe Text)

	Schema 1:	Schema 2:
Dosierung:	3 Frakt. à 7 Gy Dphys = 21 Gy	7 Frakt. à 4 Gy Dphys = 28 Gy
Tumorwirkung (α/β = 10Gy)	BED= 35,7 Gy 10	BED= 39,2 Gy 10
Spättoxizität: (/ = 3 Gy)	*BED= 70,0 Gy 3*	*BED= 65,3 Gy 3*

Abb. 6.8 »Biologisch effektive Dosis« (BED-Werte) für unterschiedliche Dosis/Fraktion (d) und Anzahl der Fraktionen (n) nach dem LQ-Modell (Dphys = n*d ist die physikalische Gesamtdosis).. Die Tabelle enthält BED-Werte sowohl für akute (Tumor-)Wirkung (angenommenes α/β = 10 Gy; jeweils obere Zeile) als auch für Spättoxizität (angenommenes α/β = 3 Gy; jeweils untere Zeile und kursiv)

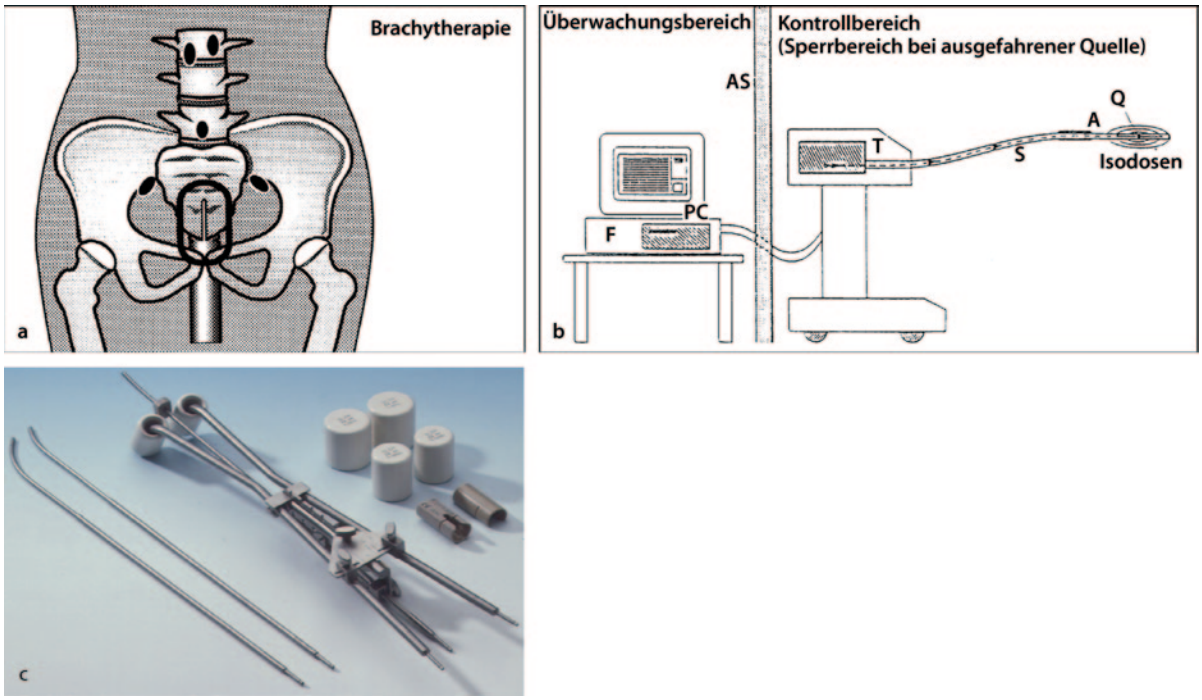


Abb. 6.9 a-c **a** Referenzisodose bei der intrakavitären Afterloadingtherapie. **b** Gliederung des Afterloading-Raums. **c** Fletcher-Applikator zur intrakavitären Brachytherapie

Der in den späten 30er-Jahren entwickelte Manchester- Applikator für das Zervixkarzinom bestand aus einem manuell intrauterin gelegten, mit Radium beladenen Stift und 2 vaginalen Ovoiden. Auf ihm beruhte der in den USA am häufigsten verwendete Dreiwegeapplikator nach Fletcher und Suit, der aus einer intrauterinen Sonde und zwei senkrecht zur Achse der Vagina gelegenen vaginalen Ovoiden besteht (Abb. 6.9).

Dosisspezifikation und Dosierung der intrakavitären LDR- und HDR-Brachytherapie

Beim Manchester-System von 1938 erfolgt die Dosisspezifikation der intrakavitären Strahlentherapie an zwei Punkten, genannt Punkt A (2 cm lateral und kranial der Portio) und Punkt B (3 cm lateral von A; Abb. 6.10). Die Dosierung erfolgt heute auch nach dem ICRU- Report 38 von 1985 und gemäß DIN 6827-3, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Kliniken zu gewährleisten.

Die Dosisleistung der Radiumtherapie betrug nur etwa 0,5 Gy/h in 2 cm Abstand (Low- dose-rate (LDR)-Therapie). Die Dosierung wurde früher in Milligramm-Elementstunden (mgeh), dem Produkt der Radiummasse (Milligramm-Element) und der in Stunden (h) gemessenen Liegezeit angegeben. Hierbei ist für die Dosis im Manchester-Punkt A die räumliche Verteilung der Radiumnadeln im Applikator von erheblichem Einfluss. Die

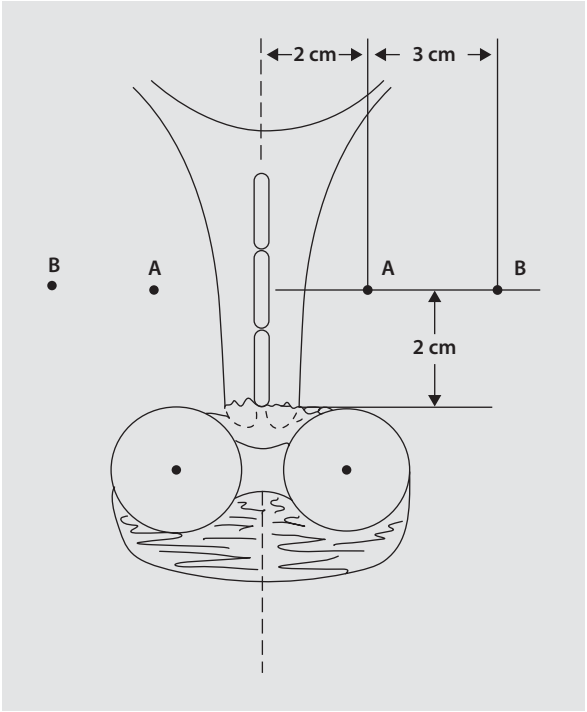


Abb. 6.10 Nach dem Manchestersystem wird die Dosis in 2 Punkten angegeben: A = 2 cm lateral und kranial der Portio; = 3 cm lateral von Punkt A

stationäre Bestrahlungsdauer belief sich auf etwa 3 Tage. Man gab z. B. 2–3 Fraktionen im Abstand von 2–3 Wochen.

Iridium hat mit seiner hohen spezifischen Aktivität von 231,2 TBq/cm^3 (6,25 kCi/cm^3) die Voraussetzung für eine Therapie mit großer Dosisleistung (High-doserate (HDR)-Therapie) von 1–4 Gy/min in 2 cm Abstand. Trotz der hohen Aktivität haben die Strahler ein Volumen von nur wenigen mm^3. Damit erzielt man eine kurze ambulante Behandlungsdauer von 4–20 min. Um wirkungsvolle HDR-Fraktionierungsschemata festzulegen, die vergleichbare Ergebnisse wie LDR ergeben, müssen die Dosis der externen Bestrahlung und die der intrakavitären HDR-Therapie im Punkt A unter Verwendung der linear-quadratischen Formel mit einem α/β-Wert von 10 berechnet werden.

Der wesentliche Hinderungsgrund für viele kleine High-dose-rate-Fraktionen lag in der Notwendigkeit der Einführung der Applikatoren unter Lokal- oder Allgemeinanästhesie und in der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme.

Tipp

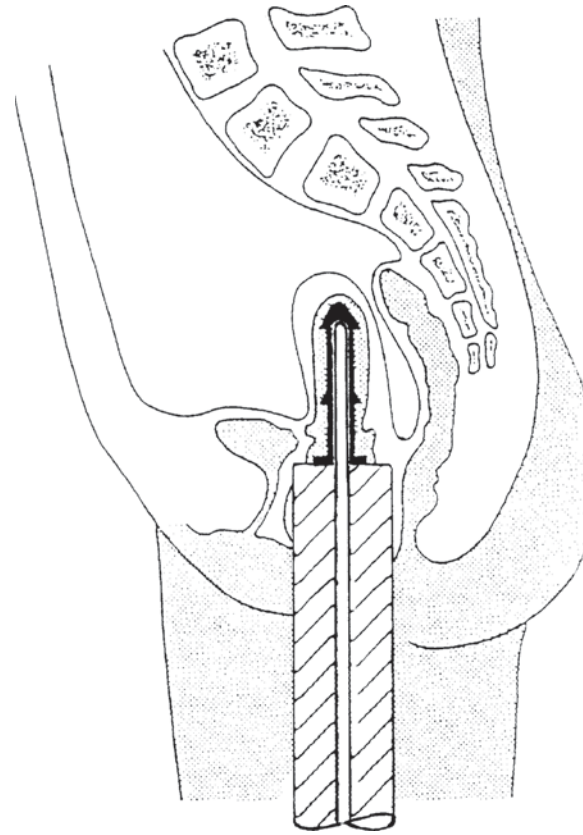
Deshalb wird in Düsseldorf zur Afterloading-Therapie eine speziell geformte, am Ende geschlossene Führungshülse für einen Einwegapplikator verwendet.

Sie kann für die Dauer aller ambulant applizierten Afterloading-Fraktionen intrazervikal liegen bleiben (Small et al. 2008; ◘ Abb. 6.11).

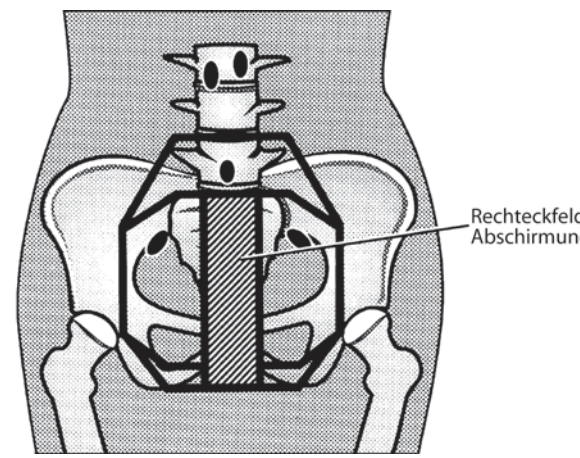
Der Fletcher-Applikator ergibt eine birnenförmige Isodosenverteilung. Damit können zwar bei einer alleinigen intrazervikalen und intravaginalen Strahlentherapie im Stadium Ib1 der Tumor und das mediale Parametrium besser erfasst werden als durch einen Einwegapplikator, ohne das Rektum oder die Blase stärker zu belasten. Wenn allerdings in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien ab Ib2 nach einer perkutanen pelvinen Strahlentherapie eine parametrane Aufsättigung vorgesehen ist, ist es wegen der nichtreproduzierbaren kraniokaudalen Lageverschiebung des Applikators nur schwer möglich, die simultan zu bestrahlenden parametranen Felder an die birnenförmige Isodose nahtlos anzupassen (◘ Abb. 6.12).

Um wirkungsvolle HDR-Fraktionierungsschemata festzulegen, die vergleichbare Ergebnisse wie LDR ergeben, müssen die Dosis der externen Bestrahlung und der intrakavitären HDR-Therapie im Punkt A unter Verwendung der linear-quadratischen Formel mit einem α/β von 10 berechnet werden (Mundt et al. 2003).

Wenn man dieses in eine linear-quadratische effektive Dosis (LQED) für eine 1,8- bis 2 Gy-Fraktionierung umrechnet, erhält man zusammen mit der perkutanen



◘ **Abb. 6.11** Die Führungshülse nach Smit verbleibt während der Brachytherapie intrazervikal.



◘ **Abb. 6.12** Die parametrane Aufsättigung erfolgt unter Abschirmung des zentralen, mit Afterloading behandelten Bereichs.

Dosis eine Summendosis im Punkt A. Obwohl es keine klare Dosis-Response-Beziehung beim Zervixkarzinom gibt, ist es üblich, eine LDR-äquivalente Dosis von wenigstens 80–85 Gy auf den Punkt A zu geben (Petereit u. Pearcy 1999; Petereit et al. 1995). Die Dosierung und

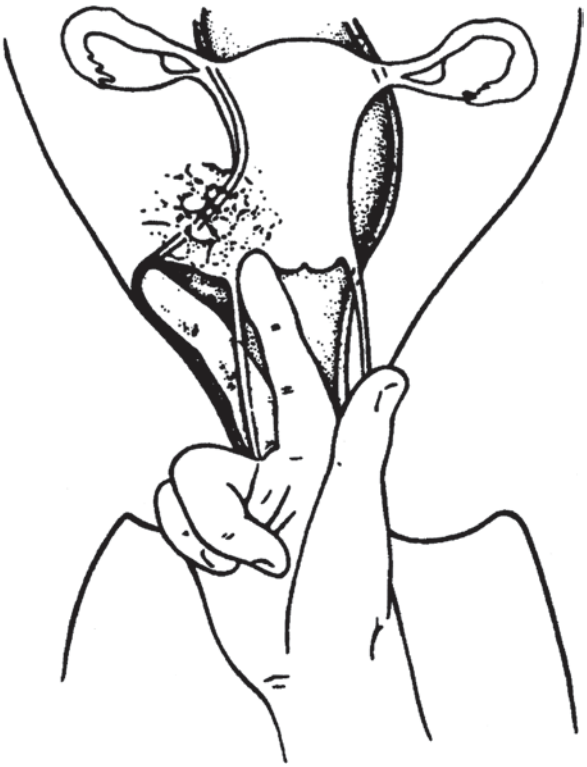


Abb. 6.13 Rektovaginale Untersuchung

Fraktionierung wird in dem strahlentherapeutischen Glossar im Abschnitt 5.21 behandelt (Mundt et al. 2003). In den U.S.A. sind bei alleiniger Strahlentherapie median 28 Gy Brachytherapie in vier Fraktionen nach externen 40-45 Gy üblich (Petereit et al. 1995). Bei simultaner Chemotherapie wird die Dosis auf 5 × 5,0 Gy bei kleinem Tumorvolumen und auf 5 × 5,5 Gy bei großem Tumorvolumen reduziert. In Düsseldorf wird eine Fraktionierung von 7 × 4 Gy im Punkt A bei zwei Fraktionen pro Woche bis der Muttermund nach ca. 40–45 Gy sondierbar ist, favorisiert, um Verklebungen der distalen Vagina zu vermeiden (Roth 1993).

Eine Rezidivursache kann eine längere Pause zwischen der perkutanen und der intrakavitären Therapie sein (Eifel et al. 2004). Nach 40–45 Gy sollte sich innerhalb von einer Woche die Afterloading-Therapie mit z. B. 5 Fraktionen (1 Fraktion pro Woche) à 6 Gy (G.O.G- Standard in den USA) anschließen, damit die Gesamtbehandlungsdauer nicht sieben Wochen überschreitet (Mundt et al. 2003; Fyles et al. 1992; Petereit et al. 1995). Die pelvine Kontrollrate vermindert sich andernfalls um 0,9 % pro Tag (Girardi et al. 1989; Petereit et al. 1995). Bei simultaner Chemotherapie werden z. B. 5 HDR-Fraktionen à 5,0 Gy bei kleinem Tumorvolumen und 5,5 Gy bei großem Tumorvolumen appliziert.

6.3.4 Indikation zur Strahlentherapie

Staging

Der häufigste Fehler bei der Planung der gynäkologischen Strahlentherapie ist die unterlassene oder unerfahrene rektovaginale Untersuchung vor Therapie, nach 40 Gy und nach Erreichen der vorgesehenen Gesamtdosis (Abb. 6.13). Diese sollte für die rechte Beckenhälfte mit der rechten Hand und für die linke Beckenhälfte mit der linken Hand erfolgen – jeweils mit dem Mittelfinger im Rektum zusätzlich zum Zeigefinger in der Vagina (Quinn et al. 2006). Zudem sind Kolposkopie, Zystoskopie, Proktoskopie, Thoraxröntgen und Urin- und Laboruntersuchungen erforderlich. Optional sind Abdomen-CT, MR und PET.

Das FIGO-Staging für das Zervixkarzinom wurde revidiert (Pecorelli et al. 2009). Tumoren < 4 cm gelten bei Vaginalbeteiligung als IIA1, wenn weniger als 2/3 der oberen Vagina beteiligt sind und andernfalls als IIA2. Kontroversen beziehen sich z. B auf die chirurgische Stadieneinteilung. Sie ist beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom zum Ausschluss eines paraaortalen Lymphknotenbefalls vor einer Radiochemotherapie prognostisch von Bedeutung (Fanfani et al. 2009; Gold et al. 2008). Eine Laparoskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Alternative zu einer Laparotomie sein (Walker et al. 2009).

Trotz ihres weit verbreiteten Einsatzes weisen das CT und die MRT eine unbefriedigende Genauigkeit in der Detektion pelviner und paraaortale Lymphknoten auf. Die Uterus -11-Studie der Krebshilfe untersucht den Wert des präoperativen Staging bei Patientinnen mit Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB-IV. Bei der Kernspintomographie liegen für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen beim Zervixkarzinom die Sensitivität, Spezifität bzw. Richtigkeit bei nur 30 %, 93 % bzw. 73 %. Das PET/CT ist aussagekräftiger mit 58 %, 93 % bzw. 85 %. (Choi et al. 2006; Narayan et al. 2009). Mit beiden Techniken können nodal negative FIGO IB Patientinnen nur eingeschränkt erkannt werden, die operiert werden können und voraussichtlich dann nicht das Problem einer Doppelbehandlung durch Operation und adjuvante Radiochemotherapie haben (Hricak et al. 2007).

Präoperative Strahlentherapie

Eine präoperative Brachytherapie vor einer 3 bis 6 Wochen später folgenden Operation wird in einigen französischen Zentren im operablen Stadium IB und II mit einem Tumordurchmesser von weniger als 4 cm empfohlen.

Sie vermag eine Reinigung des zerfallenden Tumors und den Rückgang entzündlicher Veränderungen im medialen Parametrium herbeizuführen. Die pelvine Kontrollrate lag bei 88 % im FIGO-Stadium IB 1, aber nur bei

Tab. 6.2 Zentral-pelvines Versagen und Beziehung mit der Dosis auf Punkt A bei Patientinnen mit einem tonnenförmigen Karzinom > 4 cm. (Pecorelli et al. 2009).

Dosis auf Punkt A (Gy)	Stadium Ib	Stadium IIa	Stadium IIb
< 60	2/20	2/5	1/8
60–80	0/13	2/14	3/18
> 80	0/8	0/5	0/13

44 % im Stadium IB 2. In 9 % der Fälle traten Grad-3- und -4-Spätreaktionen auf (Atlan et al. 2002). Diese Methode hat deshalb keine große Verbreitung gefunden. Denn im Stadium IB 2 wird die Tumoraußenkontur nicht von der Brachytherapie erreicht.

Andere Serien einer präoperativen Radiochemotherapie berichten über eine therapiebedingte Grad 3 und 4 Toxizität und über 30 % operative Komplikationen (Eifel et al. 2004).

Fletcher ließ z. B. bei Tumoren, die größer als 6 cm waren, nach einer perkutanen Strahlentherapie eine Hysterektomie vornehmen. Er ging davon aus, dass große Tumoren eine schlechte Gefäß- und Sauerstoffversorgung haben und deshalb einer Strahlentherapie gegenüber resistenter sind (Fletcher et al. 1980; Paley et al. 2000; Tab. 6.2). Andere Autoren fanden jedoch beim »Tonnenkarzinom« nach einer alleinigen Strahlentherapie eine ebenso gute Prognose (Landoni et al. 1997). Danach seien die ausreichende Strahlentherapiedosis in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser und eine Abschlussuntersuchung entscheidend. Deshalb ist hier eine primäre, perkutane Radiotherapie des kleinen Beckens vorzuziehen und nur bei fehlender Tumorrückbildung eine Hysterektomie zu diskutieren.

Postoperative Radiotherapie beim Zervixkarzinom

Die Indikation zu einer postoperativen, perkutanen Radiatiochemotherapie wird beim Zervixkarzinom entsprechend der S2k-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften 2010; Kommission Uterus der AGO e. V. 2010) und nach der GOG-Studie (Hong et al. 2002; Sedlis et al. 1999; Thomas et al. 2008; Rotmann et al. 1995; Rotmann et al. 2006; Chang et al. 2009) nach einer Wertheim-Meigs-Operation z. B. gestellt, wenn das pelvine Rezidivrisiko erhöht ist (Tab. 6.3).

Cave

Nebenwirkungen treten nach einer postoperativen Strahlentherapie häufiger auf als nach einer alleinigen Strahlentherapie.

In bis zu 21–31 % kommt es jedoch zur Entwicklung von kosmetisch und funktionell beeinträchtigenden Beinödemen (Hänsgen 2002; Hong 2002). Deshalb ist eine primäre Operation nur indiziert, wenn absehbar ist, dass eine postoperative Bestrahlung nicht erforderlich sein wird. Andernfalls sollte man die Patientin einer primären Strahlentherapie zuführen, die mit einer zumindest gleich hohen Heilungschance verbunden ist.

Cave

Eine Verlagerung der Ovarien außerhalb des Bestrahlungsfelds gelingt nur selten und kann kein Argument für eine Operation bei einer Patientin mit Risikofaktoren sein, z. B. einem Tumordurchmesser von > 4 cm.

Harnabflussstörungen können auftreten, wenn eine Dissektion der Harnleiter erfolgte.

Tipp

Von strahlentherapeutischer Seite kann die Komplikationsrate am Dünndarm vermindert werden, wenn man die Patientin in Bauchlage bestrahlt.

Hier ist ein Lochbrett (Belly-Board) zur Verlagerung des Dünndarms aus dem kleinen Becken hilfreich (Ghosh et al. 2001). Durch eine pelvine IMRT eventuell in Kombination mit einer IGRT lässt sich der Dünndarm aus dem Bestrahlungsfeld aussparen (Mundt et al. 2003).

Dünndarmstenosen können sich auch durch die häufig an die perkutane, externe Strahlentherapie sich anschließende Brachytherapie entwickeln, da nach Hysterektomie der Dünndarm dem Vaginalstumpf direkt anliegen kann. Deshalb vermeidet eine sorgfältige Bestrahlungsplanung eine Überdosierung im Bereich des Vaginalstumpfs. Die Indikation zu einer Brachytherapie ist nach Entfernung einer großen Scheidenmanschette problematisch, da der Primärtumorbereich von der verkürzten Vagina aus oft nicht mehr erreicht werden kann(Abb. 6.14).

Simultane Chemotherapie beim Zervixkarzinom

Die Wirksamkeit der Chemotherapie zusätzlich zur adjuvanten Radiotherapie, ohne dass die Spätnebenwirkungen wesentlich ansteigen, wurde kürzlich von neun randomisierten Studien für das lokal fortgeschrittene IB2-IVA Karzinom, das tonnenförmige IB Adenokarzinom und die postoperative high risk Situation bestätigt (Girardi et al. 1989; Dunst u. Haensgen 2001; Peters et al. 2000; Sedlis et al. 1999; Rogers et al. 2009; Rose et al. 2007; Keys et al. 1999; Mell et al. 2005; Eifel et al. 2004). Die Verbesserung der Überlebensrate betrug in den Studien mit einer auf Cisplatin basierenden Chemotherapie 10–15 %.

Tab. 6.3 Hochrisikogruppen entsprechend Kombinationen von intermediären Risikofaktoren.(Chang et al. 2009)

		Tumorgröße				
LVSI	**SI**	**< 2 cm**	**2–3 cm**	**3–4 cm**	**4–5 cm**	**≥ 5 cm**
negativ	≤ 10 mm	niedriges Risiko				
	> 10 mm	niedriges Risiko		hohes Risiko		
positiv	≤ 10 mm	niedriges Risiko				
	> 10 mm	hohes Risiko				

LVSI lymphovaskuläre Invasion, *SI* Stromainvasion

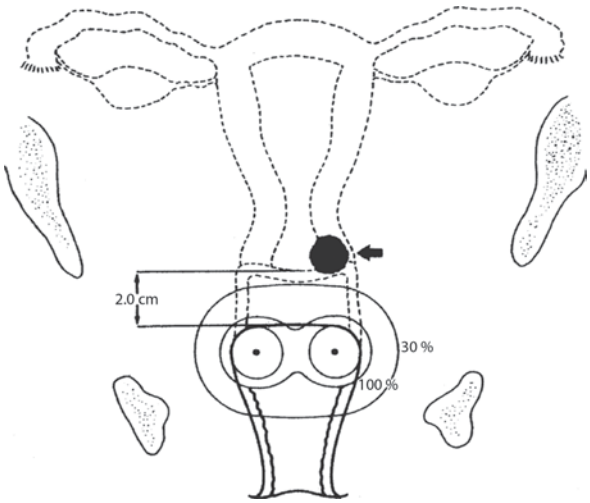


Abb. 6.14 Nach Entfernung einer großen Scheidenmanschette ist ein vaginales Afterloading wegen des Abstandes zur ehemaligen Tumorregion nicht sinnvoll

Tipp

Deshalb sollte die Strahlentherapie sowohl primär als auch postoperativ jeweils als Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Der Überlebensvorteil beruht vorwiegend auf einer Verminderung der lokalen Rezidivrate von 21 % auf 12 % (Sedlis et al. 1999) im Sinne einer Radiosensibilisierung und weniger auf einer Reduktion der Fernmetastasenhäufigkeit. Bis heute gibt es keinen Hinweis dafür, dass eine neoadjuvante oder eine adjuvante Chemotherapie ohne eine gleichzeitige Bestrahlung einen Überlebensvorteil erbringt (NACCCMA 2004). Eine Radiochemotherapie ist beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom einer extended-field pelvinen und paraaortalen Bestrahlung überlegen (Eifel et al. 2004). Die Kombination dieser beiden Modalitäten ist mit einer deutlichen Akut- und Spättoxizität verbunden (Small et al. 2008).

Als Therapieschema hat sich wegen der geringeren intestinalen Toxizität eine Monotherapie bewährt (Torres et a. 2008) mit entweder

- 40 mg Cisplatin pro m^2 Körperoberfläche einmal pro Woche über 6 Wochen oder
- 20 mg Cisplatin pro m^2 Körperoberfläche an 5 Tagen in der 1. und 4. Woche gegeben.

Behandlungsergebnisse einer kombinierten Therapie mit z. B. 5-FU zeigten keinen Vorteil (Dunst u. Haensgen 2001; Rose et al. 2007). Voraussetzungen sind Leukozytenwerte über 3.000/mm^3, Thrombozyten über 100.000/mm^3, eine Kreatininclearance über 60 ml/min und eine normale Leberfunktion.

Cave

Wegen der Hämatotoxizität ist die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin problematisch.

Durch eine alleinige Radiochemotherapie wird im Vergleich zur alleinigen primären Strahlentherapie das Gesamtüberleben ab dem Stadium Ib 2 um 10–15 % verbessert (Dunst u. Haensgen 2001; Keys et al.1999).

Bei einem Hb unter 11 g % erhöht sich die Lokalrezidivrate von 38 % auf 68 % (Dunst et al. 2003). Nach einer Substitution mit humanem Erythropoietin ist die Rate an thromboembolischen Komplikationen nicht signifikant erhöht (Thomas et al. 2008). Durch eine IMRT-Bestrahlung des Beckens kann die hämatologische Toxizität durch eine Aussparung des Knochenmarks vermindert werden (Brixey et al. 2002).

Alleinige Strahlentherapie beim Zervixkarzinom

Der große Erfolg der intrakavitären Therapie beruht darauf, dass man im Kontakt mit dem in der Mitte des Beckens liegenden Primärtumor sehr hohe Bestrahlungsdosen erzielen kann.

Der steile Dosisabfall zur Peripherie hin und die distanzierend wirkenden dicken Muskelschichten des Uterus ermöglichen eine Schonung der Blase, des Rektums und

Tab. 6.4 Die Brachytherapie des Zervixkarzinoms ist zusätzlich zur externen Bestrahlung notwendig. (Lanciano et al. 1991)

	nur externe Bestrahlung	externe Bestrahlung und Brachytherapie
Lokale Kontrollrate (4 Jahre)	45 %	67 %
Gesamtüberleben (4 Jahre)	19 %	46 %

der Ureteren. Die chronischen Nebenwirkungen einer alleinigen perkutanen Therapie ohne Afterloading sind mit 20 % deutlich höher als die bei einer kombinierten Therapie mit nur 5–10 % (Fanfani et al. 2009; Jhingran u. Eifel 2000). Zudem ermöglicht die hohe zentrale Dosis der mit Afterloading kombinierten Teletherapie von 75–90 Gy im Vergleich zu einer alleinigen perkutanen Therapie mit maximal 60 Gy, dass sich die lokale Rezidivrate von 70 % auf 30–40 % verringert (Hanks et al. 1983; Logsdon u. Eifel 1999; Tab. 6.4).

6.3.5 Strahlentherapeutische Technik beim Zervixkarzinom

Planung und Durchführung der intrakavitären Therapie

Erfahrene Therapeuten können bereits einen engen, noch durch Tumor teilverschlossenen Zervikalkanal unter Ultraschallkontrolle sondieren und dilatieren, so dass sie kaum in die Gefahr geraten, auf einer »via falsa« die Zervix zu perforieren. Üblich ist es aber, so lange von extern zu bestrahlen, bis sich die Portio formiert hat – möglichst aber nicht mehr als 45 Gy. Wenn der zervikale Durchmesser, geschätzt durch rektale Palpation oder vaginalen Ultraschall, sich auf < 4cm verkleinert hat, die Portio formiert ist und der Zervikalkanal sondierbar ist, kann man intrauterin eine Kunststofffführungshülse legen. Hierzu werden Fäden an der intakten Vaginalwand befestigt. Dann fädelt man die »Smit-Führungshülse« ein und legt anschließend die Führungshülse intrazervikal. Die Führungshülse weist röntgendichte Markierungen zur Lage der Portioplatte und seiner Spitze auf. Beim Afterloading wird dann ein intrakavitärer Einkanalmetallapplikator ohne Anästhesie und ohne Sicht unter palpatorischer Führung mit der anderen Hand in die Smit-Hülse hineingeführt. Ein Vaginalapplikator wird darüber geschoben. Er wird zentral auf die Körperachse ausgerichtet und am Behandlungstisch fixiert.

Der Vaginalapplikator sollte den größtmöglichen Durchmesser haben (etwa 3 cm), damit das Verhältnis der Schleimhautdosis zur Dosis in 0,5 cm Gewebstiefe günstig ist. Eine Vaginalschleimhautdosis von mehr als 10 Gy pro Fraktion sollte vermieden werden.

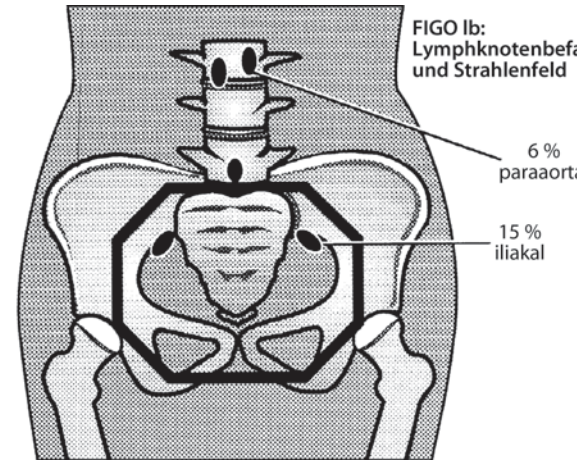


Abb. 6.15 Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls und Feldgrenzen im FIGO Ib

CT-Kontrolle oder Durchleuchtung sind auch zum Ausschluss von Kontraindikationen oder Perforationen von Bedeutung.

Bei der Afterloading-Therapie wird der am Ende eines Führungsdrahts befindliche Strahler ferngesteuert aus dem Abschirmungstresor durch Schläuche in den intrakavitären Applikator geschoben und bei Beendigung der Bestrahlung wieder in den Schutzbehälter zurückgeführt.

Zur juristischen Absicherung und zur Absicherung gegen Überdosierungen hat man früher während der intrakavitären Therapie die Dosis im Rektum mit einer Messsonde aus einer Ionisationskammer oder aus Halbleiterelektroden bestimmt. Die gemessene Dosis sollte 40–60 % der Dosis in Punkt A nicht überschreiten. Allerdings ist diese Messung wegen der variablen Messsondenlage unzuverlässig und viele Kliniken beschränken sich auf die Dosisangabe entsprechend der ICRU-Empfehlung (ICRU 1985).

Feldgrenzen

Die perkutane Strahlenbehandlung des kleinen Beckens erfolgt zunächst in Bauchlage auf einem Lochbrett (engl. Belly-Board) mittels einer IMRT oder einer 3D-geplanten 3- bzw. 4-Feldertechnik:

Die Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls sind für FIGO Ib in Abb. 6.15 und für FIGO II b in Abb. 6.16 beispielhaft dargestellt. Hier ist auf Empfehlungen der GEC-ESTRO Working Group (Haie_Meder et al. 2005; Kirisitis et al. 2005) und der Wien-Bostoner Arbeitsgruppe (Viswanathan et al. 2007) im folgenden Kapitel zu verweisen.

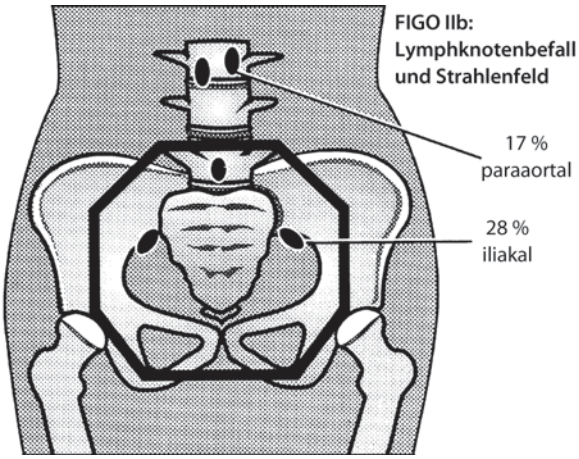


Abb. 6.16 Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls und Feldgrenzen im FIGO II b

Dosis und Fraktionierung

Die Fraktionierung der perkutanen pelvinen Therapie beträgt 1,8 Gy an fünf Tagen der Woche in Bauchlage bis zur Gesamtdosis von 40–45 Gy in ca. fünf Wochen. Zur parametranen Bestrahlung werden 5 × 2,0 Gy in Rückenlage simultan zur Afterloading-Therapie appliziert.

Die kurative Gesamtdosis der intrakavitären und perkutanen Therapie im Primärtumorbereich (Punkt A) liegt im FIGO IB1/IIA < 2–3 cm im Punkt A bei 75 Gy und > 3–4 cm bei 85 Gy und parametran bei 56,4 Gy bei N0 und 60–66 Gy in Abhängigkeit von der palpatorisch und radiologisch gesicherten Rückbildung. Durch die verbesserte Diagnostik mit der Magnetresonanz(MR)-Bildgebung ist eine präzisere Behandlungsplanung möglich geworden (Kirisitis et al. 2005). Durch eine interstitielle Therapie hat man den Vorteil, dass sich die Dosis in einem auf die Parametrien ausgebreiteten Primärtumor auf > 80 Gy anheben lässt (Haie-Meder et al. 2005).

Cave
Eine umschriebene parametrane Behandlung mit einer alleinigen interstitiellen Therapie erfordert eine große klinische Erfahrung.

Die Magnetresonanztomographie hat allerdings nur eine begrenzte Sensitivität zum Nachweis einer parametranen und nodalen Metastasierung (Bellomi et al. 2005)

Im Vergleich zu einer 5 × 2 Gy Fraktionierung pro Woche wird die linear-quadratische effektive Dosis (LQED) der HDR-Brachytherapie berechnet durch Teilung der BED (biologisch effektiven Dosis) $\alpha/\beta = 10$ durch die relative Wirksamkeit für Tumorgewebe oder frühreagierendes Gewebe (1-Dosis/Fraktion $\alpha/\beta = 1{,}2$) (Abb. 6.8).

Die perkutane Dosis vor der intrakavitären Brachytherapie hängt von der Primärtumorausdehnung und davon ab, ob der Tumor sich auf 4 bis maximal 5 cm bei rektaler Untersuchung verkleinert hat, damit er von der intrakavitären Therapie erreicht werden kann.

Tipp

Je früher man von intrazervikal bestrahlt, desto geringer ist die Rate intestinaler und vesikulärer Komplikationen und desto höher ist der Dosisspielraum zur Erreichung einer hohen zentralen Dosis.

Andernfalls wird die perkutane Strahlentherapie auf ein zunehmend verkleinertes Volumen bis 60 Gy durchgeführt mit dem 20 %igen Risiko von Grad-III- bis -IV-Komplikationen und einer um 40 % geringeren Heilungsrate im Vergleich zur kombinierten externen und intrakavitären Therapie.

Die Toleranzdosen ($\alpha/\beta = 3$ für spätreagierendes Gewebe), bei denen unter 5 % chronische Nebenwirkungen auftreten, liegen für Rektum und Sigma bei 60 Gy (HDR), Blase bei 70 Gy (HDR) und obere Vagina bei 100 Gy (LDR).

Interdisziplinäre operative und strahlentherapeutische Therapiestrategie beim invasiven Zervixkarzinom

Die therapeutischen Möglichkeiten für die einzelnen klinischen Situationen werden in Abb. 6.18 (Narayan et al. 2009) zusammengefasst.

Zervikale, intraepitheliale Neoplasie (CIN) und mikroinvasives Karzinom

Hinsichtlich der verschiedenen Frühformen des Zervixkarzinoms sei auf die Übersichtsarbeiten von Burghardt et al. (1985) und die interdisziplinäre S2-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (2010) verwiesen.

Nach Definition der FIGO hat das mikroinvasive Karzinom (FIGO Ia) eine Tiefenausdehnung von maximal 5 mm von der Basalzellschicht und einen Durchmesser von weniger als 7 mm. Von einigen Autoren wird aber gefordert, dass die Grenze bei 3 mm sein sollte, da erst dann kein Risiko von Lymphknotenmetastasen mehr bestehe (Gusberg u. Shingleton 1988).

Cave
Die Diagnose muss histologisch mit einer Konisation oder einer Hysterektomie gesichert werden.

Es kann mit einer reduzierten Radikalität, der einfachen extrafaszialen Hysterektomie (TeLinde-Operation; Typ-I nach Piver et al. 1974) ohne Lymphadenektomie mit Belassung eines Ovars behandelt werden (Lohe 1978).

Tab. 6.5 Vergleich von Operation und Strahlentherapie in den FIGO-Stadien Ib 1/IIa des Zervixkarzinoms

	Operation	Strahlentherapie
FIGO Ib 1, IIa	85 % Überlebensrate	85 % Überlebensrate
Stadieneinteilung	Pathohistologisch	Klinisch
Schwere Komplikationen (Grad III)	Harnwegsinfekte 10 % Stressinkontinenz 10–74 % (2- bis 5-mal) Blasenentleerungsstörungen 11–100% Ureter-, Blasen-, Scheidenfistel < 5% Blutverlust 1000–1900 ml	Intestinale und urologische Fisteln < 5 %
Vagina	Initial verkürzt, aber dehnbar	Fibrose und Stenose möglich bei hohen Einzeldosen
Ovarfunktion	erhalten	zerstört
Ausschlusskriterien	> 65 Jahre, > 85 kg	Keine Einschränkung
Chirurgische Mortalität	1 %	< 1 % (Anästhesie und Lungenembolien)
Behandlungsdauer	3 Wochen	7 Wochen

Cave
Nur bei Kontraindikationen für eine Operation ist eine alleinige Afterloading-Therapie indiziert.

Eine vaginale Operation (Schauta) ist nur zu verantworten, wenn die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Aussaat gering ist, z. B. bei Tumoren bis zu etwa 1 cm Durchmesser. Morbidität und Mortalität der abdominellen und der vaginalen Operation unterscheiden sich jedoch nicht mehr wesentlich.

Tipp

Für einen abdominellen Zugangsweg sprechen aber die leichtere Übersicht und die besseren Möglichkeiten der Lymphadenektomie.

Ob bei Kinderwunsch sich laparoskopische Techniken durchsetzen, ist Gegenstand aktueller Therapiestudien (Dargent et al. 2000).

Wenn sich nach einer Typ-I-Hysterektomie wegen eines Mikrokarzinoms ergibt, dass die Invasionstiefe des Zervixkarzinoms mehr als 3 mm und der Durchmesser mehr als 1 cm beträgt, empfiehlt sich als eine erneute Operation die erweiterte Hysterektomie (Typ II) mit

- Erhaltung der Blutversorgung von distalem Ureter und Blase,
- beidseitiger pelviner Lymphonodektomie und
- Exzision des parametranen Gewebes, der Ligamenta cardinalia und des Vaginalstumpfes.

Eine solche erneute Operation ist insbesondere indiziert bei jungen Patientinnen, bei denen ein Erhalt der Ovarialfunktion wünschenswert ist. Andernfalls ist eine postoperative Strahlentherapie des kleinen Beckens bis 5 Gy erforderlich.

Invasives Karzinom größer als mikroinvasiv, aber < 1 cm

Es führen 2 Wege zu Überlebensraten von 95 % in 5 Jahren:

- Die eine Möglichkeit ist eine totale Hysterektomie mit einer Scheidenmanschette und mit einer auf die Iliaca-externa-Region beschränkten Lymphadenektomie. Dieses Vorgehen wird bei Patientinnen unter 40 Jahren bevorzugt. Nur bei Nachweis von Risikofaktoren schließt sich eine Nachbestrahlung an.
- Die alleinige intrakavitäre Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 76–80 Gy im Punkt A ist beim Mikrokarzinom in 100 % kurativ (Hamberger et al. 1978).

Tipp

Wenn die Invasionstiefe gemessen ab Basalmembran aber größer als 3 mm ist und damit das Risiko eines Lymphknotenbefalls über 5 % liegt, sollten die Lymphknotenregionen perkutan bis zu einer Summendosis von 50 Gy bestrahlt werden.

Invasives Karzinom > 1 cm, < 5 cm Stadium Ib 1, IIa

Bei jungen Patientinnen zieht man ebenfalls bei Tumoren im Stadium Ib 1 und IIa, die größer als 1 cm aber < 4 cm sind, die Operation zur Erhaltung der Ovarfunktion allgemein vor ◘ Tab. 6.5 (Landoni et al. 1997)

Die chirurgische Therapie des Stadium Ib > 1 cm und IIa des Zervixkarzinoms besteht aus der radikalen Typ-III-

Hysterektomie, der pelvinen Lymphadenektomie (Meigs-Operation) und der paraaortalen Lymphknotenuntersuchung (Käser et al. 1983. Die Ergebnisse einer Strahlentherapie sind in den Stadien I–IIa denen einer Operation vergleichbar (Landoni et al. 1997).

Tipp

Entscheidet man sich für eine postoperative Strahlenbehandlung, müssen die Lymphknoten mitbestrahlt werden.

Die Kombination von Operation und Strahlentherapie hat die größte Morbidität insbesondere mit urologischen Komplikationen (Landoni et al 1997) und Lymphödem (Hänsgen et al. 2002) und sollte möglichst durch sorgfältige Auswahl der zur alleinigen Operation geplanten Patienten vermieden werden.

FIGO-Stadium Ib 2 (> 4 cm) und IIb, III und IV

Vermutlich liegt die Grenze einer operativen Indikation im Stadium Ib 2 bei einem Tumordurchmesser von > 4 cm und beim Stadium IIa (Thomas et al. 1984; Servin u. Averette 1987) zumal das prozentuale Risiko eines Lymphknotenbefalls vom Tumordurchmesser abhängig ist: > 1 cm 18 %; 2–3 cm 22 %, 4–5 cm 35,5 %, > 6 cm 50 %.

Cave

Die Indikation zu einer Operation in den Stadien Ib 2 und IIb wird trotzdem im deutschsprachigen Raum kontrovers diskutiert.

Für eine Operation spricht, dass das Zervixkarzinom in der Mehrzahl der Fälle lokal kontinuierlich wächst (Kindermann u. Maasen 1988).

In den Stadien I und II ist das parametrane Gewebe, das 1,5 cm von dem makroskopisch sichtbaren Tumor entfernt ist, praktisch immer tumorfrei (Di Saia 1987). Somit ist ein operativ-strahlentherapeutisches Vorgehen auch noch im frühen Stadium IIb vertretbar, wenn eine »Operationsebene« zwischen Tumor und Beckenwand vorhanden ist (Käser et al. 1983). Deshalb erfolgt in Deutschland meist eine Operation (Abb. 6.16).

Im Stadium Ib 2–IIb sind jedoch in 25–30 % der Fälle pelvine Lymphknoten befallen (Abb. 6.17). Bei > 4 cm Durchmesser der Zervix wird in 80% eine postoperative Nachbestrahlung notwendig. Deshalb wird vorwiegend ab dem Stadium Ib2 (> 4 m Durchmesser) und IIb der alleinigen Radiochemotherapie der Vorzug gegeben (Hanks et al. 1983; Sedlis et al. 1999). Denn die Rate an schwerer Morbidität ist nach einer alleinigen Operation mit 28 % höher als nach einer primären Strahlentherapie mit nur 12 %. Zudem kommt es nach einer zusätzlichen postoperativen Strahlentherapie in etwa 30 % zur Entwicklung von Beinödemen und urologischen Komplikationen (Landoni et al. 1997).

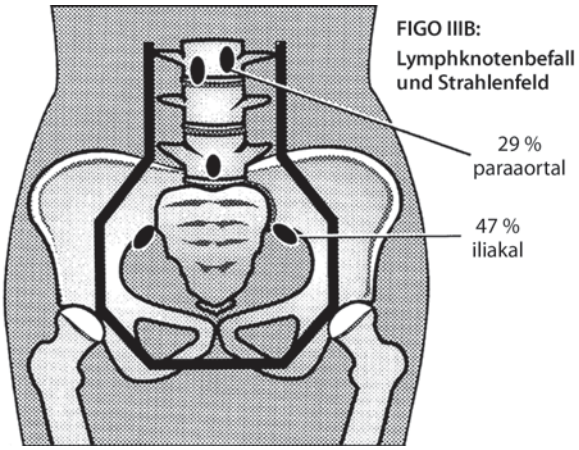


Abb. 6.17 Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls und Feldgrenzen im FIGO IIIb

Ausdehnung auf Blase und Rektum

Eine Ausdehnung auf Darm oder Blase und Ureter beobachtet man eigentlich nur bei Patientinnen in einem höheren Alter oder mit einem schlechten Allgemeinzustand.

Tipp

Eine niedrigdosierte perkutane Strahlentherapie kann hilfreich sein, um Schmerzen und Hämorrhagien zu lindern.

Wenn das Rektum beteiligt ist, kann man zur Vermeidung einer Entzündung bei Fistelbildung vorübergehend einen Anus praeter anlegen.

Cave

Kontrollbiopsien an Vagina, Blase und Rektum nach abgeschlossener Strahlentherapie sind mit einem hohen Risiko einer Fistelbildung oder chronischer Ulzera verbunden und sollten vermieden werden.

Bei Fistelbildung wird ein operatives Vorgehen notwendig. Bei Patientinnen mit einer Ausdehnung des Karzinoms in die Blase liegt die Überlebensrate nach einer Strahlentherapie nur bei 30 % und bei einer Urinfistel bei 4 %.

Tipp

Es ist zu überlegen, ob man bei Resttumor die Blase am Ende der perkutanen Strahlentherapie reseziert.

Die Indikation für eine Exenteration besteht bei kurativer Zielsetzung (Marnitz et al. 2009).

Das ist möglich, wenn sich ein kleiner zentraler Tumor nicht bis zur Beckenwand ausdehnt und keine Fernmetastasen vorliegen. Dies sind Patienten, die eine Überlebenschance im Stadium IVa haben.

Tipp

Es erscheint ratsam, vor Therapiebeginn interdisziplinär zu überlegen, wie man die prä- oder postoperative Strahlentherapie mit einer vorderen Pelvektomie verbindet.

Cave

Absolute Kontraindikationen gegen eine Exenteration sind eine nicht resezierbare Erkrankung an der Beckenwand und Fernmetastasen sowie medizinische, lebensbedrohliche Begleiterkrankungen, eine Psychose und unzureichende technisch-operative Voraussetzungen.

Eine Tumorausdehnung zu einer Beckenwand ist wegen der Möglichkeit einer Strahlenfibrose schwer zu beurteilen. Hinweisendes Symptom ist die Trias

- Beinödem,
- Ischiasschmerzen und
- Ureterverschluss.

Relative Kontraindikationen sind

- ein Alter über 70 Jahre,
- ein großes Tumorvolumen und
- Metastasen in die distale Vagina.

Die Mortalität bei Exenterationen beträgt etwa 14 % (Di Saia 1981).

Paraaortaler Lymphknotenbefall

Eine EORTC-Studie zeigte die Unwirksamkeit einer prophylaktischen, paraaortalen Strahlentherapie auf (Haie et al. 1988). Andererseits berichteten Rotman et al. (1995) und die amerikanische RTOG-Gruppe über eine 10 %ige Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate nach einer pelvinen und paraaortalen im Vergleich zu einer nur pelvinen Bestrahlung bei fünfmal mehr Komplikationen.

Wenige Zentren nehmen systematisch eine paraaortale Lymphadenektomie vor (Burghardt u. Haas 1985). Bei Patientinnen mit positiven paraaortalen oder Iliacacommunis-Lymphknoten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur etwa 15 %. Eine postoperative Strahlentherapie kann bei ihnen die 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 30 % anheben (Abb. 6.18).

Als Nebenwirkungen treten nach einer transperitonealen Lymphadenektomie in 16–33 % Darmkomplikationen auf, wenn man mit 55–60 Gy nachbestrahlt. Die Strahlentherapie mit 50 Gy nach einer extraperitonealen, paraaortalen Lymphadenektomie (Twiggs et al. 1985) führt nur in 9–12 % zu Grad-III-Nebenwirkungen. Bei positiven paraaortalen Lymphknoten findet sich ein supraklavikulärer Lymphknotenbefall in 5–30 % (Buchsbaum u. Lifshitz 1976).

Cave

Bei positiven Befunden der Skalenusbiopsie werden eine paraaortale Strahlentherapie oder auch eine Exenteration bei Patienten mit zentralem Rezidiv überflüssig.

Rezidivtherapie

Das Fortschreiten des Karzinoms innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgter Therapie wird als Progredienz, nicht als Rezidiv bezeichnet.

Frührezidive treten bis zum fünften postoperativen Jahr und Spätrezidive ab dem fünften Jahr auf.

Ein Rezidiv sollte vor jeder Strahlentherapie histologisch gesichert werden. Meistens handelt es sich um ein Randrezidiv (Beadle et al. 2010).

Tipp

Falls diese erfolglos sein sollte, ist sogar eine diagnostische Laparotomie zu überlegen.

Rezidive nach Operationen entwickeln sich im Bereich des Beckens:

Tipp

Lokalrezidive sind im Scheidenblindsack bzw. nach primärer Bestrahlung an der Zervix durch Probeexzision leicht zu sichern.

Beckenwandrezidive bevorzugen die Gegend der Spina ischiadica (sog. »Spinarezidive«). Meist gehen sie von karzinomatösen Lymphknoten aus, die bei der Operation nicht mitentfernt oder bei der Nachbestrahlung oder Primärbestrahlung nicht sterilisiert wurden. Ein Verdacht auf ein Beckenwandrezidiv ergibt sich aus

- dem Tastbefund,
- eventuell ansteigender BSG,
- abfallendem Körpergewicht,

Die Behandlung eines zentralen Rezidivs ohne Beckenwandbeteiligung nach einer Strahlentherapie besteht in

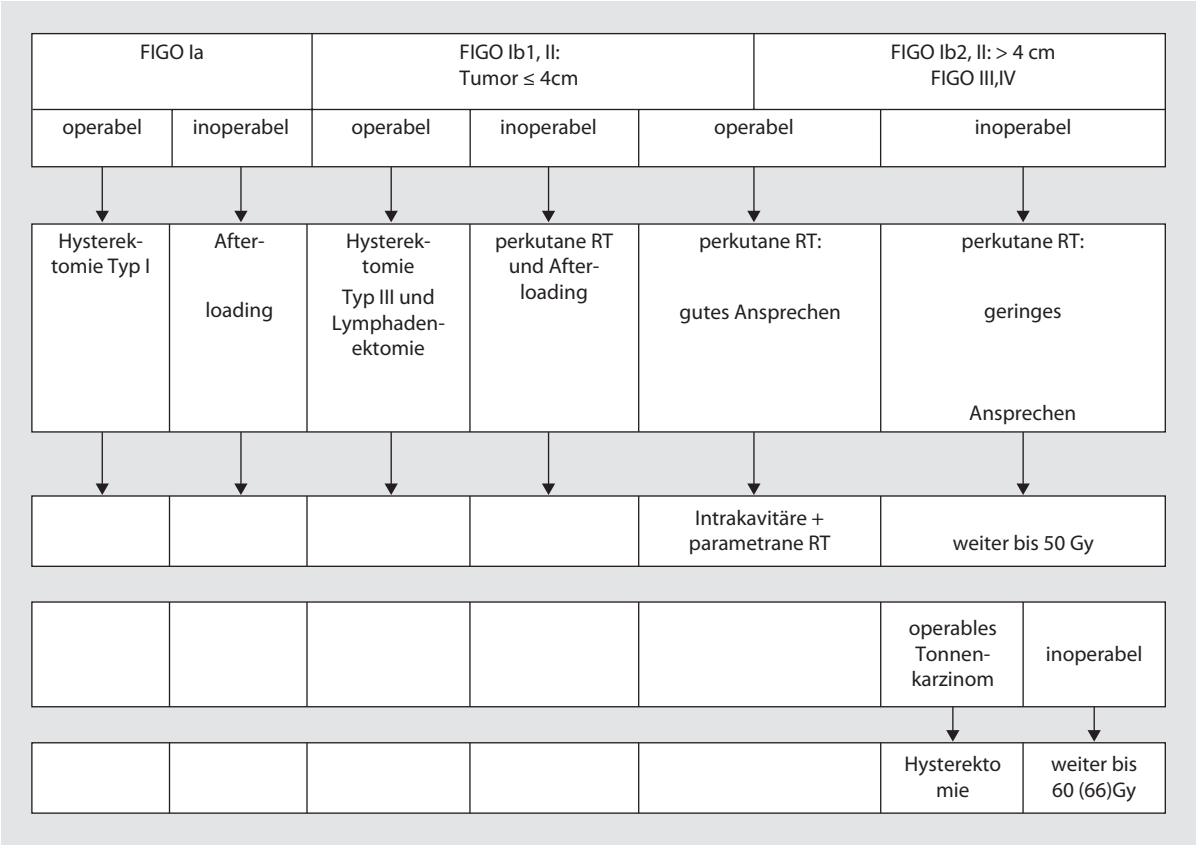


Abb. 6.18 Therapiekonzept in den FIGO-Stadien Ia–IV

einer Operation. Eine Indikation zur Operation gibt es auch bei Scheidenstumpfrezidiven, wenn sie einer Strahlenbehandlung nicht zugänglich sind.

Die Strahlentherapie eines Rezidivs nach einer Operation führt zu einer Überlebensrate von nur 26 %. Wenn eine Strahlenbehandlung vorangegangen ist, wird eine zweite kurative Therapie nur in Ausnahmefällen möglich sein, es sei denn, der Befund ist so klein, dass er mit einer umschriebenen Isodosenformung, z. B. einer interstitiellen Brachytherapie, erfasst werden kann.

Adenokarzinom

Etwa 80 % aller invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Die Adenokarzinome machen in neueren Berichten bis zu 19 % der Zervixkarzinome aus (Berek et al. 1984) während man sie früher nur in 5 % fand (Kjorstadt 1977).

Nach Angabe des FIGO-Annual-Report ist die Prognose in jedem Stadium ungünstiger als für die Plattenepithelkarzinome (Quinn et al. 2006). Auch wenn einige Autoren dies einer relativen Strahlenresistenz zugesprochen haben, ist es wahrscheinlicher, dass dies durch die Neigung der Adenokarzinome zu einem endophytischen Wachstum bedingt ist. Daher werden sie erst entdeckt, wenn sich ein größeres Tumorvolumen gebildet hat. Andere Autoren berichten, dass die Überlebensraten denen eines Plattenepithelkarzinoms vergleichbar sind (Eifel et al. 1990). Auch scheint eine lymphatische Metastasierung, wenn man sie mit der Größe des Primärtumors, dem histologischen Grading und der Invasionstiefe in Beziehung setzt, nicht häufiger als beim Plattenepithelkarzinom zu sein (Shingleton 1981). Deshalb ist die Indikation zu einer Operation im Stadium I oder zur Strahlentherapie gleich der beim Plattenepithelkarzinom. Neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) und klarzellige bzw. serös-papilläre Tumortypen sind selten und prognostisch ungünstiger (Quinn et al. 2006).

6.3.6 Sondersituationen

Zervixstumpfkarzinom

Das Risiko der Operation eines Zervixstumpfkarzinoms nach supravaginaler Uterusamputation ist höher als bei einem intakten Uterus.

Cave

Eine Operation ist deshalb nur indiziert bei einem oberflächlichen, wenig ausgedehnten Karzinom mit einer für eine Afterloading-Therapie sehr ungünstigen Anatomie.

Die alleinige Strahlentherapie, wie oben empfohlen, ist von Wert, wenn ein Zervixstumpf besteht, der eine katheterisierbare Länge von 2–4 cm hat.

Tipp

Liegt ein kleiner, oberflächlicher Tumor vor, kann es sinnvoll sein, mit der Afterloading-Therapie zu beginnen, da sich die Zervikalkanallänge im Verlauf der perkutanen Strahlentherapie verkürzt.

Da meist ein ausreichender Zervikalkanal nicht vorliegt, besteht die Strahlentherapie des Zervixstumpfes primär aus einer perkutanen Strahlentherapie mit einer etwas erhöhten Dosis gefolgt von einer niedrigdosierten intrakavitären oder interstitiellen Behandlung.

Cave

Die Prognose ist jedoch ungünstig, da die Strahlentherapie oft nicht in voller Dosis erfolgen kann.

Zervixkarzinom bei Pessarträgerinnen

Diese zervikovaginalen Karzinome beginnen in einem der Vaginalfornices und dehnen sich auf die Zervix oder die Vagina aus.

Tipp

Das Planungsvolumen der perkutanen Therapie sollte die gesamte Vagina einschließen.

Zervikale Blutung

Patientinnen mit großen Tumoren können lebensbedrohliche Blutungen haben.

Tipp

Eine Biopsie zur Sicherung des Karzinoms ist notwendig.

Bei leichten Blutungen genügen oft Bettruhe, Eisblase und eine lokale Blutstillung durch Koagulation des Tumors mit Azeton oder einer Eisenchloridlösung, aber auch eine Tamponade mit Gaze, die mit einem Fibrinolysehemmer (z. B. Anvitoff, Ugurol) getränkt ist.

Die perkutane Strahlentherapie führt nach etwa 8-bis 10-tägigen Fraktionen mit 1,8–2 Gy zu einer Blutstillung.

Eine andere Möglichkeit der Blutstillung ist eine intravaginale Orthovolttherapie oder Afterloading-Therapie, die auf die Portio gerichtet und zur Vagina hin abgeschirmt wird.

Cave

Nachteilig dabei ist, dass intrazervikal eine zu geringe Dosis appliziert wird und eine nachfolgende intrazervikale Strahlentherapie durch die bereits in den Risikoorganen Rektum und Blase applizierte Dosis eingeschränkt ist.

Tipp

Die genannten Verfahren sind weniger aufwendig als radiologische oder operative Interventionen zur Gefäßligatur.

Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Bei nur einem von 2000 Zervixkarzinomen ist eine Schwangerschaft zu erwarten. Es erscheint angezeigt, alle schwangeren Patientinnen bei der 1. Schwangerschaftsuntersuchung auch zytodiagnostisch und kolposkopisch zu untersuchen.

Jede bei der Inspektion verdächtige Region sollte biopsiert werden. Besteht zytologisch ein starker Verdacht und ist der Befund kolposkopisch unverdächtig, sollte eine Konisation in Betracht gezogen werden. Sie ist nur ab dem 2. Trimester indiziert, da sie im 1. Trimester in 33 % zu einem Abort führt.

Die Behandlung ist von der Operabilität des Zervixkarzinoms, der Lebensfähigkeit des Kindes und dem Wunsch der Patientin abhängig (Tab. 6.6).

Stadium-Ib-Karzinom.

Wenn die Invasionstiefe mehr als 5 mm beträgt, gleicht die Behandlung der beim klinisch eindeutigen Zervixkarzinom. Die heutigen Möglichkeiten einer neonatalen Intensivbetreuung erlauben eine 75 %-ige Überlebensrate von Kindern, die in der 28. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, und von 90 % für die nach der 32. Woche Geborenen. Eine fetale pulmonale Reife kann mit einer Amniozentese bestimmt werden, die sofortige Behandlung kann beginnen, wenn eine pulmonale Reife bestätigt ist. Die Therapie sollte möglichst nicht länger als 4 Wochen aufgeschoben werden. Sie besteht aus einer Entbindung mit Kaiserschnitt, gefolgt von einer radikalen Hysterektomie mit pelviner Lymphknotendissektion. Tab. 6.6.

Stadium-II-III-Karzinom.

Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in den Stadien II–III sollten mit einer Strahlentherapie behandelt werden. Wenn der Fetus lebensfähig ist, wird er mit einer

Tab. 6.6 Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

FIGO-Stadium	Entbindung	Nachbehandlung
Ia < 3 mm tief	Abwarten, spontan	Einfache Hysterektomie und Lymphadenektomie
Ia 3–5 mm oder Lymphangiosis	Kaiserschnitt bei Lebensfähigkeit	Radikale Hysterektomie und Lymphadenektomie
Ib > 5 mm	Kaiserschnitt bei Lebensfähigkeit	Radikale Hysterektomie und Lymphadenektomie
II–III	3. Trimester bei Lebensfähigkeit	Kaiserschnitt und postoperative Nachbestrahlung
II–III	2. Trimester	Individuelles Vorgehen
	1. Trimester	Abort postabortale perkutane und intrakavitäre Bestrahlung

klassischen Sectio caesarea entbunden, und die Strahlentherapie erfolgt postoperativ. Ist das Kind noch nicht lebensfähig oder die Schwangerschaft noch im 1. Trimester, kann mit einer perkutanen Strahlentherapie begonnen werden, in der Hoffnung, dass ein spontaner Abort vor einer Dosis von 40 Gy eintritt. Im 2. Trimester lässt sich der Therapiebeginn etwas hinauszögern, um die Lebenserwartung des Kindes zu erhöhen. Sollte die Patientin dies wünschen, wird vor der Entbindung die pulmonale Reife des Kindes festgestellt. Prognose: Die Überlebensrate ist insgesamt gut, da der Anteil der Patientinnen mit einem Stadium I hoch ist. Beim fortgeschrittenen Karzinom ist die Prognose in der Schwangerschaft in Relation zum Stadium ungünstiger (Hacker et al. 1982). Wird das Karzinom erst in der Postpartumperiode festgestellt, ist die Prognose schlecht. Dies liegt wohl an der hormonellen Umstellung post partum.

Pyometra, Hämatometra

Eine Hämatometra kann durch Dilatation des Zervikalkanals drainiert werden und hat keinen weiteren Einfluss auf die Therapie. Die Pyometra sollte man ebenfalls drainieren und eine antibiotische Therapie einleiten.

Cave
Die Einlage eines Fehling-Röhrchens ist dagegen weniger wirksam, da es verstopfen kann.

Liegt ein tuboovarieller oder parametraner Abszess vor, ist eine Laparotomie vorzuziehen. Mit der Strahlentherapie kann bei einem fortgeschrittenen Karzinom erst nach Normalisierung der Leukozytenzahl und anderer Entzündungszeichen begonnen werden.

Ergebnisse der Operation, der alleinigen Strahlentherapie und ihrer Kombination

Die Wirksamkeit von 4 HDR-Fraktionen wurde veröffentlicht durch Busch et al.(1999). Es wurden 73 Patientinnen mit den folgenden Punkt-A-Dosen behandelt: 36 Gy äußere Strahlentherapie mit einer Fraktionierung von 2 Gy und 4 × 7,5 Gy HDR-Brachytherapie. Die Patientinnen erhielten keine Chemotherapie. Allgemein verwendete man Vaginalzylinder mit 7,5 Gy auf den Punkt A, auf die obere Hälfte der Vagina mit einer Dosierungstiefe von 5 mm. Die erkrankungsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate betrug 100 % im Stadium IB, 76 % im Stadium IIA, 60 % im Stadium IIB, 67 % im Stadium IIIA, 50 % im Stadium IIIB und 40 % im Stadium IVA. Die Nebenwirkungsraten Grad III und IV betrugen beide 1,4 % (Abb. 6.19).

Die 5-Jahres-Überlebensraten des sechsten Stockholmer Annual Report von 2006 betrugen für 15081 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der Jahre 1996 bis 1998 69,9 %: im Stadium Ib1 89,1 %, Ib2 75,7 %, IIa 73,4 %, IIb 65,8 IIIa 39,7 %, IIIb 41,5 %, IVa 22 % und IVb 9,3 % (Quinn et al. 2006). Die 5-Jahres Überlebensraten abhängig von den Therapiemodalitäten sind in Abb. 6.19 dargestellt. In den fortgeschrittenen Stadien ist die Radiochemotherapie einer alleinigen Operation überlegen.

Grundsätzlich sollte man, wenn präoperativ zu erkennen ist, dass eine postoperative Strahlentherapie erforderlich sein wird, wegen der damit verbundenen Nebenwirkungen einer primären Radiochemotherapie den Vorzug geben.

6.3.7 Aktuelle und zukünftige Entwicklungen

R. Pötter, J. Dimopoulos

Einleitung

In den letzten Jahren wurde durch die Integration der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) in den Prozess der Bestrahlungsplanung bei der Brachytherapie von gynäkologischen Tumoren eine Methodik entwickelt, die eine Anpassung der Dosisverteilung an das Zielgebiet und an die umgebenden Risikostrukturen ermöglicht (Wachter-Gerstner et al. 2003).

Die dominierende Rolle der röntgengestützten Bestrahlungsplanung, basierend auf den Empfehlungen

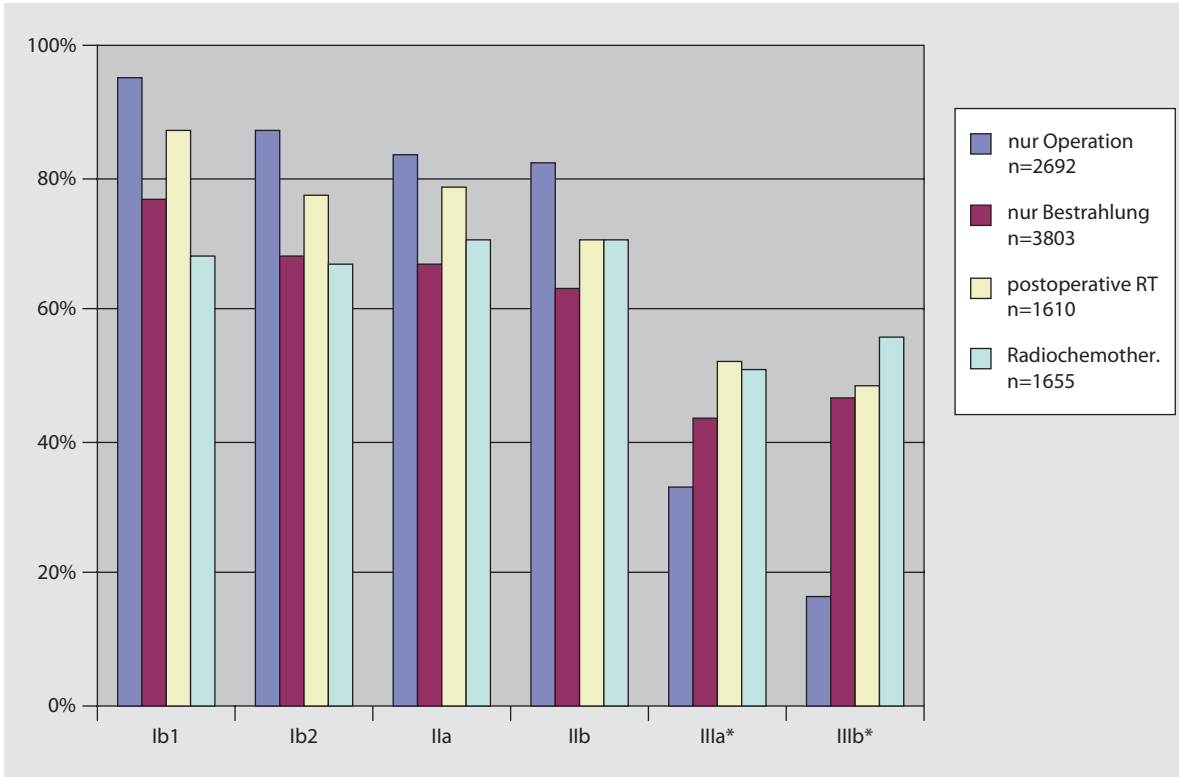


Abb. 6.19 FIGO 6th Annual Report: 5-Jahresüberleben abhängig von der Therapie (* = 4- Jahresergebnisse)

des ICRU-Reports 38, scheint durch den zunehmenden Bekanntheitsgrad von CT/MRT-gestützten Verfahren an Bedeutung zu verlieren (ICRU-Report 38 1985; Gerbaulet et al. 2002). Eine systematisierte Anwendung dieser Methodik ist durch die Veröffentlichung von Richtlinien der gynäkologischen GEC-ESTRO-Gruppe für die MRT-basierte Brachytherapie des Zervixkarzinoms ermöglicht worden und basiert v. a. auf Entwicklungen, die durch die Wiener und Pariser Schule geprägt worden sind (Haie-Meder et al. 2005; Pötter et al. 2005). Publikationen über klinische Ergebnisse liegen bisher lediglich über die Behandlung des Zervix- und des Endometriumkarzinoms vor (Pötter et al. 2005; Dimopoulos et al. 2005; Weitmann et al. 2005); die Anwendung bei anderen gynäkologischen Tumoren ist jedoch auch bereits beschrieben worden (Pötter et al. 2002).

Potenzial der Bildgebung – CT vs. MRT

Zweifellos entstehen bereits durch den Einsatz der CT, durch die Darstellung der pelvinen Topographie und der relativen Lage des Applikators zu den umgebenden Strukturen, deutliche Vorteile im Vergleich zu den konventionellen röntgengestützten Verfahren.

Durch die Anwendung der MRT kommt es zusätzlich zu einer deutlichen Verbesserung in der Qualität der Darstellung von Weichteilen. Die Möglichkeit der multiplanaren Abbildung einerseits und der Differenzierung zwischen Tumor und anatomischen Strukturen (Corpus und Cervix uteri, Vagina, Parametrien) anderseits gestattet eine exakte Beurteilung der Tumorregression (Dimopoulos et al. 2005; Abb. 6.20). Die geringere Verfügbarkeit der MRT im Rahmen der Brachytherapie im Vergleich zur CT ermöglicht ihre Anwendung jedoch nur in wenigen Zentren. Aufgrund ihrer eindeutigen Vorteile, ihrer vielversprechenden vorläufigen klinischen Ergebnisse und ihres zunehmenden Bekanntheitsgrads wird in den folgenden Abschnitten auf die Anwendung der MRT-gestützten HDR-Brachytherapie eingegangen.

MRT-gestützte Brachytherapie

Medizinische Bestrahlungsplanung

Als Grundlage für die Bestrahlungsplanung dient die gynäkologische Untersuchung mit zeichnerischer Dokumentation bei Diagnosestellung und während der Strahlentherapie (Abb. 6.21).

Bildgebende Verfahren, v. a. die MRT, sind für die Beurteilung der Tumorausdehnung, -topographie und -regression von Bedeutung (Pötter et al. 2002; Abb. 6.21). Die Schnittbilddiagnostik zum Zeitpunkt der Brachytherapie sollte mit liegendem Applikator erfolgen (Abb. 6.21).

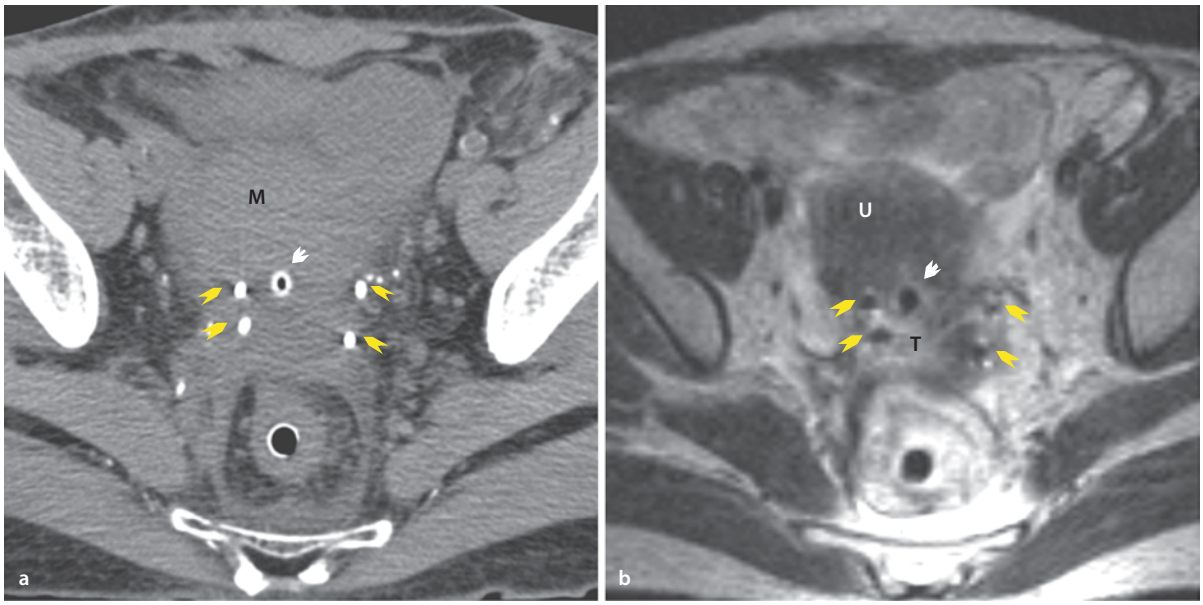


Abb. 6.20 **a, b.** Gegenüberstellung von CT (**a**) und MRT (**b**) bei einer Patientin mit Zervixkarzinom FIGO-Stadium IIIB zum Zeitpunkt der Brachytherapie bei liegenden Applikatoren (Stiftring und Nadeln in den Parametrien). **a** Weichteildichte Masse (M) zentral im kleinen Becken. Die Pfeile zeigen auf den Stift und die Nadeln. Eine Differenzierung zwischen Tumor und Uterus scheint nicht möglich. **b** Verbesserte Weichteildarstellung in der MRT mit deutlicher Differenzierung zwischen Tumor (T) und Uterus (U). Stift und Nadeln (Pfeile). Der Anteil des Restgewebes (graue Zonen) in den Parametrien ist deutlich sichtbar

Während die CT insbesondere eine Abschätzung der Dosisverteilung auf die Risikostrukturen ermöglicht, ist dies durch die MRT auch für die Zervix und den Tumor möglich (Dimopoulos et al. 2005; Wachter-Gerstner et al. 2003).

MRT-gestützte Applikation und Bildakquisition

Für die Durchführung der Applikation bedarf es handelsüblicher MRT-kompatibler Applikatoren, die mit niedriger Signalintensität auf T2-gewichteten Sequenzen erscheinen.

Beim Zervixkarzinom basieren diese in ihrer Konstruktion auf großen traditionellen Schulen, wobei die wesentlichen Grundformen durch die Ovoide (Manchester-Typ), die Ovoide mit Abschirmung (Fletcher-Typ) und den Ring (Stockholm-Typ) gegeben sind. Für das Endometriumkarzinom können modifizierte Heyman-Applikatoren und für das Vaginalkarzinom oder Rezidivtumoren Vaginalzylinder bzw. interstitielle Nadeln verwendet werden.

Für die MRT-Bildakquisition im Rahmen der Brachytherapie bedarf es der Anwendung spezifischer Protokolle (Dimopoulos 2005). Als Grundlage dienen T2-gewichtete Sequenzen in unterschiedlichen Orientierungen. Die Applikation erfolgt unter rückenmarksnaher oder allgemeiner Anästhesie in Steinschnittlage.

Tipp

Bei Unklarheiten bezüglich der topographischen Verhältnisse kann die Applikation ultraschallgezielt erfolgen.

In weiterer Folge wird der Applikator bzw. werden die Applikatoren in die Gebärmutter, die Scheide oder den Scheidenblindsack eingebracht.

Um die Lage in Bezug auf die Gebärmutter, die Vagina oder den Scheidenblindsack und den Tumor festzustellen, werden anschließend T2-gewichtete Sequenzen in normaler Rückenlage (Position der Bestrahlung) angefertigt. Im Falle einer Fehllage oder Perforation des Uterus kann mit Hilfe der gewonnenen Information über die Topographie die Implantation wiederholt werden, um eine adäquate Positionierung zu erzielen.

Eine MRT-gezielte Implantation unter direkter Sicht der Nadeln ist aufgrund der Lagerung der Patientinnen in Steinschnittlage nicht möglich.

Bei großen Tumoren mit insuffizienter Rückbildung bzw. ungünstiger Lage nach Durchführung der Teletherapie bedarf es oft kombinierter intrakavitärer bzw. interstitieller Techniken (Abb. 6.21, Abb. 6.22, Abb. 6.23), die möglicherweise ein »MRI-guided–Vorgehen« erfordern.

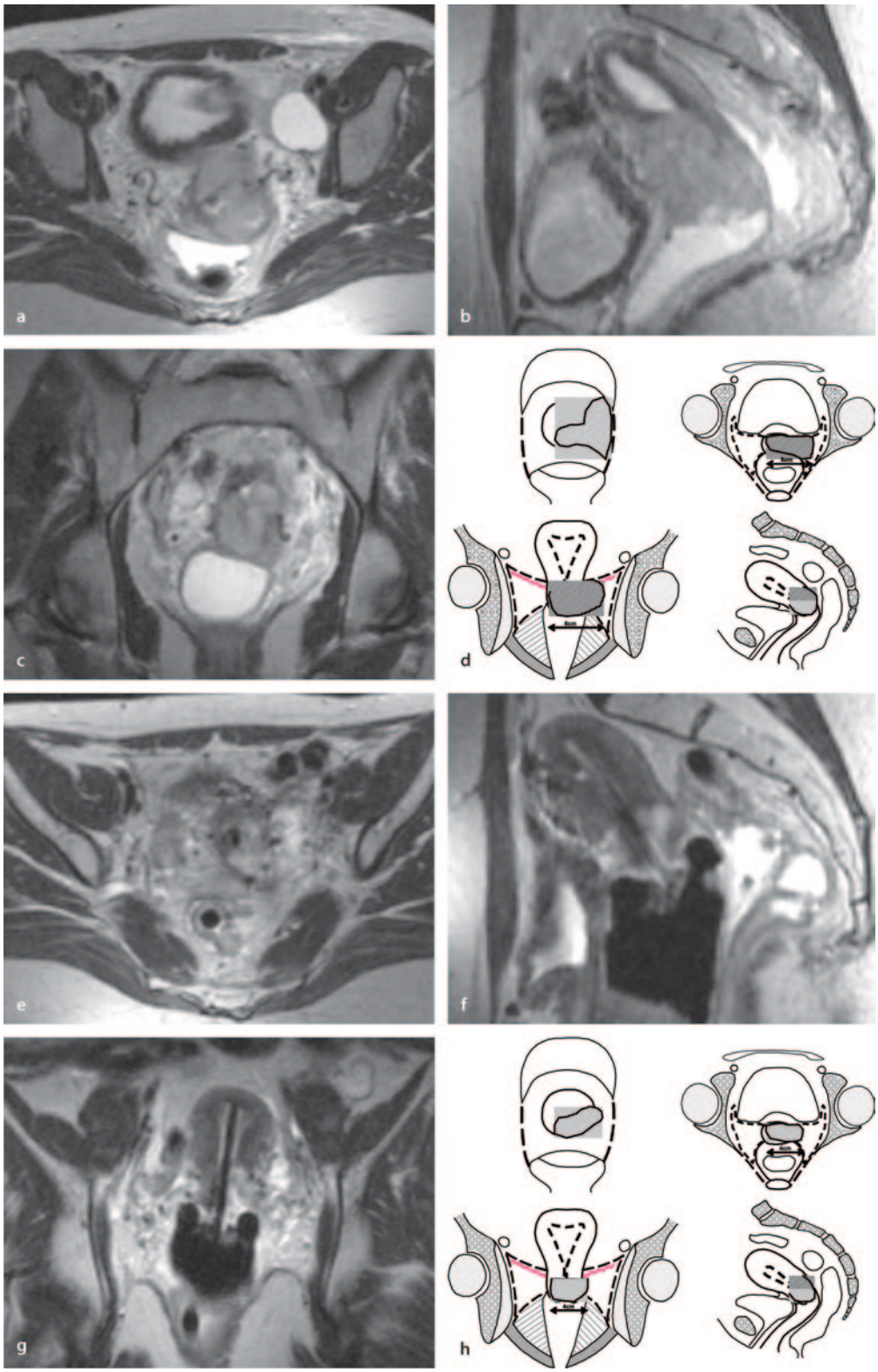


Abb. 6.21 MRT-Untersuchung und klinischer Befund **a–d**zum Zeitpunkt der Diagnose und **e–h** zum Zeitpunkt der Brachytherapie bei einer Patientin mit Zervixkarzinom im Stadium IIB. **a–d** T2-gewichtete **a** transversale, **b** sagittale, **c** koronare MRT-Bilder und klinische Zeichnung in 3 Ebenen **d** (Spekulumsicht mit Angabe der Tumorbreite). Signalreiche Raumforderung der Cervix uteri mit Infiltration des distalen Drittels des linken Parametriums, des Corpus uteri und der proximalen linken Vagina. T2-gewichtete **e** transversale, **f** sagittale, **g** koronare

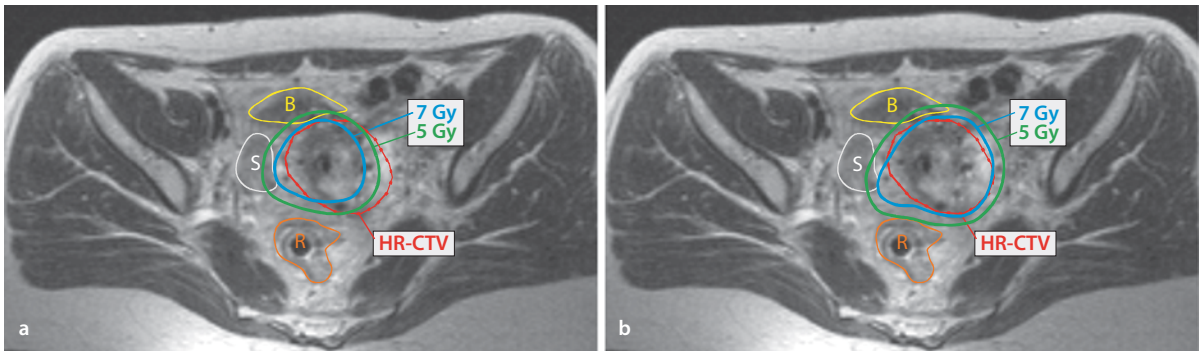


Abb. 6.22 Planungs-MRT mit 3D-Rechnerplanung für eine Standardbeladung und eine modifizierte Beladung. Gegenüberstellung der Dosisverteilung bei **a** optimierter Beladung eines Stiftringapplikators und **b** nach Anpassung der Verweilzeiten und -orte im Stiftring und zusätzlicher Beladung der Nadeln. 7-Gy-Isodose (etwa 10 Gy bei α/β von 10, etwa 40 Gy bei 4 Applikationen), 5-Gy-Isodose (etwa 8 Gy bei α/β von 3, ~32 Gy bei 4 Applikationen) und Konturen von HR-CTV, Blase (B), Rektum (R), Sigma (S). Es kommt zu einer deutlichen Verbesserung der Auslastung des HR-CTV

Nach Beendigung der Applikation werden orthogonale Röntgenaufnahmen mit Hilfe einer isozentrischen Referenzbox für die Dokumentation und für die Überlagerung des Applikators bzw. der Applikatoren und Messsonden auf transversale MRT-Bilder angefertigt.

Darstellung, Definition und Konturierung des Zielvolumens

Grundlage für die Definition des Zielvolumens der Brachytherapie ist die Tumorausdehnung zu diesem Zeitpunkt unter Berücksichtigung der primären Ausdehnung (Haie-Meder et al. 2005; Pötter et al. 2005).

Das Zielvolumen für den Hochrisikobereich (75–90 Gy; HR) schließt keine oder nur geringe Sicherheitsabstände ein. Es beinhaltet den zum Zeitpunkt der Brachytherapie in der klinischen Untersuchung tastbaren und in der MRT sichtbaren Resttumor, der auf T2-gewichteten Sequenzen mit hoher Signalintensität abgebildet wird. Die auf T2-gewichteten Sequenzen sichtbaren grauen Zonen von intermediärer Signalintensität in den Parametrien und im Uterus werden ebenfalls in das HR-CTV einbezogen (Haie-Meder et al. 2005; Pötter et al. 2005). Wenn ein Zielvolumen für einen intermediären Risikobereich (6 Gy; IR) angegeben wird, sind hier meistens Sicherheitsabstände zwischen 10 und 15 mm in Richtung Parametrien, Parakolpien, Uterus und Vagina sowie 5–10 mm in Richtung Blase und Rektum entsprechend der ursprünglichen Tumorausdehnung miteingeschlossen.

Bei Tumoren mit vaginalem Befall werden für das IR-CTV Sicherheitsabstände in Richtung Vagina empfohlen, die sich an der ursprünglichen Ausdehnung orientieren. Für das HR-CTV ist die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Brachytherapie maßgebend.

Darstellung und Konturierung von Risikoorganen

Die Einführung der MRT in den Prozess der Bestrahlungsplanung hat die Visualisierung von Organgrenzen und -wänden mit hoher Genauigkeit ermöglicht (Dimopoulos et al. 2005).

Im Gegensatz zu der konventionellen röntgengestützten Planung, bei der die Dosis an definierten Punkten des Rektums und der Blase (ICRU-Punkte) gemessen wird, wird bei der MRT-gestützten Brachytherapie die Dosisbelastung an kleinen Volumina von Risikostrukturen bestimmt, die am meisten exponiert sind (Kirisits et al. 2005).

Als Risikostrukturen werden zusätzlich zu Rektum und Harnblase das Sigmoid und topographisch relevante Darmabschnitte betrachtet.

Organwände werden auf T2-gewichteten Sequenzen mit niedriger Signalintensität dargestellt. Für die Konturierung wird die Organwand einfach konturiert. Bei Betrachtung kleiner Volumina (2 cm^3) ist dadurch eine gleichwertige Abschätzung der Dosisbelastung wie bei der Konturierung von Organwänden möglich (Wachter-Gerstner et al. 2003).

Physikalische Bestrahlungsplanung

Die 3-D-MRT-gestützte Bestrahlungsplanung erfolgt mit liegendem Applikator (Kirisits et al. 2005). Nach Anfer-

MRT-Bilder. **h** Zeichnerische Dokumentation des klinischen Befunds zum Zeitpunkt der Brachytherapie bei liegendem Applikatoren. Mäßiges Tumoransprechen mit Restinfiltration im Bereich des linken Parametriums mit ungünstiger Lage in Relation zu dem intrauterinen Applikator. Aufgrund der ungünstigen topographischen Verhältnisse wurde eine kombinierte endokavitäre bzw. interstitielle Technik (3 Nadeln) angewendet.

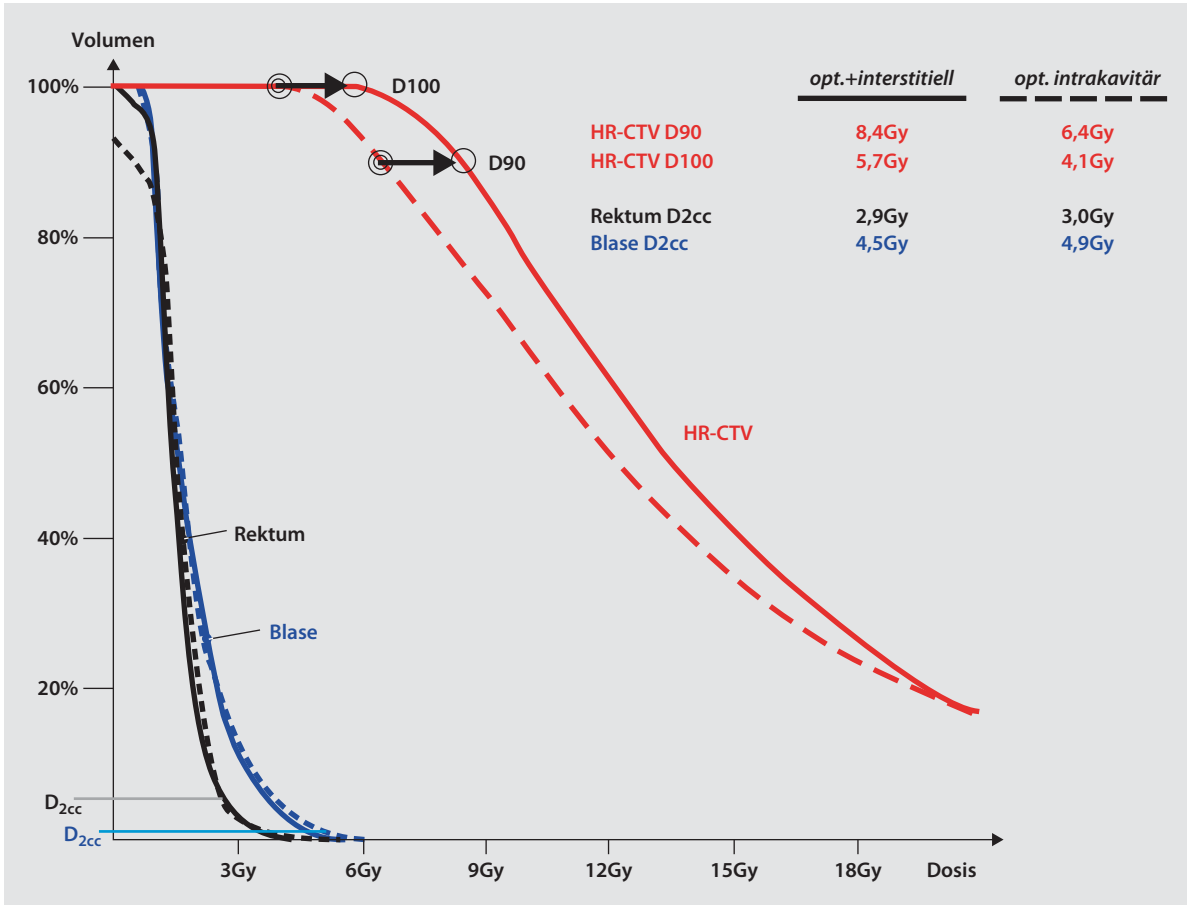


Abb. 6.23 DVH für den optimierten Plan mit Beladung der Nadeln (kontinuierliche Linien) und den Plan mit optimierter Beladung des Stiftringapplikators (unterbrochene Linien). Abbildung von dosisbezogenen Parametern für das HR-CTV (D_{90} und D_{100}) und Dosisbelastungen für die 2-cm^3-Volumina der Harnblase und des Rektums. Wie aus der Tabelle ersichtlich, kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Werte für das HR-CTV unter gleichbleibender Belastung für die Risikoorgane mit einer Gesamtdosis D_{90} von 95 Gy

tigung der entsprechenden Sequenzen erfolgt die digitale Transferierung der (transversalen) Bilder an das Planungssystem.

In weiterer Folge werden die Applikatoren und Messsonden mit Hilfe der vorher angefertigten orthogonalen Röntgenaufnahmen auf (transversalen) MRT-Bildern überlagert. Eine direkte Rekonstruktion auf den importierten MRT-Bildern ist nicht bei allen handelsüblichen Applikatoren möglich. Nachdem das HR-CTV und die Risikostrukturen (Blase, Rektum, Sigmoid) konturiert worden sind, können DVH für die Berechnung von Dosis-Volumen-Parametern generiert werden (◘ Abb. 6.22, ◘ Abb. 6.23). Die Verweilzeiten und -orte der Quelle werden an die individuelle topographische Situation angepasst, um eine optimale Verteilung der Dosis zu erreichen (◘ Abb. 6.22). Die Anpassung erfolgt unter visueller Kontrolle der Isodosenverteilung in den seriellen Schnittebenen und unter Berücksichtigung der generierten DVH-Parameter für das HR-CTV und die Risikostrukturen.

Dosis-Volumen-Histogramm-Parameter

Die im Rahmen der physikalischen Bestrahlungsplanung errechneten Dosis-Volumen-Histogramm(DVH)-Parameter dienen einerseits als Maß für die Auslastung des HR-CTV und anderseits als Maß für die Belastung von Risikostrukturen (Kirisits et al. 2005; ◘ Abb. 6.23).

Die Auslastung des Zielgebiets kann durch dosisbezogene Parameter beschrieben werden, wie die D_{90} oder die D_{100}, die der Dosis entsprechen, die 90 % bzw. 100 % des HR-CTV ausfüllt, und durch volumenbezogene Parameter, dem V_{100} oder dem V_{200}, die den Volumina des HR-CTV entsprechen, die 100 % bzw. 200 % der vorgeschriebenen Dosis erhalten (◘ Abb. 6.23).

Die Belastung an den Risikostrukturen kann durch die Angabe der Dosis für bestimmte Volumina der konturierten Organe beschrieben werden (z. B. $D_{0,1\ cm^3}$, $D_{1\ cm^3}$, $D_{2\ cm^3}$). Hierbei handelt es sich um die minimale Dosis an den am meisten exponierten Anteilen des Organs (z. B.

minimale Dosis von 5 Gy an den am meisten exponierten 2 cm^3 der Harnblase; ◘ Abb. 6.23).

Dosis, Dosisleistung, Fraktionierung

Die im Rahmen der MRT-gestützten HDR Brachytherapie angewendeten Dosierungs- und Fraktionierungsschemata werden einerseits auf der Anwendung des linear-quadratischen Modells und anderseits auf Dosisangaben für DVH-Parameter basierend festgelegt (Stitt et al. 1992; Kirisits et al. 2005; Petereit et al. 1999; Pötter et al. 2000).

Durch das linear-quadratische Modell können unterschiedliche Fraktionierungen vergleichbar gemacht und mit der Teletherapie in Beziehung gesetzt werden. Die Umrechnung der Dosis der Brachytherapie (α/β von 10 für den Tumoreffekt) und in weiterer Folge die Bestimmung der Gesamtdosis durch die Addierung der Brachy- und Teletherapiedosis ermöglichen die Abschätzung des Gesamteffektes.

Im Gegensatz zu den Dosisangaben in der Literatur, die meistens auf Punkt A bezogen sind, werden im Rahmen der schnittbildgestützten Brachytherapie Dosisangaben für die oben beschriebenen DVH-Parameter des HR-CTV verwendet (z. B. D_{90} als minimale Dosis im Zielvolumen; Kirisits et al. 2005). Als Ausgangswert für die Dosisverschreibung dienen Erfahrungswerte über Punkt A aus großen Serien in der internationalen Literatur. Die meistens angegebenen Gesamtdosen sind:

- 75 Gy für kleine lokal begrenzte Tumoren (IB 1, IIA, IIB (2–3 cm)) und
- 85 Gy für große lokal fortgeschrittene Tumoren (IB 2, IIB (> 3–4 cm), III B, III A, IVA; Gerbaulet et al. 2002; Perez et al. 1999).

Von diesen Ausgangswerten beginnend und unter gleichzeitiger Berücksichtigung der erlaubten Dosisgrenzwerte für die oben beschriebenen DVH-Parameter der Risikostrukturen (z. B. maximale Dosis von 75 Gy an 2 cm^3 der am meisten exponierten Anteile des Rektums) ist eine Erhöhung der Gesamtdosis für das HR-CTV möglich (Dosiseskalation; ◘ Abb. 6.22).

Bei einer Gesamtdosis von 45 Gy über offene Felder durch die Teletherapie würde der Beitrag der Dosis durch die Brachytherapie für kleine bzw. für große Tumoren 30 Gy bzw. 40 Gy betragen. Fraktionierungsbeispiele wären 3×7 Gy bzw. 4×7 Gy oder 4×5,7 Gy bzw. 5×6 Gy. Um einen höheren Dosisanteil durch die Brachytherapie bei kleinen Tumoren zu erzielen, erfolgt bei der Teletherapie häufig eine Ausblockung der zentralen Anteile (Volumen der Isodose durch Punkt A). In solchen Fällen ist eine Anpassung der Fraktionierung erforderlich. Für eine Gesamtdosis von z. B. 20–25 Gy für die zentralen Anteile durch die Teletherapie bedarf es einer Gesamtdosis von 50–60 Gy durch die Brachytherapie. Dies entspricht z. B. einer Fraktionierung von 5- bis 6×7 Gy bzw. 6- bis 8×6 Gy.

Dosis-Volumen-Grenzwerte für die Risikoorgane

Auch für die Risikoorgane empfiehlt es sich, die isoeffektive Gesamtdosis mit Hilfe des linear-quadratischen Modells zu ermitteln. Dies geschieht durch eine Umrechnung der Dosis der Brachytherapie (α/β von 3 für spätreagierende Gewebe) und eine Addierung von Brachy- und Teletherapiedosis (Gerbaulet et al. 2002; Stitt et al. 1992; Pötter et al. 2005).

Entsprechend den klinischen und dosimetrischen Erfahrungen der jeweiligen Institution bzw. traditioneller Schulen über die von der ICRU 38 vorgeschlagenen Referenzpunkte für Rektum und Harnblase empfiehlt es sich, Toleranzdosen für die jeweiligen Organe zu bestimmen (ICRU 38 1985). Für das Rektum werden Bereiche von 70–75 Gy und für die Harnblase von 80–90 Gy angegeben (Gerbaulet et al. 2002). Ausgehend von diesen Werten werden Dosisgrenzwerte für die oben beschriebenen Volumina der Risikoorgane (z. B. 0,1 cm^3, 2 cm^3, 5 cm^3) definiert, wobei nach bisherigen Erfahrungen der Toleranzwert für das 2 cm^3-Volumen des Rektums und für den ICRU-Punkt korrelieren (Kirisits et al. 2005).

Bei einer Gesamtdosis von 45 Gy über offene Felder durch die Teletherapie würde die erlaubte Dosisbelastung für das 2 cm^3-Volumen des Rektums bzw. Sigmas durch die Brachytherapie 25–30 Gy (70–75 Gy) und für die Harnblase 35–45 Gy (80–90 Gy) betragen. Beispiele für die fraktionierte Belastung von Rektum und Harnblase wären 4×4,5 Gy bzw. 4×6 Gy oder 3×5,5 Gy bzw. 3×7 Gy.

Im Rahmen der physikalischen Bestrahlungsplanung wird als Minimalanforderung versucht, diese Toleranzgrenzwerte für die Risikostrukturen nicht zu überschreiten und gleichzeitig eine optimale Auslastung des HR-CTV zu erzielen (Wachter-Gerstner et al. 2003; Kirisits et al. 2005).

Cave

Durch die Anpassung der Verweilzeiten und -orte der Strahler zur Erfassung der meist laterodorsal gelegenen Tumorausläufer entstehen auf diese Weise Veränderungen, die in der Größenordnung von Millimetern liegen und bezogen auf den Dosis- bzw. Volumeneffekt durchaus relevant sind.

Sie führen meistens zu einer Einhaltung der oben beschriebenen minimalen Erfordernisse (z. B. D_{90}; ◘ Abb. 6.22, ◘ Abb. 6.23). Falls die vorgeschriebenen Werte mit einer intrakavitären Therapie nicht erzielt werden können, erfolgt eine kombinierte intrakavitäre/interstitielle Therapie.

Ergebnisse

Die Anzahl der Publikationen über die Behandlungsergebnisse unter Anwendung der MRT-gestützten Planung ist aufgrund der Neuartigkeit noch begrenzt. Die vorerst veröffentlichten Kurzzeitergebnisse über die lokale Kontrolle und die Nebenwirkungsraten sind allerdings äußerst vielversprechend: Sie betragen etwa 100 % lokale Kontrolle bei < 5 cm, 90 % bei 5 cm, bei 5% G3-4–Nebenwirkungen (Pötter et al. 2005; Dimopoulos et al. 2005).

6.4 Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms

P. Fritz

6.4.1 Einleitung

Die ersten Berichte über die endoluminale Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen gehen auf das Jahr 1935 zurück, in dem Guisez (1935) eine Technik mit Radiumbougies inaugurierte.

Das Schrifttum enthält zahlreiche Phase-I/II-Studien mit kleinen Patientenzahlen, deren Auflistung keinen erweiterten Informationsgewinn bedeuten würde. Generell müssen sich die brachytherapeutischen Ansätze mit kurativer Intention, d. h. die Kombinationen von perkutaner und intraluminaler Bestrahlung an den Ergebnissen der alleinigen perkutanen Strahlentherapie oder Radiochemotherapie messen. Alle palliativen Ansätze müssen mit den nichtradioonkologischen Palliativmaßnahmen wie Bougierung, Tubus- oder Stentimplantation und Laserung konkurrieren oder sie ergänzen. Zur Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms existieren nur wenige randomisierte Studien, meist mit kleinen Zahlen und nur ungenauen Angaben zur Biometrie, speziell zur statistischen Aussagekraft. Wir beschränken uns deshalb, sofern zur Beantwortung der Fragestellung vorhanden, auf exemplarische Serien mit größeren Patientenzahlen und auf klinisch kontrollierte Studien mit mindestens 100 randomisierten Patienten. Die frühere LDR- oder MDR-Brachytherapie wird nur am Rande berücksichtigt, da Langzeitbestrahlungen kaum noch Anwendung finden und HDR-Afterloading-Geräte heutzutage zur Standardausstattung einer jeden strahlentherapeutischen Abteilung gehören.

Konzepte der Brachytherapie

Brachytherapie als alleinige Primärbehandlung

Das in einem schlauchförmigen Organ zumeist zirkulär wachsende Ösophaguskarzinom ist für eine Kontaktbestrahlung mit einer intraluminalen Strahlenquelle, die transoral mit einem Schlauchapplikator eingebracht wird, leicht zugänglich (Abb. 6.24). Betrachtet man aber das Dosisprofil in Abhängigkeit von der Distanz zur Strahlenquelle (Abb. 6.25), wird klar, dass hohe ausreichende Strahlendosen nur an der Tumoroberfläche, nicht aber in der Tumorperipherie erzielt werden können.

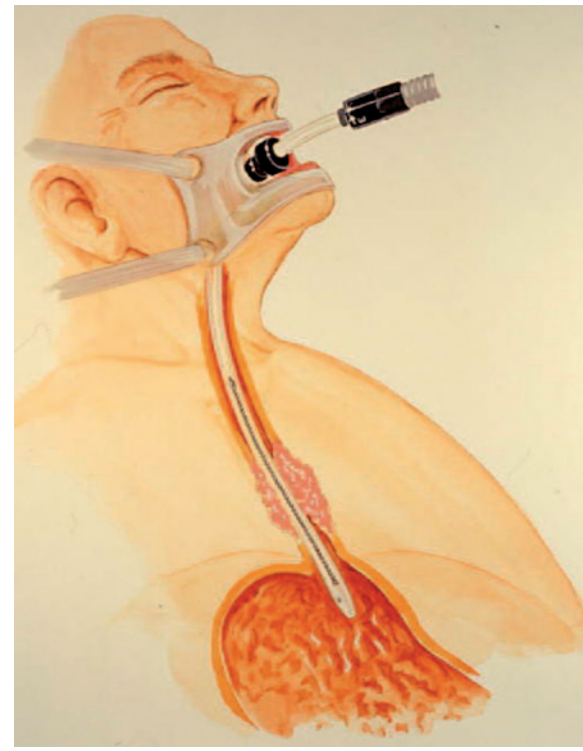


Abb. 6.24 Endokavitäre Afterloading-Kontaktbestrahlung mit einem Ösophagusapplikator

Cave
Die alleinige Brachytherapie ist also kein Mittel zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms mit kurativem Potenzial.

Die größte Serie kommt aus China (Miao 1982). In Ermangelung eines Teletherapiegeräts wurden 203 Patienten ausschließlich intraluminal bestrahlt. 66 % der Tumoren waren 5 cm lang. Zur Verfügung stand eine Kobaltquelle mit einer durchschnittlichen Dosisleistung von 7,68 Gy/h in etwa 15 mm Distanz von der Applikatoroberfläche. In 2- bis 4-wöchentlichen Abständen wurden Einzeldosen von 7,5 Gy bis zu einer kumulativen Referenzdosis von 60 Gy in 5 mm Gewebstiefe appliziert. Es traten 11 % Strikturen auf. Über Perforationen oder Fisteln wird nicht berichtet. Die lokale Rezidivrate betrug 70 %, das 5-Jahres-Überleben 8,4 %.

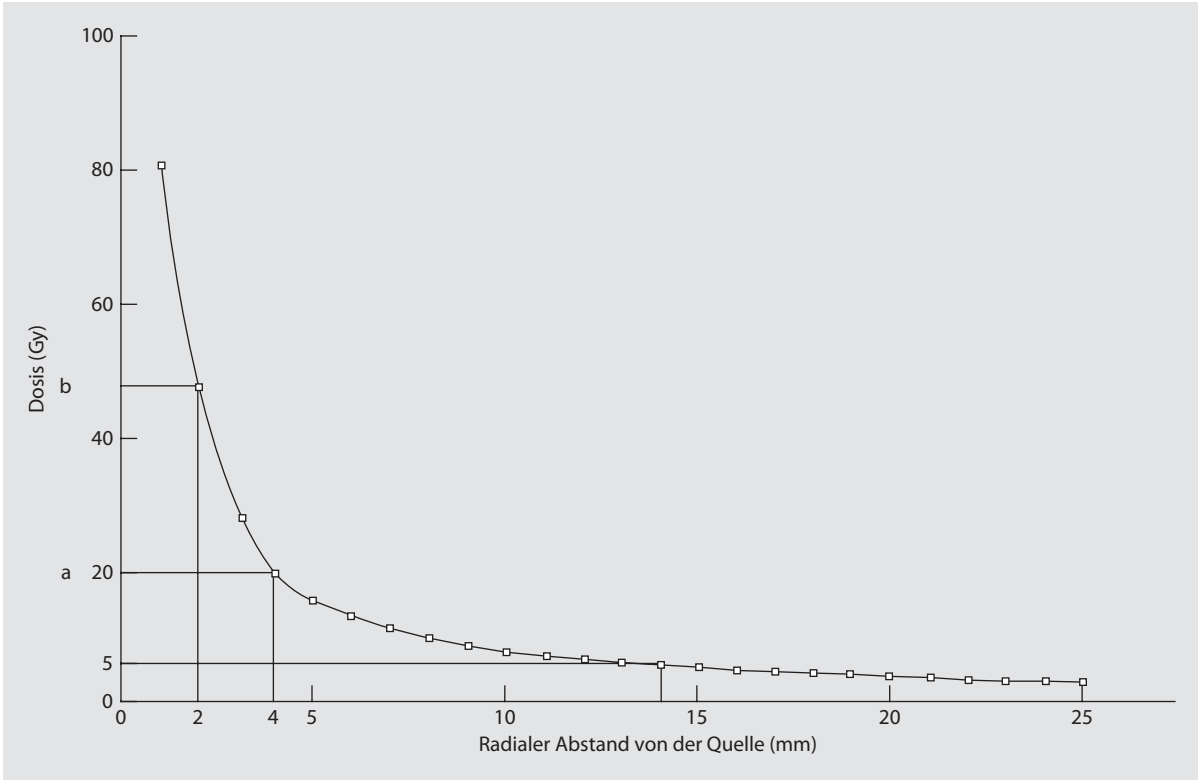


Abb. 6.25 Dosisquerprofil bei einer auf 10 mm Distanz von der Applikatoroberfläche (Applikationsdurchmesser 8 mm) berechneten Einzeldosis von 5 Gy für eine intrakavitäre Ösophagusbestrahlung über eine Strecke von 12 cm mit einer schrittbewegten nominal 370 GB_q ^{192}Ir-Quelle (Schrittweite 10 mm). Die Kontaktdosis eines 4 mm durchmessenden Applikatorschlauchs ist 47 Gy (*b*). Die Verdopplung des Applikatordurchmessers auf 8 mm bewirkt eine Reduktion der Kontaktdosis auf 20 Gy (*a*). Die Kurve zeigt gleichzeitig den hyperbolen radialen Abfall von Dosis bzw. Dosisleistung bei langen Stabquellen ($D \sim 1/r$)

Brachytherapie als Boost in Kombination mit perkutaner Radiatio oder Radio-chemotherapie

Der Boost wird überwiegend nach perkutaner Strahlenbehandlung durchgeführt, wenn sich der Tumor bereits verkleinert hat.

Durch die kleinvolumige Dosisaufsättigung des Primärtumorbereichs erhofft man sich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle ohne Inkaufnahme gravierender Nebenwirkungen, die bei einer dosiseskalierten perkutanen Bestrahlung auch im »shrinking field« auftreten würden.

Die Remissionsraten liegen bei mindestens 80 %, wobei je nach Tumorstadien 38–53 % komplette Remissionen erzielt werden (Fritz 1992, 1997). 5-Jahres-Überlebensraten von 18–28% (Hareyama 1991; Hishikawa 1991) wurden in den Stadien I/II (UICC 1978) in japanischen Kollektiven erreicht.

Eine frühe randomisierte Studie zum Brachytherapie-Boost stammt aus dem Shan Xi Cancer Hospital in China (Zhao 1990; Wei-bo Yin 1988). In der Boost-Serie war die lokale Rezidivrate um 18% niedriger. Die Randomisation von 128 Patienten war 70 Gy (ED 2 Gy) vs. 50 Gy plus 19,6–26,1 Gy MDR-Brachytherapie. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0{,}05$) ergab sich nach 5 Jahren nicht.

In einer weiteren prospektiv randomisierten vierarmigen chinesischen Studie an 129 Patienten wurde verglichen:

- alleinige perkutane Strahlenbehandlung bis 60 Gy vs.
- perkutane Bestrahlung bis 50 Gy plus Brachytherapie-Boost (3 × 5 Gy, 1 Sitzung pro Woche) vs.
- simultane Carboplatin-Radiochemotherapie bis 50 Gy plus Brachytherapie-Boost vs.
- simultane Carboplatin-Radiochemotherapie bis 50 Gy (Zhu 1999).

In den Therapiegruppen mit Brachytherapie-Boost traten zwar statistisch signifikant weniger Lokalrezidive auf, Unterschiede in den Überlebensraten waren nicht nachweisbar.

Cave

Die Rate an Strikturen war in den Brachytherapiearmen mit 39–44 % jedoch signifikant erhöht.

Eine japanische Multicenterstudie (Okawa 1999) mit 103 Patienten verglich den perkutanen konventionell fraktionierten Boost (ED Gy) mit einem je nach Institution verfügbaren HDR- oder LDR-Brachytherapie-Boost (2 × 5 Gy, Dosisspezifikation 5 mm Submukosatiefe, 1 Sitzung pro Woche) nach einer perkutanen Bestrahlung mit einer Referenzdosis von 60 Gy.

Unabhängig von der Randomisation erhielten alle Patienten nach der Strahlenbehandlung noch 3 Zyklen Erhaltungschemotherapie mit Etoposid. Bei Tumorlängen < 5 cm schnitt die Therapiegruppe mit Brachytherapie-Boost bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens signifikant besser ab (2 Jahre: 74,6 % vs. 39,4 %; 5 Jahre: 64 % vs. 31,5 %). Bezogen auf die TNM-Klassifikation der UICC von 1987 zeigten T1/T2-Tumoren tendenziell aber nicht signifikant bessere Überlebensraten. Bei T3/T4-Tumoren erzielte der Brachytherapie-Boost keinen Benefit. Ebenfalls wurden im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorremissionen festgestellt. Die Frage nach der lokalen Kontrolle in Abhängigkeit von der Tumorgröße wird leider nicht beantwortet.

Der Einsatz der Brachytherapie war in einer 336 Patienten umfassenden japanischen Patterns-of-care-Studie (Kazuaki 2000) bezüglich des Endpunkts »Überlebenszeit« bei Patienten jünger als 65 Jahre prognostisch signifikant. Allerdings hatten nur 17 Patienten in der zitierten Altersklasse eine Brachytherapie erhalten, sodass an dieser Aussage gezweifelt werden darf. Mücke et al. (2000) geben in einer retrospektiven Auswertung fortgeschrittener Ösophaguskarzinome nach Brachytherapie-Boost nicht nur eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, sondern auch einen signifikanten Überlebensvorteil an.

Palliative alleinige Brachytherapie oder Kombination mit endoskopischen Methoden

Da das zur Strahlentherapie überwiesene Patientengut ganz überwiegend eine Selektion fortgeschrittener Tumorstadien darstellt, gingen einige Autoren von einem rein palliativen Zweck der Strahlentherapie aus, der möglichst zeitsparend und ökonomisch zu erreichen sei (Rowland 1985; Pakisch 1990; Jager 1992). Die endoluminale Bestrahlung wurde als alleinige strahlentherapeutische Maßnahme mit hohen Einzeldosen durchgeführt, um beim Ösophaguskarzinom eine schnelle Beseitigung der Dysphagie zu erreichen.

Rowland et al. (1985) und Jager et al. (1992) verwendeten die alleinige Brachytherapie zur Palliativbehandlung der malignen Ösophagusstenose. Mit einer einmaligen MDR-Applikation von 15 Gy berechnet auf die Applikatoroberfläche wurden symptomatische Besserungen der Dysphagie in 65–69 % erreicht. Die Dauer der »response« betrug im Median 4,5 Monate (Jager 1992). Ebenfalls eher enttäuschende Ergebnisse wurden von Homs et al. (2003) veröffentlicht. Nur bei 51 % der mit 1 bis 2 HDR-Applikationen (6–20 Gy, Median 15 Gy) behandelten 149 Patienten verbesserte sich der Dysphagie-Score. Es traten in 12 % schwere Komplikationen auf.

Tipp

Die Laserkoagulation ermöglicht jedoch heutzutage einfacher und schneller die Wiederherstellung der Passage und kann mit der Brachytherapie kombiniert werden.

Dittler et al. (1990) behandelten 167 Patienten mit einem initialen Laser-Debulking der Tumorstenose und 6 Fraktionen HDR-Afterloading in wöchentlichen Abständen (ED 7 Gy in 1 cm Abstand von der Quelle) und erreichten bei 84 % eine Beseitigung der Dysphagie, allerdings bei etwa 7 % Grad-3-Komplikationen (ösophagotracheale Fisteln).

Zu der plausiblen Hypothese, dass eine zusätzliche Afterloading-Bestrahlung nach Laserrekanalisation die Durchgängigkeit des Ösophagus verlängert und die Anzahl der benötigten Laserungen reduziert, liegen bisher keine klinisch kontrollierten Studien vor.

Die mediane Überlebenszeit betrug im Kollektiv von Dittler et al. nach Brachytherapie und Laserung 7,7 Monate und unterscheidet sich nicht erkennbar von derjenigen nach alleiniger Laserrekanalisation, wo 5 bis 7,5 Monate angegeben werden (Schwegler u. Savage 1997). Durch endoskopische Verfahren können mindestens 80 % der Tumorstenosen effektiv wiedereröffnet werden (Schwegler 1989; Savage 1997). Der Effekt der Laserung ist jedoch nur von kurzer Dauer, sodass die Sitzungen in 4- bis 8-wöchigen Abständen wiederholt werden müssen.

Auch die Entwicklung neuer beschichteter flexibler Metallstents ergab keine gleichwertige Alternative zur Laserkoagulation bzw. zur Brachytherapie. Die alleinige Brachytherapie mit einer Einzeldosis von 12 Gy war in einer aktuellen randomisierten Multicenterstudie (Homs et al. 2004) bzgl. der Dauer der Besserung der Dysphagie und der Komplikationsraten der alleinigen Stentimplantation überlegen, sodass nach wie vor der Stent oder die PEG das letzte Mittel in der Palliativbehandlung der malignen Ösophagusstenose ist.

Brachytherapie zur Rebestrahlung von Rezidiven

Die Ratio ist, eine palliativ wirksame Strahlendosis bei akzeptabler Toxizität mittels einer kleinvolumigen intraluminalen Bestrahlung erreichen zu können. Zur Effekti-

vität und Toxizität der Brachytherapie von Rezidiven im »vorbestrahlten« Bereich liegen keine aussagekräftigen Daten vor.

Toxizität

Ein nennenswerter Anteil von Strahlenfolgen tritt auf, wenn die endokavitären Bestrahlungen als Boost mit zu hohen Einzeldosen in zu kurzen zeitlichen Abständen aufeinander folgen bzw. wenn der Dosisanteil der perkutanen Bestrahlung a priori hoch ist. Zusätzliche Toxizitäten sind bei einer Radiochemotherapie zu erwarten.

Hishikawa et al. (1991, 1993) berichten nach kombinierter perkutaner und intraluminaler Bestrahlung über 28 % radiogene Ulzera, 10 % Strikturen und 4 % Fisteln. Insgesamt 13 % aller Patienten benötigten mit Grad-3-Komplikationen eine erneute stationäre und teilweise chirurgische Behandlung. Das Behandlungsregime war 60 Gy perkutan plus 2 × 6 Gy in 5 mm Gewebstiefe innerhalb einer Woche beginnend eine Woche nach Beendigung der perkutanen Strahlenbehandlung.

Eine Tokioter Arbeitsgruppe (Yorozu 1999) prüfte in einer nichtrandomisierten Studie an 124 Patienten die Dosiseskalation des Brachytherapie-Boosts bei T1/T2-Tumoren (Klassifikation nach UICC 1983). Nach 40–60 Gy perkutaner Bestrahlung wurden Einzeldosen von 4–6 Gy in wöchentlichen Abständen bis zu Referenzdosen von 8–24 Gy appliziert. Es wurde zur Distanzierung ein wassergefüllter Ballonapplikator mit einem äußeren Durchmesser von 15 mm verwendet. Spezifiziert wurde auf 12,5 mm Distanz von der Quelle, d. h. auf 5 mm Submukosatiefe, sodass pro Fraktion Kontaktdosen von 5,4–9 Gy (Median 7,2 Gy) auftraten. Die lokale Kontrolle stieg von 40% ab 12 Gy auf 75% bei 20 Gy. Ebenfalls stiegen aber die Komplikationen steil an (Ulzera bzw. Strikturen: 17% bzw. 0% bei 12 Gy, 50% bzw. 18% bei 20 Gy, 80% bzw. 40% bei 24 Gy). Unglücklicherweise war die perkutane Strahlentherapie nicht einheitlich. So erhielten 41 Patienten eine simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw. 5-FU und gingen ohne weitere Aufschlüsselung in das Kollektiv ein. Die lokalen Kontrollraten betrugen im Gesamtkollektiv nach 1 Jahr 68 %, nach 2 Jahren 58 %. Weitere Nachbeobachtungsdaten werden nicht mitgeteilt. Die Autoren berichten über 15 % Grad-3- bis -4-Komplikationen nach Radiochemotherapie, was den Schluss zulässt, dass die simultane Kombination von 3 Behandlungsmodalitäten ein toxisches »overtreatment« darstellt.

Diese Einschätzung wird von den Ergebnissen der RTOG-Studie 9207 (Gaspar 2000) unterstützt. In der Phase-I/II-Studie wurden 49 Patienten mit Radiochemotherapie und HDR- oder LDR-Brachytherapie-Boost ausgewertet. Wegen Rekrutierungsschwierigkeiten wurde der LDR-Arm mit 19 Patienten geschlossen. Histologisch gesicherte T1/2-Plattenepithel- oder -Adenokarzinome des thorakalen Ösophagus wurden bis 10 cm Tumorlänge aufgenommen. Perkutan wurden 50 Gy in 25 Fraktionen appliziert. Hinzu kamen 20 Gy LDR-Boost (Dosisrate: 0,5–1 Gy/h) in der Woche 8 oder 5 Gy HDR-Boost (Dosisrate: 0,2–5 Gy/min) in den Wochen 8, 9 und 10 spezifiziert auf 10 mm Abstand von der Quelle. Als Applikatoren waren 4–6 mm durchmessende Ausfahrschläuche zugelassen. Zur Chemotherapie wurden 1000 mg 5-FU/m^2 als kontinuierliche Infusion an den ersten 4 Tagen der Wochen 1, 5, 8 und 11 gegeben, dazu 75 mg Cisplation/m^2 jeweils am 1. Tag des jeweiligen Chemotherapiekurses. Initiale komplette Remissionen wurden bei 74% erreicht. Die mediane Überlebenszeit betrug 11 Monate. Lebensbedrohliche oder tödliche Komplikationen traten bei 36 % bzw. 20 % der Patienten auf, wobei 7 von 10 tödlichen Komplikationen durch wohl chemotherapiebedingte gastrointestinale, hämatologische und andere Organtoxizitäten bedingt waren. Fisteln im Bestrahlungsbereich traten bei 6 Patienten nach Brachytherapiedosen von 15 Gy auf. Nach Reduktion der Brachytherapiedosis auf 10 Gy (10 Patienten) traten keine Fisteln mehr auf.

Die Studie zeigt den geringen Benefit der primären simultanen Radiochemotherapie sowie die lokalen Risiken des Brachytherapie-Boosts.

Die Autoren warnen: »caution in employing brachytherapy, particularly when used in conjunction with chemotherapy«. Bezüglich der Fisteln war möglicherweise die zu hohe Kontaktdosis infolge der verwendeten dünnen Applikatorschläuche der Kardinalfehler (Abb. 6.24).

Handlungsempfehlungen für die HDR-Brachytherapie

Um hohe Kontaktdosen zu vermeiden, sollte ein möglichst dicker Ösophagusapplikator (6–10 mm Durchmesser) verwendet werden.

Zum Bestrahlungsnachweis angegeben werden muss (Abb. 6.26):

- der Applikatordurchmesser,
- die Dosis an der Applikatoroberfläche (Kontaktdosis),
- die Dosis in 5 mm Abstand von der Applikatoroberfläche (Gewebstiefe) und
- die Dosis in 10 mm radialer Distanz zur Quelle unabhängig vom Applikatordurchmesser.

Beim Brachytherapie-Boost sollte die in 5 mm Gewebstiefe auftretende Summendosis von Teletherapie und Brachytherapie 70 Gy nicht überschreiten. Das Dosisverhältnis Teletherapie zu Brachytherapie sollte 4 : 1 zu 1 : 1 betragen. Die Brachytherapie beginnt 2–3 Wochen nach Abklingen der radiogenen Mukositis nach der perkutanen Strahlenbehandlung und wird in wöchentlichen Abstän-

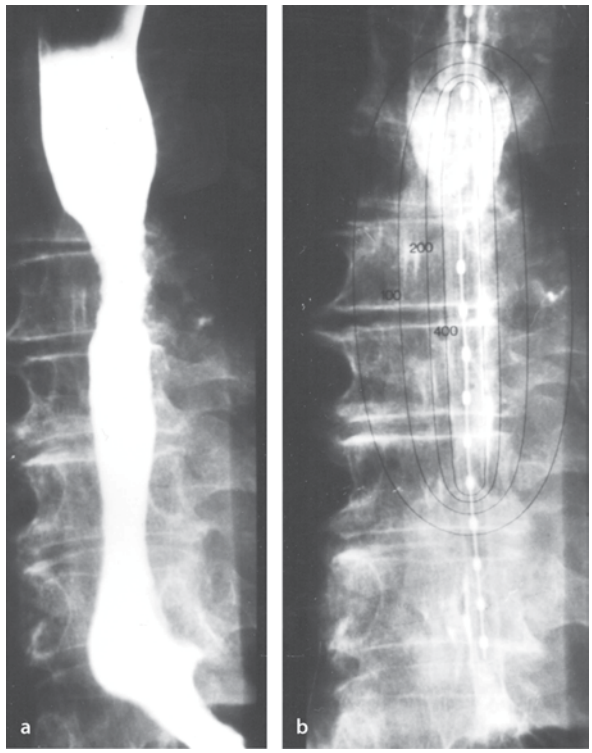


Abb. 6.26 Endoösophagealer HDR-Boost einer Re-Stenose nach 60 Gy perkutaner Strahlenbehandlung. **a** In das zuvor im Breischluck dargestellte stenosierte Segment wird ein 8 mm durchmessender Applikatorschlauch eingebracht und **b** eine »aktive Länge« von 9 cm mit 10 Quellpositionen und 10 mm Schrittweite mittels einer Markierungskette der möglichen Quellenpositionen festgelegt. Zum Bestrahlungsnachweis Darstellung der Dosisverteilung an der Applikatoroberfläche und in 5 mm Distanz von der Applikatoroberfläche (Dosisleistungen: Applikatoroberfläche 400 cGy/min, in 5 mm Distanz 200 cGy/min, in 10 mm Distanz 100 cGy/min)

den durchgeführt. Die auf mm Gewebstiefe (Referenztiefe) spezifizierte Einzeldosis sollte 5–7 Gy betragen.

Cave
Bei simultaner Radiochemotherapie sollte die Summendosis auf 50–60 Gy beschränkt werden.

Die alleinige Brachytherapie kann mit endoskopischen Rekanalisierungsmaßnahmen kombiniert werden (Einzeldosis pro Sitzung 5–7 Gy, Anzahl der Fraktionen je nach lokaler Situation bis maximal 5 Applikationen).

Vorläufige Leitlinien zur Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms wurden auch von der American Brachytherapy Society (ABS) herausgegeben (Gaspar 1997). Die Dosisspezifikation soll hier auf 10 mm Distanz zur »aktiven Länge« erfolgen. Weitere Angaben, die den Tiefendosenverlauf in der Ösophaguswand in Abhängigkeit vom Applikatordurchmesser erkenntlich machen, werden nicht gefordert. Die übrigen Empfehlungen stimmen weitgehend mit den oben genannten Empfehlungen überein.

Schlussfolgerungen

Die Datenlage zur Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms ist heterogen und die statistische Aussagekraft und das Design der prospektiv randomisierten Studien fragwürdig, sodass kaum eine valide Empfehlung abgeleitet werden kann.

Die Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms ist keine Routinemethode. Sie bedarf der persönlichen Expertise und beruht auf individuellen Therapieentscheidungen.

Der Trend der vorliegenden Daten zeigt einen möglichen Benefit des Brachytherapie-Boosts für kleine Tumoren (Tumorlängen < 5 cm oder T1/T2,N0,M0-Stadien) bezüglich der Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens oder der Verbesserung der lokalen Kontrolle, eine Indikation, die auch von der ABS unterstützt wird (Gaspar 1997).

Cave
Mit erhöhten Komplikationsraten ist jedoch zu rechnen.

Für langstreckige Karzinome bzw. für T3/4-Stadien konnte in teils randomisierten japanischen Arbeiten kein Therapievorteil festgestellt werden (Yorozu 1999; Okawa 1999).

Die alleinige Brachytherapie ist allenfalls in der hochpalliativen Situation zur Unterstützung endoskopischer Methoden indiziert. Das optimale Vorgehen hinsichtlich Fraktionierung und Dosierung ist weiterhin unklar. Die oben genannten Empfehlungen stecken zumindest einen sicheren Bereich ab, in dem schwerwiegende Strahlenfolgen weniger wahrscheinlich sind. Weitere klinisch kontrollierte Studien sind notwendig.

6.5 Endobronchiale Brachytherapie

H.-N. Macha

6.5.1 Einleitung

Leidet ein Patient an einer Tumorstenose der großen Atemwege (rund 15 % der Patienten mit einem Bronchialkarzinom haben im Verlauf ihrer Erkrankung dieses Schicksal), so ist eine schnelle Wiedereröffnung des Bronchus dringend. Der interventionellen Bronchologie stehen in dieser Situation eine Reihe von Techniken (s. unten) zur Verfügung. Ihr Einsatz wird bestimmt von

- der Lage der Stenose,
- der Vaskularisation des Tumors,
- der Vorbehandlung,
- der Verfügbarkeit der Methode und
- der Geschicklichkeit des Untersuchers.

Da der Atemwegswiderstand nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille in der 4. Potenz vom Atemwegsradius bestimmt wird, führt schon eine geringe Erweiterung der Tumorstenose zu einer schlagartigen Abnahme der Dyspnoe.

6.5.2 Die Entwicklung der endobronchialen Brachytherapie

Die endobronchiale Brachytherapie ist die älteste endobronchiale interventionelle Methode. Schon 1920 platzierte als erster Sidney Yankauer, ein New Yorker HNO-Arzt, mit Hilfe eines starren Bronchoskops und Lokalanästhesie eine 22 mm lange und 8 mm im Durchmesser große Radiumkapsel in den rechten Hauptbronchus von 2 Patienten, die an einem stenosierenden Bronchialkarzinom litten. Er berichtet über eine langanhaltende Wiedereröffnung (Yankauer 1922). Allerdings verschwieg er nicht die Nebenwirkungen der Prozedur, ebenso wie 15 Jahre später van Eicken, ein HNO-Ordinarius an der Charité in Berlin (von Eicken 1937): Um den Hustenreflex zu unterdrücken, mussten die Patienten 24 h stark sediert in sitzender Position verbringen, was zu großen Druckulzera am Gesäß führte. Diese bereiteten in der Folge mehr Probleme als der Tumor selbst.

Ormerod (1941), ebenfalls ein HNO-Arzt, berichtete schon über 100 brachytherapierte Patienten. Er registriert eine Lebensverlängerung von 5–6 Monaten, aber auch gehäuft massiven Hämoptoen mit Todesfolge. Einen großen Fortschritt bedeutete die Einführung von ^{60}CO-Perlen in die Therapie. Aufgrund einer höheren spezifischen Aktivität und kleineren Ausmaßen der Quelle verkürzte sich die Expositionszeit auf 3–4 h (Schlungbaum et al. 1962). Die Implantation der über einen biegsamen Draht gezogenen ^{60}CO-Perlen erfolgte in Allgemeinnarkose über ein starres Bronchoskop, eine Prozedur, die schwerkranke Patienten – die eigentliche Zielgruppe – von der Behandlung ausschloss. ^{137}Cs erwies sich nicht als vorteilhafter. Hinzu kam, dass durch die unvermeidliche Strahlenexposition bei der Bronchoskopie sich die Untersucher »verbrauchten« und sich dieses Verfahren damit von selbst eliminierte.

Einen großen Fortschritt bedeutete daher die Entwicklung der Afterloading-Technik durch Hentschke et al. (1984), weiterentwickelt durch K. Sauerwein (Busch et al. 1977), und die Anwendung des Isotops ^{192}Iridium. Dank seiner hohen spezifischen Aktivität von 10 Ci waren nur noch Expositionszeiten von 1–3 min erforderlich und die Bestrahlung konnte in Lokalanästhesie erfolgen. Aufgrund seiner winzigen Abmessung waren Afterloading-Katheter von so geringem Querdurchmesser möglich, dass sie in den Arbeitskanal eines modernen flexiblen Bronchoskopes passten. Damit war die Methode praktikabel, auch schwerkranken Patienten zuzumuten und mit anderen interventionellen Techniken leicht zu kombinieren (Macha et al. 1987). Dies führte zur weiten Verbreitung der Methode.

6.5.3 Rekanalisationstechniken mit Soforteffekt bei Tumorverschluss eines Bronchus

- Mechanische Abtragung
  - Abscheren mit dem starren Bronchoskop (»coring«)
  - Abtragen mit großen optischen Zangen
  - Bougierung
- Koagulationsverfahren
  - Neodym-YAG-Laser
  - Argon-Plasma-Beamer
  - Kryokoagulation
  - Elektrokoagulation
- Komplementäre Methoden zum Offenhalten der Stenose
  - Stentimplantation
  - Brachytherapie

Die endobronchiale Brachytherapie mit ihrem erst nach Wochen einsetzenden tumorreduzierenden Effekt ist diesen Rekanalisationstechniken, insbesondere der endobronchialen Laserrekanalisation mit ihrer sofortigen Palliation, komplementär. Sie ergänzt sie insbesondere in Hinsicht auf den Langzeiteffekt. Beim Einsatz der Brachytherapie müssen Grundkenntnisse der Strahlenphysik und -therapie beim Pneumologen vorhanden sein, während vice versa der Strahlentherapeut den endoskopischen Befund und seine Problematik ebenfalls kennen muss. Weiterhin müssen Dosis, Fraktionierung und Isodosenverlauf einer Vorbehandlung bekannt sein, ebenso wie Planung, Feldgröße und Fraktionierung der Brachytherapie in enger Zusammenarbeit zwischen Strahlenphysikern, Strahlentherapeuten und Pneumologen abgestimmt werden müssen.

6.5.4 Klinische Ergebnisse der endobronchialen Brachytherapie

Palliative Therapie

Ziel der Palliation ist die Linderung oder Beseitigung von Symptomen. Das Leiden des Patienten soll vermindert werden. Zur Erfassung dieser subjektiven Größe haben Speiser und Spratling (1993 a) einen Fragebogen entwickelt, der einen Score vor und nach Brachytherapie erfasst. Objektive Daten zur Verbesserung der Dyspnoe können mittels Bodyplethysmographie, der Flussvolumenkurve oder am einfachsten am Bett mit einem Peak-flow-Meter

Tab. 6.7 Ansprechrate bei endobronchialer Brach

Autor	Radiologischer Befund (%)	Endoskopischer Befund (%)	Klinik	Patientenzahl (*n*)
Speiser u. Spratling 1993 b	0	80	99	295
Macha et al. 1995	88	75	74	365
Bedwinek et al. 1991	64	82	76	32
Gauwitz et al. 1985	83	100	88	24
Taulelle et al. 1998	54	54	74	189
Muto et al. 2000	90	0	90	320
Celebioglu et al. 2002	90	0	85	95

gewonnen werden. Blutgasanalysen, Lungenszintigramme und der endoskopische Befund vor und nach Therapie in Kombination mit einem p.-a.-Röntgenbild des Thorax komplettieren das Ergebnis.

Obwohl in den letzten 2 Jahrzehnten weltweit mehrere tausend Patienten einer endobronchialen – meist palliativen – Brachytherapie unterzogen wurden, gibt es nur einige wenige prospektive kontrollierte Daten. Fast alle Studien sind retrospektiv, viele beschreiben nur kleine Patientenkollektive. Will man die Ergebnisse dieser Studien vergleichen, so ergeben sich Handicaps: unterschiedliche Dosierung, Fraktionierung, Definition der Isodosen, fehlende Stadieneinteilung mittels CT oder endoskopischem Befund und keine Evaluierung von Funktionsparametern erschweren den Vergleich.

Mit diesen Einschränkungen kann konstatiert werden, dass mit radiologischen, endoskopischen und klinischen Befunden dokumentiert bei bis zu 80–90 % der extern vorbestrahlten Patienten durch eine endobronchiale Brachytherapie ein palliativer Effekt zu erreichen ist (Tab. 6.7). Der Einfluss auf das Überleben beträgt in einer Matched-pair-Studie an 150 Patienten 10 Monate, allerdings mit einem Prozentsatz von 27 % terminaler Hämoptoe. Dies ist offenbar der Preis, den der Patient dafür zahlen muss (s. auchAbschnitt: «Komplikationen der endobronchialen Brachytherapie«).

Der Vergleich von endobronchialer Low-dose- zu endobronchialer High-dose-Brachytherapie bei einer retrospektiven Studie an insgesamt 169 Patienten zeigt keinen Überlebensvorteil einer Therapie – beide Gruppen leben median 6 Monate –, aber ein etwas besseres endobronchiales Tumoransprechen in der High-dose-rate-Gruppe (Lo et al. 1995).

Die Frage, ob eine alleinige palliative endobronchiale Brachytherapie (evtl. in Kombination mit anderen endobronchialen Interventionen) einer alleinigen externen Strahlentherapie überlegen sei, sollte in einer prospektiv randomisierten Studie in England geprüft werden (Moghissi et al. 1999). Nach 3,5 Jahren Laufzeit musste diese Studie mangels ungenügender Rekrutierung eingestellt werden, obwohl alle Beteiligten sich über die Wichtigkeit der Fragestellung einig waren.

Um eine 15 %ige Verbesserung der Dyspnoerate über 4 Monate zu erhalten, so wurde errechnet, mussten 400 Patienten eingeschlossen werden. Die Studie wurde bei 75 Patienten abgebrochen.

Die einzige prospektiv randomisierte Untersuchung zum Vergleich zweier Fraktionierungen bei palliativer Brachytherapie erfolgte an 93 Patienten und ergab keinen Vorteil einer wöchentlichen gegenüber einer dreiwöchigen Applikation. Die Autoren favorisieren die wöchentliche Fraktionierung (Huber et al. 1995).

Kurative Brachytherapie

Das Hauptziel dieses Therapieansatzes ist Heilung und Lebensverlängerung. Grundsätzlich kann jeder Tumor durch Strahlentherapie eradiziert werden, wählt man nur eine entsprechend hohe Strahlendosis. Limitierend ist aber die Belastung des umgebenden gesunden Gewebes. Die endobronchiale Brachytherapie mit ihrem steilen Dosisabfall macht es möglich, sehr hohe Dosen auf kleinstem Raum unter Schonung des umgebenden Gewebes zu applizieren. Zwei Voraussetzungen sind aber erforderlich:

Exakte Bestimmung des Tumorvolumens

Dies gelingt durch neue endoskopische Diagnoseverfahren (Freitag et al. 2004):

- die Autofluoreszenz
- die medikamentös induzierte Fluoreszenzbronchoskopie,
- der endobronchiale Ultraschall und
- die optische Kohärenztomographie.

Die ersten 3 Verfahren sind aus der Phase des Experimentes heraus und in großen Lungenzentren klinische Routine. Mit diesen Methoden gelingt eine sehr präzise Erfassung

der Tumorausbreitung in der Schleimhaut. Kann durch CT ein Lymphknotenbefall ausgeschlossen werden, so ist eine kurative Brachytherapie möglich (empfohlene Dosis 20 Gy, fraktioniert 5 × 4,0 Gy).

Die präzise Platzierung der Strahlenquelle im Bronchus

Hier ist eine erhebliche Geschicklichkeit des Bronchologen erforderlich: Der Hustenreflex muss völlig ausgeschaltet sein, der Patient darf sich nicht bewegen, muss also sediert werden, und die endobronchiale Platzierung muss präzise sein.

Erste Pilotstudien zeigen ermutigende Ergebnisse (Marsiglia et al. 2000). Die Kombination von photodynamischer Therapie und Brachytherapie steigert die Heilungsrate auf über 90 % (Freitag et al. 2004).

Die Kombination von externer Strahlentherapie und endobronchialer Brachytherapie als Boost liegt nahe, kommen doch mehr als 60 % der Rezidive aus der Region des Primarius. Leider liegt nur eine prospektiv randomisierte Studie vor (Huber et al. 1996). Die Ergebnisse zeigen einen geringen Überlebensvorteil für Plattenepithelkarzinompatienten, für das gesamte Kollektiv jedoch nicht. Eine tödliche Hämoptoerate von 23 % wird für Patienten mit Plattenepithelkarzinom angegeben.

6.5.5 Komplikationen der endobronchialen Brachytherapie

Zu den Komplikationen gehören

- Strahlenbronchitis
- Ulzerationen
- Stenosierungen und
- terminale Hämoptoe.

Grundsätzlich ist die endobronchiale Brachytherapie unter Lokalanästhesie ein sicheres Verfahren. Die akute Komplikationsrate ähnelt der der fiberoptischen Bronchoskopie und ist natürlich vom Geschick und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. So gibt es relativ wenig Berichte über frühe Komplikationen. Gelegentlich wird durch den zu weit in das Parenchym der Lunge vorgeschobenen Führungsdraht für den Brachytherapiekatheter ein Pneumothorax verursacht oder eine Schmerzempfindung ausgelöst. Speiser und Spratling (1993 a) beschreiben an einem großen Kollektiv in 12 % der Patienten eine Strahlenbronchitis. Sie unterscheiden eine Frühform – 16–19 Wochen nach erster Brachytherapie – und eine Spätreaktion, die weitaus ernster zu bewerten ist, kommt es doch zu Ulzerationen, Knorpelnekrosen und später zu narbigen Strikturen, die erneute interventionelle bronchologische Maßnahmen wie Bougierung, Laserresektion oder Stentimplantation nach sich ziehen. Der Zeitpunkt dieser Spätreaktion liegt bei 43–45 Wochen nach erster Strahlentherapie und entspricht damit der klassischen Strahlenreaktion, zumal in dieser Gruppe in 25 % eine massive Hämoptoe als Todesursache auftrat.

Bei der Bewertung der relativ hohen Rate terminaler Blutungen muss zwischen dem natürlichen Verlauf des Bronchialkarzinoms und den direkten Therapiefolgen differenziert werden. Dass dies in einem Kollektiv schwerstkranker Patienten mit hohem Leidensdruck nicht einfach zu eruieren ist, zeigt der vorzeitige Abbruch der randomisierten und prospektiven englischen Studie (Moghissi et al. 1999). In einer Matched-pair-Studie (Macha et al. 2005) haben wir an 150 Patienten zeigen können, dass kombiniert endobronchial und extern bestrahlte Patienten median 10 Monate länger leben, in 27 % aber an einer Hämoptoe versterben gegenüber nur 10 % bei extern bestrahlten Patienten.

In 92 % der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Die endobronchiale Brachytherapie mit einer tumorreduzierenden Isodose auf kleinstem Raum öffnet zwar den Bronchus und verlängert somit das Überleben, gibt aber dem Tumor Gelegenheit, außerhalb des Strahlenfeldes weiter zu wachsen und Gefäße zu arrodieren.

Eine Hämoptoe als Therapiefolge tritt in der Regel zwischen 1 und 4 Monaten auf (Speiser u. Spratling 1993 a) und ist meistens auf die Nichtbeachtung wesentlicher strahlenphysikalischer Grundlagen zurückzuführen. Hauptursache ist die Verwendung zu dünner Applikatorschläuche. Sie sind zwar elegant durch den Arbeitskanal des flexiblen Bronchoskops in einem Arbeitsgang zu platzieren, haben aber entscheidende Nachteile:

- in Trachea, Hauptbronchien und auch Lappenbronchien liegen sie immer exzentrisch und haben direkten Schleimhautkontakt,
- viel gravierender ist, dass die Schleimhautkontaktdosis viel zu hoch ist; bei Verwendung des von der Firma Sauerwein und der Firma Selectron vertriebenen 1,8 mm-Katheters beträgt die errechnete Kontaktdosis an der Applikatoroberfläche 90 Gy.

Im Bereich dieser Hot spots kommt es regelmäßig zu Schleimhaut- und Knorpelnekrosen, liegt Tumorgewebe an, kann es massiv bluten.

Tipp

Schon die Verwendung eines 4 mm-Applikatorschlauches reduziert die Schleimhautkontaktdosis auf 32 Gy mit sehr viel geringeren Auswirkungen.

Das Ziel, eine möglichst gleichmäßige Bestrahlung der tumorbefallenen Wand zu erreichen und eine exzentrische

Lage des Brachytherapiekatheters zu vermeiden, kann im Bereich der Lappenbronchien durch eine vorherige Laser-Rekanalisation erreicht werden (Macha et al. 1986, 1987).

Tipp

Im Bereich der Hauptbronchien und insbesondere der Trachea reicht das nicht aus, hier empfiehlt sich die Anwendung des Spreizkorbapplikators.

Dieser führt zu einer homogeneren Dosisverteilung (Fritz et al. 1992).

Für den Einsatz der endobronchialen Brachytherapie ergibt sich je nach Tumorstadium als konsensusfähige Handlungsanweisung folgendes Prozedere:

- Im hochpalliativen Ansatz bei weit fortgeschrittenem Tumorleiden, mediane Überlebenszeit weniger als 6 Monate (Gollins et al. 1994), sollte **eine** hohe Einzeldosis (15–20 Gy in 1 cm Distanz von der Quellenachse) mit dem 1,8 mm Applikatorschlauch verabreicht werden. Dies reicht für die Überlebenszeit des Patienten in der Regel aus.
- Im palliativen Ansatz bei Rezidiv nach externer Strahlentherapie bietet sich die Kombination von endobronchialen Koagulationstechniken (Laser, Argon-Beamer, Kryokoagulation und Elektrokoagulation) an mit nachfolgender Brachytherapie. Große Bedeutung zur Vermeidung von Komplikationen kommt der Wahl des geeigneten Brachytherapiekatheters zu. Dosierung 3–4 × 5–7 Gy in 1 cm Abstand von der Quellenachse.
- Kurativer Ansatz:
  - In Kombination mit externer Strahlentherapie hat sich ein Brachytherapieboost als bislang nicht wirksam erwiesen (Huber et al. 1996).
  - Bei strikt auf die Schleimhaut limitiertem Tumorwachstum (Autofluoreszenz-Bronchoskopie, CT) in Kombination mit photodynamischer Therapie wird Rezidivfreiheit nach drei Jahren von 92 % erreicht (Freitag et al. 2004). Dosierung 5 × 4,0 Gy in cm Abstand von der Quellenachse.

6.6 Interstitielle Brachytherapie

M. Wannenmacher, P. Fritz

6.6.1 Definition

Die interstitielle Brachytherapie ist eine invasive Sonderform der Brachytherapie. Für die verschiedenen Methoden liegen die folgenden Definitionen vor:

- Brachytherapie: Heranbringen eines umschlossenen radioaktiven Strahlerträgers in einen Tumor (Kontaktbestrahlung),
- intrakavitäre Brachytherapie: Einbringen eines Strahlerträgers in eine natürliche Körperhöhle und
- interstitielle Brachytherapie: invasive Einbringung eines Strahlerträgers in das Gewebe (»Spickung«).

6.6.2 Methode

Aus Strahlenschutzgründen wird überwiegend das Nachladeverfahren (Afterloading) angewandt:

- Spickung eines Tumors mit zunächst inaktiven Strahlerführungen (Applikatoren: Plastikschläuche oder Edelstahlhohlnadeln) in äquidistanter, dreiecksförmiger oder quadratischer Anordnung mit 1–2 cm Sicherheitsabstand.
- Definition aktiver Längen innerhalb der Strahlerführungen und Beladung mit Strahlenquellen, nachdem mittels Röntgenverfahren die richtige Lage des Implantats überprüft und eine Bestrahlungsplanung erstellt wurde.
- Langzeitbestrahlung (»low dose rate«, LDR) oder fraktionierte Kurzzeitbestrahlungen (»high dose rate«, HDR) in einem abgeschirmten Krankenzimmer.
- Entfernung des Implantats nach Erreichen der Referenzdosis.

Nachladegeräte, die über Ausfahrschläuche mit dem Patienten verbunden sind, ermöglichen die Beladung eines Implantats mittels sortierter Linienquellen (LDR-Afterloading) oder mit einer einzelnen schrittbewegten Quelle (HDR- oder »pulsed dose rate« (PDR)-Afterloading), die computergesteuert definierte Strecken des Implantats »abfährt« (vollständiger Strahlenschutz des Personals). Eine weitere Möglichkeit ist die Direktimplantation, die Spickung mit Strahlerträgern, ohne dass zuvor Applikatoren implantiert wurden (Permanentimplantat, kein Afterloading-Verfahren).

6.6.3 Strahlenbiologie und Dosisleistung

Je nach Therapiemethode unterscheiden sich Strahlenbiologie und Dosisleistung sowie Vor- und Nachteile.

- LDR-Brachytherapie: Es handelt sich um eine kontinuierliche Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung über Stunden und Tage. Vorteile der Methode sind die große therapeutische Breite und die einzeitige Bestrahlung. Nachteile sind pflegerischer Aufwand und die Notwendigkeit einer Compliance des Patienten.

- HDR-Brachytherapie: Dies ist eine Kurzzeitbestrahlung mit hoher Dosisleistung in mehreren Fraktionen. Die Vorteile dieser Methode sind ein geringer pflegerischer Aufwand. Außerdem ist die Durchführung bei geringer Compliance möglich. Nachteile sind die wiederholten »Spickungen« in Abständen von Wochen und die geringere therapeutische Breite.
- PDR-Brachytherapie: Diese vereinigt die technischen Vorteile einer schrittbewegten Quelle (Optimierung der Dosisverteilung) mit den strahlenbiologischen Vorteilen einer LDR-Bestrahlung (größere therapeutische Breite). Durch Hyperfraktionierung mit Aufteilung der Strahlendosis in stündliche Fraktionen wird ein potenziell LDR-äquivalenter Effekt erreicht (Brenner u. Hall 1991).
- Besonderheiten der Dosisverteilungen in der interstitiellen Brachytherapie sind sehr hohe Strahlendosen innerhalb eines Implantats (Verbesserung der Tumorsterilisation), ein steiler Dosisabfall außerhalb (Schonung des gesunden Gewebes) sowie die kleinvolumige Bestrahlung.

6.6.4 Radionuklide

Für die verschiedenen Verfahren werden unterschiedliche Radionuklide verwandt:

- für das Afterloading ^{192}Ir-Drähte bzw. -Kapseln und ^{137}Cs-Ribbons, die hohe spezifische Aktivität des ^{192}Ir ermöglicht Miniaturquellen, und
- zur Direktimplantation setzt man ^{125}I-Seeds, ^{103}Pd-Seeds und ^{192}Ir-Ribbons ein.

6.6.5 Indikationen

Auch die Indikationen bedingen die jeweilige Technik:

- primäre Brachytherapie wird in erster Linie bei T1–2,N0 Lippen-, Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen und »Low-risk-Prostatakarzinomen« (T1–T2 a, Gleason 2–6, PSA < 10 ng/ml) eingesetzt,
- adjuvante Brachytherapie verwendet man zur brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms, zur funktionserhaltenden Therapie der Weichteilsarkome und zur konservativen funktionserhaltenden Therapie des Analkarzinoms, Prostatakarzinoms und Blasenkarzinoms und die
- palliative Brachytherapie wird als Salvage-Bestrahlung bei rezidivierenden HNO-Tumoren und als Palliativbestrahlung diverser lokaler Tumorrezidive eingesetzt.

6.6.6 Ergebnisse am Beispiel großer Serien

Lippenkarzinom (*n* = 1870, Mazeron 1984)

Es handelt sich um eine klassische Indikation zur primären interstitiellen Bestrahlung, da etwa 90 % aller Lippenkarzinome im Stadium T1–2 N0 M0 sind. Im Vergleich zur Chirurgie gibt es gleiche Heilungsziffern mit funktionell besseren Ergebnissen.

- Lokale Kontrolle: T1 97,5 %, T2 95%, T3 89 %,
- Kosmetik bzw. Funktionserhalt: nach 5 Jahren 55 % ohne sichtbare Veränderungen; 96 % ohne funktionelle Beeinträchtigungen,
- LDR-Brachytherapiedosen: 80–85 Gy.

Zungenkarzinom

bewegliche Zunge; *n* = 602; Decroix 1981

Es handelt sich um eine klassische Indikation, jedoch ist die Sanierung der Lymphabflusswege obligat, da bei 35 % der Patienten apparente Lymphome und bei etwa 35 % okkulte Lymphknotenmetastasen vorliegen. Im Vergleich zur Chirurgie bestehen gleiche Heilungsziffern bei geringeren funktionellen Defekten.

- Vorgehen: Neck dissection – interstitielle Bestrahlung des Primärtumors – perkutane Bestrahlung bei N + bzw. großem T2/T3-Tumor,
- Lokale Kontrolle: T1 90 %, T2 86%, T3 83 %. N+-Rezidive: 10–11 %,
- Strahlendosen: Primärtumor 70 Gy, Lymphabflüsse 55–60 Gy.

Zungengrundkarzinom

Meist liegen fortgeschrittene Stadien und eine hohe Inzidenz von Lymphknotenmetastasen vor. Ein Brachytherapie-Boost verringert im Vergleich zur alleinigen perkutanen Bestrahlung die Lokalrezidivrate um etwa 50 % (Housset 1987; Hofstetter 1986; Pernot 1990; Benk 1990; ◘ Abb. 6.27).

Komplikationen der interstitiellen Bestrahlung im Mundhöhlen- und Oropharynxbereich

Etwa zu 20–25% liegen Weichteilnekrosen vor (meist konservativ ausheilend), zu 10–20% Osteoradionekrosen.

Prostatakarzinom (*n* = 144, Galalae 2002; *n* = 403, Blasko 2000; *n* = 165, Hilaris 1991)

Die primäre Strahlenbehandlung erzielt bei geringeren akuten Komplikationsraten und weitaus geringeren Therapiefolgen hinsichtlich Kontinenz und Potenz keine wesentlich schlechteren Heilungsziffern als die Chirurgie.

Alleinige Brachytherapie ist im Stadium T1–T2 a und Gleason 2–6 und PSA < 10 ng/ml (»low risk«) möglich (Ash 2000). Bei »high risk« (T2 c–T3 oder Gleason 8–10

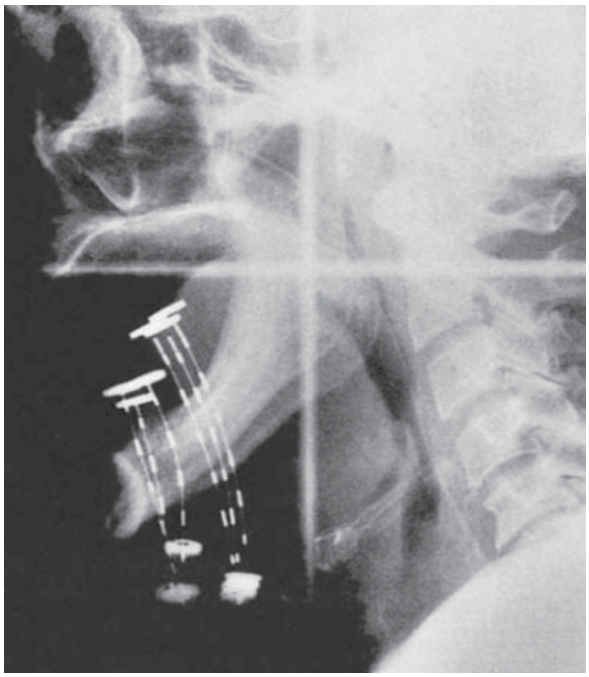


Abb. 6.27 Brachytherapie-Boost eines Zungen- bzw. Mundbodenkarzinoms mittels flexibler Implantate in 2 Ebenen

oder PSA > 20 ng/ml) Kombination von Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung (Nag 1999). Eine Implantation von ^{125}Iod- oder ^{103}Pd-Seeds erfolgt über einen meist perinealen Zugang. Die Behandlungsergebnisse konnten durch technische Innovationen und zunehmende Expertise signifikant verbessert werden (Hilaris 1991 vs. Blasko 2000). Die pelvine Staging-Lymphadenektomie ist bei »low und intermediate risk« nicht mehr obligat, da in diesen Stadien nur eine geringe Inzidenz von Lymphknotenmetastasen besteht. Eine Alternative ist die perkutane konformale dreidimensional geplante fraktionierte Strahlenbehandlung mit HDR-Brachytherapie-Boost, insbesondere mit besseren Ergebnissen bei »High-risk-Fällen« (Galalae et al. 2002).

- **Rezidivfreie 10-JahresÜberlebensraten nach alleiniger Brachytherapie mit ^{125}Iod-Seeds.**

Die klinische Rezidivfreiheit liegt für T2 bei 60–64 %, für T3 bei 26–35 %, eine Potenzerhaltung liegt bei 90 % vor, zu Blasen- bzw. Rektumkomplikationen kommt es in < 6 % (Hilaris 1991).

- **Biochemische (PSA) rezidivfreie 10-Jahres-Überlebensraten nach alleiniger Brachytherapie mit ^{125}Iod-Seeds.**

Für »low risk« betragen sie 94 %, für »intermediate risk« 84 % und für »high risk« 54 % (Blasko 2000).

- **Rezidivfreie 8-Jahres-Überlebensraten nach perkutaner Bestrahlung und HDR-Brachytherapie von T1 b- bis -2 a-(20 %) und T2b- bis -3-Tumoren (80 % des Kollektivs).**

Das Gesamtüberleben beträgt 71,5 %, das tumorfreie Überleben 82,6 %, die biochemische Rezidivfreiheit 72,9 % und die lokale Rezidivfreiheit für T3 91,3 % und für G3 88,2 % (Galalae 2002).

- **Strahlendosen.**

Es kommt zu einem signifikanten Anstieg der lokalen Tumorkontrolle bei Strahlendosen > 70 Gy. Durch Dosiseskalation um 20–30 % erzielt man mehr negative posttherapeutische Prostatabiopsien (Freiha u. Bagshaw 1984; Scardino u. Wheeler 1988). Erforderliche Dosen bei LDR-Brachytherapie mit ^{125}Iod-Seeds betragen 145 Gy (Ash et al. 2000; Nag et al. 1999). Bei kombinierter Strahlenbehandlung setzt man perkutan fraktioniert 50 Gy auf das kleine Becken mit temporärer Ausblockung der Prostata plus 2×15 Gy HDR-Afterloading-Boost der peripheren Zone der Prostata ein. Die physikalische Summendosis der Prostata beträgt 70 Gy (Galalae et al. 2002).

Analkarzinom (*n* = 221, Papillon 1985)

Eine primäre Operation erfolgt nur in Ausnahmefällen, da mittels Strahlenbehandlung gleiche Heilungsziffern mit Sphinktererhaltung bei etwa 80–90 % der Geheilten erzielt werden. Sehr gute Ergebnisse erzielt man durch kombinierte perkutane und interstitielle Strahlenbehandlung.

Das tumorfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei 82 % (bei Tumoren < 4 cm 92 %). Eine Alternative ist die simultane Radiochemotherapie (inzwischen Behandlung der 1. Wahl). Die Strahlendosen betragen für den Analkanal 55–65 Gy, für die Lymphabflüsse (Becken) 45 Gy.

Mammakarzinom

Die adjuvante Strahlenbehandlung der Restbrust nach brusterhaltender Operation reduziert das lokale Rezidivrisiko von 30–40 % (ohne Nachbestrahlung) auf < 10 %.

Es erfolgt eine perkutane homogene Bestrahlung der Restbrust und eine kleinvolumige Dosisaufsättigung (Boost) des Exzisionsbereichs mit Elektronen oder mit interstitiellem Implantat. Die Boost-Bestrahlung kann zusätzlich das lokale Rezidivrisiko senken (Bartelink et al. 2001). Der interstitielle Boost ermöglicht höhere Strahlendosen im Tumorbett und kann bei Situationen mit hohem lokalem Rezidivrisiko angewandt werden.

»High-risk-Indikationen« sind:

- R1/R2-Resektion,
- tumornahe Absetzungsränder,
- großer Primärtumor (T3),
- ausgedehnte intraduktale Tumorkomponente,

- umschriebene Lymphangiosis carcinomatosa,
- ungünstiges Grading (G3).

Die Strahlendosen betragen für die ganze Restbrust 50 Gy, bei Brachytherapie-Boost 15–20 Gy.

Blasenkarzinom (*n* = 345/90, Van der Werf-Messing 1981/88)

Bei etwa 75–85 % der Patienten liegen superfizielle (Tis, Ta, T1) Karzinome vor (etwa 75 % unilokulär, etwa 25 % multilokulär). In diesen Stadien verbessert die interstitielle Bestrahlung nach diagnostischer TUR die Tumorkontrolle entscheidend.

Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren beträgt 20 % (TUR) vs. 83 % (TUR plus Implantat). Es liegt eine positive Beeinflussung auch der Fernmetastasierungsrate vor. Die Brachytherapiedosis beträgt 60 Gy, LDR. Durch kombinierte perkutane und interstitielle Bestrahlung bei T2,3 Nx M0 erzielt man etwa 70 % 5-Jahresheilungen.

Weichteilsarkom (*n* = 126, Harrison 1993)

Es wurden Weichteilsarkome mit extremitätenerhaltender Operation mit oder ohne interstitielle Bestrahlung randomisiert. Die lokale Kontrolle nach 4 Jahren liegt bei 69% (Operation) vs. 90% (Operation plus Brachytherapie) bei High-grade-Sarkomen und ist nicht signifikant unterschiedlich bei Low-grade-Sarkomen. Die Brachytherapiedosis beträgt 42–45 Gy, LDR. Bei perkutaner Strahlenbehandlung sind höhere Referenzdosen erforderlich.

Anmerkung: alle Heilungsziffern, Überlebensraten, etc. sind »Wahrscheinlichkeiten«, die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet wurden.

Literatur

Zu Gerätetechnik, Applikationsarten, Radionuklide und Dosisleistungsdefinitionen

Barendsen GW (1982) Dose, fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:1981–1999

Bentzen SM (1993) Quantitative clinical radiobiology. Acta Oncol 32:259–275

Brenner DJ, Hall EJ (1991) Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:181–190

Cohen L (1949) Clinical radiation dosage, Pt II. Br J Radiol 22:706–713

DIN 6809 (1993) Teil 3: Klinische Dosimetrie. Brachytherapie mit umschlossenen gammastrahlenden radioaktiven Stoffen. Deutsches Institut für Normung, Berlin

DIN 6827 (2002) Teil 3: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung. Teil 3: Brachytherapie mit umschlossenen Strahlungsquellen. Deutsches Institut für Normung, Berlin

Douglas BG, Fowler JF (1976) The effect of multiple small doses of X- rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. Radiat Res 66:401–426

Dutreix A, Marinello G, Wambersie A (1982) Dosimetrie en Curietherapie. Masson, Paris

Ellis F (1969) Dose, time and fractionation; a clinical hypothesis. Clin Radiol 20:1–7

Fowler JF (1971) Experimental animal results relating time-dose relationships in radiotherapy and the 'ret' concept. Br J Radiol 44:81–90

Fowler JF (1984) What next in fractionated radiotherapy? Br J Cancer 49(Suppl VI):285–300

Fowler JF (1989) The radiobiology in brachytherapy. In: Martinez AA, Orton CG, Mould RF (eds) Brachytherapy HDR and LDR. Proceedings Brachytherapy Meeting 1989, Dearborn, Michigan, USA. Nucletron, Ax Veenendal, Niederlande

Fowler JF, Mount M (1992) Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:661–669

Fritz P, Hensley FW, Berns C, Schraube P, Wannenmacher M (1996) First experiences with superfractionated skin irradiations using large afterloading molds. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:147–157

Fritz P, Weber KJ, Frank C, Flentje M (1996) Differential effects of dose-rate and superfractionation on survival and cell-cycle of V79 cells from spheroid and monolayer culture. Radiother Oncol 39:73–79

Glasser O, Quimby EH, Morgan RH (1961) Physical Foundations of Radiology 3. Aufl. Harper & Row, Evanston New York

Hall EJ, Brenner DJ (1991) The dose-rate effect revisited: radiobiological considerations of importance in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:1403–1414

Henschke, NK, Hilaris BS, Mahan GD (1984) Remote afterloading with intracavitary applicators. Radiology 83:344–345

Hibbits KR, Raeside DE, Adams GD, Bogardus CR, Darrow BA (1981) Optimal radiotherapy treatment planing for carcinoma of the cervix uteri. Radiology 138:215–217

Hilaris BS, Anderson LL (1985) Atlas of Brachytherapy. Macmillan, New York

ICRU 38 (1985) International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Vol. 38. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethseda, MD, pp 1–23

ICRU 50 (1993) International Commission on Radiational Units. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report No. 50. ICRU Publications, Washington DC

ICRU 58 (1997) International Commission on Radiational Units. Dose and volume specifications for reporting interstital therapy. Report No. 58. ICRU Publications, Washington DC

Joiner MC (1993) The linear-quadratic approach to fractionation: In G Gordon Steel: Basic clinical radiobiology. E. Arnold Publishers, London, pp 55–64

Meredith WJ (1967) Radium Dosage: The Manchester System. Livingston, Edinburgh

Orton CG (2001) High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:183–189

Orton CG, Ellis F (1973) A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol 46:529–537

Orton CG, Seyedsar M, Somnay A (1991) Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:1425–1434

Strandquist M (1944) Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. Acta Radiol 55 (Suppl):1–300

Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH (1982) Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Phys 8:219–226
Thames HD (1985) An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiation. Int J Radiat Biol 47:319–339
Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, van den Bogaert W (1990) Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. Radiother Oncol 19:219–235
Trott KR, Kummermehr J (1993) The time factor and repopulation in tumors and normal tissues. Sem Radiat Oncol 3:115–125
Withers HR, Thames HD, Peters LJ (1982) Differences in the fractionation response of acutely and late-reacting tissues. In: Karcher et al. (eds) Progress in Radio-Oncology, Vol II. Raven Press, New York, p 287
Withers HR (1993) Treatment-induced accelerated human tumor growth. Sem Radiat Oncol 3:135–143
Yudelev M, Kuten A, Tatcher M, Rubinov R, Karmell B, Chen Y, Robins on E (1986) Correlations of dose and time-dose-fractionation factors (TDF) with treatment results and side effects in cancer of the uterine cervix. Gynecol Oncol 23:310–315

Zu Bestrahlungsplanung der Brachytherapie

Dittler HJ (1990) Laser- und Afterloading-Therapie: Oesophaguscarcinom. Langenbecks Arch Chir (Suppl II):185–191
Fritz P, Schraube P, Oberle J, Wannenmacher M, Friedl P (1992) Perkutan-endokavitäre Strahlenbehandlung der Ösophaguskarzinome. Strahlenther Onkol 168:1 54–161
Fritz P, Wannenmacher M (1997) Die Strahlenbehandlung in der multimodalen Therapie des Ösophaguskarzinoms. Strahlenther Onkol 173(6):295–308
Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B and the Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia (1997) American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (No 1):127–132
Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coja LR, Herskovic A, Graham M (2000) A phase I/II study of external beam radiation brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207). Cancer 88 (No 5): 988–995
Guisez J (1935) Malignant tumors of the esophagus. J Laryngol Otol 40:213–232
Hareyama M, Nishio M, Kagami Y, Narimatsu N, Saito A, Sakurai T (1992) Intracavitary brachytherapy combined with external-beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:235–240
Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, Kamikonya N, Miura T (1991) High-dose-rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 years experience in Hyogo College of Medicine. Radiother Oncol 21:107–114
Hishikawa Y, Izumi M, Kurisu K, Taniguchi M, Kamikonya N (1993) Eso phageal ulceration following high-dose-rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol 28:252–254
Homs MYV, Eijkenboom WMH, Coen VLMA, Haringsma J, van Blankenstein M, Kuipers EJ, Siersema PD (2003) High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. Radiother Oncol 66:327–332
Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. (2004) Singledose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet 364:1497–1504
Jager JJ, Pannebakker M, Rijken J, de Vos J, Vismans JFFE (1992) Palliation in esophageal cancer with a single session of intraluminal irradiation. Radiother Oncol 25:134–136
Kumar MU, Swamy K, Supe SS, Anantha N (1993) Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:1069–1072
Miao YJ, Gu XZ, Hu YM et al. (1982) Intracavitary irradiation in the treatment of esophageal cancer. Chin J Oncol 4:45–47. Zitiert in: Subir Nag (ed) (1994) High dose rate brachytherapy: a textbook. Futura Publishing Company, New York
Mücke R, Ziegler PG, Libera T, Klautke G, Fietkau R (2000) Multimodale Therapie des fortgeschrittenen inoperablen Ösophaguskarzinom. Eine retrospektive Analyse. Strahlenther Onkol 176 (8):350–355
Nakajima T, Fukuka H, Hosono M et al. (1992) Intraluminal irradiation for T2M0 esophageal cancer: effect of patient selection on prognosis. Radiat Med 10:123–128
Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group (1999) Multi-Institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45, 3:623–628
Pakisch B, Kohek P, Stücklschweiger G et al. (1990) Ein Therapiekonzept zur Behandlung inoperabler Ösophaguskarzinome. Strahlenther Onkol 166:247–250
Rowland CG, Pagliero KM (1985) Intracavitary irradiation in palliation of carcinoma of oesophagus and cardia. Lancet 2:981–983
Savage AP, Baigrie RJ, Cobb RA, Barr H, Kettlewell MGW (1997) Palliation of malignant dysphagia by laser therapy. Dis Esophagus 10:243–246
Schwegler U, Orth M, Kuntz HD, May B (1989) Endoskopische Palliativtherapie maligner Ösophagus- und Kardiastenosen. Ergebnisse – Komplikationen – Katamnesen. Bildgebung/Imaging 56:69–75
Tanisada K, Teshima T, Ikeda H, Mitsuyuki A et al. (2000) A preliminary outcome analysis of the patterns of care study in Japan for esophageal cancer patients with special reference to age: non surgery group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46 (No 5):1223–1233
Wei-bo Yin (1988) Brachytherapy of carcinoma of the oesophagus in China. In: Mould RF: Proceedings of the 5th International Selectron Users' Meeting, The Hague, The Netherlands. Nucletron, Ax Veenendal, Niederlande, pp 439–441
Yorozu A, Dokiya T, Oki Y (1999) Curative radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost for localized esophageal carcinoma: Dose-effect relationship with the balloon type applicator system. Radiother Oncol 51 (No 2):133–139
Zhao, Rui-fen (1990) Combination of external irradiation and intracavitary cesium-37 radiotherapy for esophageal carcinoma. Chin J Radiat Oncol Phys Biol 2:85–87. Zitiert in: Subir Nag (ed) (1994) High dose rate brachytherapy: a textbook. Futura Publishing Company, New York

Zu Strahlentherapie des Zervixkarzinoms

Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK (1989) Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 35:130–135
Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften (2004) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/033: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. www.AWMF.de

Atlan D, Touboul E, Deniaud-Alexandre E, Lefranc JP (2002) Operable stages IB and II cervical carcinomas: a retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Ther Oncol Biol Phys 54:780–793

Ballon SC, Bermann ML, Lagtisse LD (1981) Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy. Obstet Gynecol 57:90–95

Baltzer J, Lohe KJ, Köpcke W, Zander J (1982) Histological criteria for the prognosis in patients with operated squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 13:184

Baltzer J, Köpcke W, Lohe KJ, Kaufmann C, Ober KG, Zander J (1984) Die operative Behandlung des Zervixkarzinoms. Geburtsh Frauenheilk 4:279–285

Barendsen GW (1982) Dose, fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:1981–1997

Beckmann MW (2003) Von Standards, Leitlinien und Richtlinien und deren Einfluss auf das tägliche medizinische Handeln. Frauenarzt 44:950–954

Beckmann MW (2004) S2-Leitlinien Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Zuckschwerdt, Darmstadt

Bentzen SM (1993) Quantitative clinical radiobiology. Acta Oncol 32:2 59–275

Bellomi M, Bonomo G, Landoni F (2005) Accuracy of computer tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. Eur Radiol 15 (12):2469–2474

Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P (2003) Cacinoma of the cervix uteri. In: FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. Int J Gynaecol Obstet 83 (Suppl 1):41–78

Berek JS, Hacker NF, Fu YS (1985) Adenocarcinoma of the uterine cervix: Histologic variables associated with lymph node metastases and survival. Obstet Gynecol 65:46

Bleker OP, Ketting BW, Van Wayien-Eecen B, Kloosterman GJ (1983) The significance of microscopic involvement of the parametrium and/or pelvic lymph nodes in cervical cancer stages IB and IIA. Gynecol Oncol 16:56–62

Böcking A, Motherby H (1999) Abklärung zervikaler Dysplasien mittels dna-Bild-Zytometrie. Pathologe 20:25–33

Buchsbaum JH, Lifshitz S (1976) The role of scalene lymph node biopsy in advanced carcinoma of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 143:246

Burghardt E, Pickel H, Haas J (1985) Prognostische Faktoren und operative Behandlung des Zervixkarzinoms. In: Burghardt E (Hrsg) Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 72

Busch M, Meden H, Meibodi F (1999) Long term results of definitive radiotherapy for cervical carcinoma using four applications of high dose rate afterloading. Cancer 86: 1520–1527

Campodonico I, Escudere P, Suarez E (1985) Carcinoma of the cervix uteri. In: Petterson F, Kolstad P, Ludwig H, Ulfelder H (eds) Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Tryckeri Balder AB, Stockholm

Chen SW, Liang JA, Yang SN (2000) The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys 47:955–961

Clark BG, Souhami L, Roman TN (1997) The prediction of late rectal complications in patients treated with high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:989–993

Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, Lin FJ (2000) The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:955–961

Currie DW (1971) Operative treatment of carcinoma of the cervix. Br J Obstet Gynaecol 78:385–405

Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Methevet P (2000) Laparoscopic vaginal radical tracheolectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. Cancer 15:1877–1882

Delgado G (1978) Stage Ib squamous cancer of the cervix: the choice of treatment. Obstet Gynecol Surv 33:174–183

DIN 6827 (2002) Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung. Deutsches Institut für Normung, Berlin

Di Saia PJ (1981) Surgical aspects of cervical carcinoma. Cancer 48:548–559

Dimopoulos J, Schard G, Berger D et al. (2006) Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, patho-anatomical structures and organs at risk. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1; 64(5):1380–1388

Dunst J, Haensgen G (2001) Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: recommendations for chemotherapy. Strahlenther Onkol 177:635–640

Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koebl H, Haensgen G (2003) Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:778–787

Eifel P, Morris M, Oswald M (1990) Adenocarcinoma of the uterine cervix: Prognosis and patterns of failure of 367 cases treated at the M. D. Anderson Cancer Center between 1965 and 1985. Cancer 65:2507–2514

Eifel P, Moughan J, Erickson B, Iarocci T, Grant D, Owen J (2003) Pattern of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996–1999): a patterns-of-care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:190

Einhorn N, Patek E, Sjöberg B (1985) Outcome of different treatment modalities in cervix carcinoma stage Ib and IIa. Cancer 55:949–955

Fletcher GH, Wharton JT, Rutledge F (1980) Adjunctive surgical procedures with irradiation therapy for carcinoma of the cervix. In: Fletcher GH (ed) Textbook of radiotherapy. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 773–789

Fowler JF (1989) Dose rate effects in normal tissues. In: Mould RF (ed) Brachytherapy. Nucletron, Ax Veenendal, Niederlande

Fowler JF (1984) What next in fractionated radiotherapy? Br J Cancer 49(Suppl VI):285–300

Fuller AF, Elliott BS, Kosloff MS, Hoskins WJ, Lewis JL (1989) Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIB carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 33:34–39

Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C (2002) Cervic cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron JJ et al. (eds) The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. ESTRO, Brüssel, pp 301–363

Ghosh K, Padilla L, Murray K (2001) Using a belly board device to reduce the small bowel volume within pelvic radiation fields in women with postoperatively treated cervical carcinoma. Gynecol Oncol 83:271–275

Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J (1989) The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. Gynecol Oncol 34:206–211

Green JA, Kirwan JM, Tierny JF, Symonds P, Freso L, Collingwood M, Willia CJ (2001) Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 358:781–786

Grote HJ, Friedrichs N, Pomjanski N, Guhde HF, Reich O, Böcking A (2001) Prognostic significance of dna cytometry in carcinoma of the uterine cervix FIGO stage IB and II. Analytical Cellular Pathology 23:97–105

Gusberg SB, Shingleton HM (1988) Diagnosis and treatment of cancer of the cervix. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G (eds) Female genital cancer. Churchill, Livingstone New York Edinburgh London

Hacker NE, Berek JS, Lagtisse LD (1982) Cervical cancer in pregnancy. Obstet Gynecol 59:735

Haie C, Pajovic MC, Gerbaulet A, Horiot JC (1988) Is prophylactic paraaortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiother Oncol 11:101–112

Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E et al. (2005) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 74(3):235–245

Hänsgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J (2002) Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. Strahlenther Onkol 178:71–77

Haie C, Pajovic MD, Gerbaulet A, Horiot JC (1988) Is prophylactic paraaortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiother Oncol 11:101–112

Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E et al. (2005) Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 74:235–245

Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT (1978) Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. Cancer 41:980–985

Hanks GE, Herring DF, Kramer S (1983) Pattern of care outcome studies: Results of the national practice in carcinoma of the cervix. Cancer 51:959–967

Haroske G, Baak JPA, Danielsen H et al. (2001) Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic dna image cytometry. Analytical Cellular pathology 23:89–95

Hibbits KR, Raeside DE, Adams GD, Bogardus CR, Darrow BA (1981) Optimal radiotherapy treatment planning for carcinoma of the cervix uteri. Radiology 138:215–217

Hong JH, Tsai Lai CS, Chang CH, Wang TC, Lee CC, Tseng SP, Hsueh CJ (2002) Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1284–1290

Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H et al. (1988) Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H. Fletcher guidelines: a french cooperative study of 1383 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:605–611

Inoue T, Chihara T, Morita K (1986) Postoperative extended field irradiation in patients with pelvic and/or common iliac node metastasis from cervical carcinoma stages Ib to IIb. Gynecol Oncol 25:234

ICRU Report 38 (1985) Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, pp 1–23

Joiner MC (1993) The linear-quadratic approach to fractionation: In: Gordon Steel G (ed) Basic clinical radiobiology. E. Arnold Publishers, London, pp 55–64

Käser O, Iklé FA, Hirsch HA (1983) Atlas der gynäkologischen Operationen. Thieme, Stuttgart New York

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340:1154–1161

Kindermann G, Maasen V (1988) Die Ausbreitung des Zervixkrebses. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J (Hrsg) Gynäkologie und Geburtshilfe Band 111, Teil 2. Thieme, Stuttgart New York

Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D (2005) Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(3):901–911

Kjorstad KE (1977) Adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 5:219

Kuipers T (1984) High dose-rate intracavitary irradiation: results of treatment. Mould RF (ed) Brachytherapy Proc. of 3rd Int. Selectron users meeting. Selectron: 169–175

Ladner HA (1990) Strahlentherapie des Zervixkarzinoms in Freiburg. In: Teufel G, Pfleiderer A, Ladner HA (Hrsg) Therapie des Zervixkarzi noms. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C (1997) Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I–IIa cervical cancer. Lancet 23:535–540

Lee YN, Wang KL, Lin MH, Liu CH, Wang KG (1989) Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. Gynecol Oncol 32:135–142

Lei ZZ, He FZ (1989) External cobalt 60 irradiation alone for stage IIb carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:339–341

Logsdon MD, Eifel PJ (1999) FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:763–775

Lohe KJ (1978) Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. 1. Definition and histology. Gynecol Oncol 12:10

Lorvidhaya V, Tonusin A, Changiwit W et al. (2000) High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:1185–1191

Marciale P, Atlante G, Le Pera V, Marino T, Pozzi M, Iacovelli A (1981) Combined radiation and surgical treatment of stages IB and IIA and B carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 11:175–183

Masubuchi K, Tenjin Y, Kubo H, Kimura M (1969) Five year cure rate for carcinoma of the cervix uteri. Am J Obstet Gynecol 103:566

Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 340:1137–1143

NACCCMA (2004) Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer metaanalysis collaboration. Cochrane Library Issue 2

Noguchi H, Shiozawa K, Tsukamoto T, Tsukahara Y, Iwai S, Fukuta T (1983) The postoperative classification for uterine cervical cancer and its clinical evaluation. Gynecol Oncol 16:219–231

Orton CG, Ellis F (1973) A simplification of the NSD concept in practical radiotherapy. Brit J Radiol 46:529

Orton CG, Seyedsar M, Somnay A (1991) Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:1425–1434

Park C (1981) Cervical carcinoma in pregnancy. Obstet Gynecol 58:584

Park W, Park YJ, Huh SJ et al. (2005) The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and

lymph node metastasis in patients with cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 35:260–264
Perez C, Kao M (1985) Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages Ib, IIa, IIb). Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:1903–1909
Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Galaktos AE, Hederman MA, Kao MS, Walz BJ (1988) Analysis of pelvic tumor control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:613–621
Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA (1999) Radiation morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:855–866
Pesch B, Halekoh U, Ranft U, Richter M, Pott F (1994) Atlas zur Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf
Petereit DG, Pearcy RG (1999) Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:359–366
Petereit DG, Fowler JF (Editorial) (2003) High-dose-rate brachytherapy – high-dose, high-tech, and high results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:1159–1161
Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd et al. (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 18:1606–1613
Petterson F (1990) Behandlungsergebnisse des Zervixkarzinoms. Erkenntnisse aus dem FIGO-Jahresbericht. In: Teufel G, Pfleiderer A, Ladner HA (Hrsg) Therapie des Zervixkarzinoms. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Piver MS, Barlow JJ, Krishnamsetty R (1981) Five-year survival (with no evidence of disease) in patients with biopsy-confirmed aortic node metastasis from cervical carcinoma. J Obstet Gynecol 193:575
Piver MS, Marchetti DL, Patton T, Halpein J, Blumenson L, Driscoll DL (1988) Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy versus radiation therapy for small (< 3 cm) stage Ib cervical carcinoma. Am J Clin Oncol 11:21
Pourquier H (1975) Epitheliomas du col uterin: radio-curietherapie exclusive. J Gynecol Obstet Biol Reprod 4:1109–1120
Pötter R, Knocke TH, Fellner C et al. (2000) Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with Iridium-192 in cervix cancer – report on the recent Vienna University Hospital experience (1993–1997) compared to the preceding period, referring to ICRU 38 recommendations. Bull Cancer Radiother 4:159–172
Pötter R (2002) Modern imaging in brachytherapy. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron JJ, Meertens H, Van Limbergen E (eds) The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. European Society of Therapeutic Radiology and Oncology, Brüssel, pp 123–151
Pötter R, Gerbaulet A, Haie-Meder C (2002) Endometrial cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron JJ, Meertens H, Van Limbergen E (eds) The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. European Society of Therapeutic Radiology and Oncology, Brüssel, pp 365–401
Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al. (2006) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image based treatment planning in cervix cancer brachytherapy: aspects of 3D imaging, radiation physics, radiobiology, and 3D dose volume parameters. Radiother and Oncol 78(1):67–77
Pötter R, Dimopoulos J, Bachtiary B et al. (2006) 3D conformal HDR brachy- and external beam therapy plus simultaneous Cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. Epub Mar 3. Radiother Oncol 79(1):80–86
Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. (2006) Impact of systematic MRI assisted 3D treatment planning on local control and morbidity in cervix cancer: Vienna experience in 145 patients treated by intracavitary ± interstitial brachytherapy during 1998–2003. Submitted to N Engl J Med 2006
Regato JA, Spjut HJ (1977) Female genital organs/cervix. In: Ackermann LV, del Regato JA (eds) Cancer 5th ed. Mosby, St. Louis
Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340:1144–1153
Roth SL (1993) Das Zervixkarzinom. In: Roth SL, Böttcher HD (Hrsg) Gynäkologische Strahlentherapie. Enke, Stuttgart, S 14–46
Rotman M, Pajak TF, Choi K et al. (1995) Prophylactic extended-field irradiation of paraaortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79–20. JAMA 274:427–428
Scully RE, Bonfiglio TA, Kurmann RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ (1994) WHO International histological classification of tumours: histological typing of female genital tract tumours, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Group Study. Gynecol Oncol 73:177–183
Servin BU, Averette HE (1987) Pelvic exenteration: an editorial response. Cancer Invest 5:377–378
Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, Soong SJ (1981) Adenocarcinoma of the cervix. 1. Clinical evaluation and pathologic features. Am J Obstet Gynecol 139:799
Smit BJ, Du Toit JP, Groenewald WA (1989) An indwelling intrauterine tube to facilitate high dose rate indwelling intracavitary therapy for carcinoma of the cervix. Brit J Radiol 62:68–69
Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR et al. (1992) High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The Madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. Int J Radiat Onclol Biol Phys 24:335–348
Taina E, Grönroos M (1981) A comparison of the clinical results following high-dose-rate intracavitary afterloading irradiation with Co-60 (Cathetron) and conventional radium therapy for stage I-II cervical carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand (Umea) (Suppl) 103:31–38
Teufel G, Nestle U, Senst A, Kaufmehl K, Kleine W, Pfleiderer A (1990) Ist die Radikaloperation im Stadium IIb zu rechtfertigen? In: Teufel G, Pfleiderer A, Ladner HA (Hrsg) Therapie des Zervixkarzinoms. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Teshima T, Chatani M, Hata K, Inoue T (1987) High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: 1. General findings of survival and complication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1035–1041
Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH (1982) Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Phys 8:219–226
Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, van den Bogaert W (1990) Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. Radiother Oncol 19:219–235
Thomas GM, Dembo AJ, Beale F (1984) Concurrent radiation, mitomycin-C and 5-FU in poor prognosis carcinoma of the cervix:

preliminary results of a Phase 1–11 study. Int J Radiat Oncol Phys 10:1785
Thomas GM, Dembo AJ (1991) Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer? Int J Gynecol Cancer 1:1–8
Twiggs LB, Potish RA, George RJ, Adock LL (1984) Pretreatment extraperitoneal surgical staging in primary carcinoma of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 158:243
Trott KR, Kummermehr J (1993) The time factor and repopulation in tumors and normal tissues. Sem Radiat Oncol 3:115–125
Underwood PD, Wilson WC (1979) Radical hysterectomy: a critical review of twenty-two years experience. Am J Obstet Gynecol 134:889
Utley JF, von Essen CF, Horn RA, Moeller JH (1984) High- dose- -rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:2259–2263
Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E et al. (2003) Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. Radiother Oncol 68(3):269–276
Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E et al. (2003) The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: results of a prospective comparative trial. Radiother Oncol 68(1):51–59
Webb MJ, Symmonds RE (1979) Wertheim hysterectomy: a reappraisal. Obstet Gynecol 54:140
Weitmann HD, Pötter R, Waldhausl C et al. (2005) Pilot study in the treatment of endometrial carcinoma with 3D image-based high-dose-rate brachytherapy using modified Heyman packing: clinical experience and dose-volume histogram analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(2):468–478
Withers HR (1993) Treatment-induced accelerated human tumor growth. Sem Radiat Oncol 3:135–143
Yudelev M, Kuten A, Tatcher M, Rubinov R, Karmell B, Chen Y, Robinson E (1986) Correlations of dose and time-dose-fractionation factors (TDF) with treatment results and side effects in cancer of the uterine cervix. Gynecol Oncol 23:310–315

Zu Endobronchiale Brachytherapie

Bedwinek J, Petty A, Burton C et al. (1991) The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. Int J Radiol Oncol Biol Phys 22: 23–30
Busch M, Makowski B, Sauerwein K (1977) Das Essener Nachladeverfahren für die intracavitäre Strahlentherapie. Strahlentherapie 153:581–588
Celebioglu B, Gurkan OU, Erdogan S et al. (2002) High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. J Clin Oncol 32(11): 443–448
von Eicken C (1937) Über Bronchialcarcinom. Dtsch Med Wschr 62:383–384
Freitag L, Ernst A, Thomas M et al. (2004) Improved endobronchial tumorcontrol of limited bronchogenic carcinoma using sequential photodynamic therapy and high dose brachytherapy. Thorax 59:790–793
Fritz P, Schraube P, Becker HD et al. (1992) A new Applicator, Positionable to the Center of tracheobronchial Lumen for HDR-IR-192 Afterloading of tracheobronchial Tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:1061–1066
Gauwitz M, Ellerbrock A, Komaki N (1985) High dose rate endobronchial irradiation in recurrent bronchial carcinoma. Chest 88:810–814
Gollins SW, Burt PA, Barber PV, Stout R (1994) High dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus: outcome of the treatment of 406 patients. Radiother Oncol 33:31–40
Henschke NK, Hilaris BS, Mahan GD (1984) Remote afterloading with intracavitary applicators. Radiology 83:344–345
Huber RM, Fischer R, Hautmann H et al. (1995) Palliative endobronchial brachytherapy for Central Lung Tumors. A Prospective Randomised Comparison of two Fractionation Schedules. Chest 107:463–470
Huber RM, Fischer R, Pöllinger B et al. (1996) Does additional brachytherapy improve the effect of external radiation? A prospective randomized study in central lung tumours. Eur Respir J 9 (Suppl 23):10 S
Lo TC, Gishorich H, Healey GA et al. (1995) Low dose rate versus high dose rate intraluminal brachytherapy for malignant endobronchial tumors. Radiother Oncol 35(3): 193–197
Macha HN, Mai J, Stadler M et al. (1986) Neue Wege der Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 687–691
Macha HN, Koch K, Stadler M et al. (1987) New technique for treating occlusive and stenosing tumours of the trachea and main bronchus: endobronchial irradiation by high dose Iridium-192 combined with laser recanalisation. Thorax 42:511–515
Macha HN, Wahlers B, Reichle G et al. (1995) Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years experience with Iridium-192 high dose radiation (HDR) brachytherapy afterloading technique in 365 patients. Lung 1973:271–280
Macha HN, Back P, Wehlers B et al. (2005) Überleben und Todesursachen nach palliativer endobronchialer Brachytherapie mit Iridium 192 High Dose bei rezidivierendem Bronchialkarzinom. Eine matched-pair Studie. Pneumologie 59: 12–17
Marsiglia H, Boldegrou P, Lartigau E et al. (2000) High dose rate Brachytherapy as sole modality for early stage endobronchial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47(3): 665–672
Moghissi K, Boud MG, Sambrock RJ et al. (1999) Treatment of endotracheal or endobronchial obstruction by non-small cell lung cancer: lack of patient in an MRC randomized trial leaves key questions unanswered. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Clin Oncol (R Coll Radiol) 11(3):179–183
Muto P, Ravo V, Panellit G et al. (2000) High dose rate brachytherapy of bronchial cancer: treatment optimisation using three schemes of therapy. Oncologist 5(3):209–214
Ormerod FC (1941) Some notes on the treatment of carcinoma of the bronchus. J Laryngol Otol 56:1–10
Schlungbaum W, Brandt H, Blum H (1962) Ergebnisse der endobronchialen Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms. Radiologie Austria 3:201–207
Speiser BL, Spratling L (1993 a) Remote afterloading brachytherapy for local control of endobronchial carcinoma. Int J Radiol Oncol Biol Phys 25:579–587
Speiser BL, Spratling L (1993 b) Radiation Bronchitis and Stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. Int J Radiol Oncol Biol Phys 25:589–597
Taulelle M, Chauret B, Vincent P et al. (1998) High dose rate endobronchial brachytherapy: results and complications in 189 patients. Eur Resp J 11(1):162–168
Yankauer S (1922) Two cases of lung tumour treated bronchoskopically. NY State J Med 21:741–742

Zu Interstitielle Brachytherapie

Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L (2000) ESTRO/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 57:315–321

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H et al. (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 345:1378–1386

Benk V, Mazeron JJ, Grimard L (1990) Comparison of curietherapy versus external irradiation combined with curietherapy in stage II squamous cell carcinomas of the mobile tongue. Radiother Oncol 18:339–347

BlaskoJC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W (2000) The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Radiother Oncol 57, 3: 273–278

Brenner DJ, Hall EJ (1991) Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:181–190

Freiha FS, Bagshaw MA (1984) Carcinoma of the prostate: results of post-irradiation biopsy. Prostate 5:19

Galalae R, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B (2002) Longterm outcome after elective irradiation of the pelvic lypatics and local escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int Radiat Oncol Biol Phys 52:81–90

Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, Schupak KD, Brennan MF (1993) Brachytherapy and function preservation in the localized management of soft tissue sarcomas of the extremity. Sem Radiat Oncol 3:260–269

Hilaris BS, Fuks Z, Nori D, Fair WA, Whitmore WF (1991) Interstitial irradiation in prostatic cancer: report of 10-year results. In: Sauer R (ed) Interventional radiation therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 235–240

Hoffstetter S, Malissard L, Forcard JJ, Pernot M (1986) A propos de 108 cas traités au Centre Alexis Vautrin. J Eur Radiother 7:101–110

Housset M, Baillet F, Dessard-Diana B, Martin D, Miglianico L (1987) A retrospective study of three treatment techniques for T1-T2 base of tongue lesions: surgery plus postoperative radiation, external radiation plus interstitial implantation and external radiation alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:511–516

Mazeron JJ, Richaud P (1984) Compte rendu de la XVIII réunion du groupe Europeen de Curietherapie. Session consacrée aux cancers de la lèvre. J Eur Radiother 5:50–56

Mazeron JJ, Langlois D, Glaubiger D et al. (1987) Salvage Irradiation of oro-pharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:957–962

Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R (1999) American brachytherapy society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int Radiat Oncol Biol Phys 44:789–799

Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP et al. (1989) Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. Int Radiat Oncol Biol Phys 17:1161–1168

Pernot M, Hoffstetter S, Forcard JJ (1991) Interstitial LDR curietherapy for head and neck cancers in 1991. Activity 5(3):122–130

Pernot M, Malissard L, Aletti P, Hoffstetter S, Forcard JJ, Bey P (1990) Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 stage T2 NO oral tongue carcinoma treated with irradiation alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys (Suppl II):798

Scardino PT, Wheeler TM (1988) Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of post-irradiation prostate biopsy. NCI Monogr 7:95

Van der Werf-Messing BHP, Stap WCJ (1981) Carcinoma of the urinary bladder (category Tl Nx MO) treated either by radium implant or by transurethral resection only. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:299

Van der Werf-Messing BHP, Facr PD, van Putten WLJ (1989) Carcinoma of the urinary bladder category T2,3 Nx MO treated by 40 Gy external irradiation followed by cesium 137 implant at reduced dose (50%). Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:369–371

Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie

A. Zabel-du Bois, J. Debus

7.1 Historische Entwicklung – 178

7.2 Bestrahlungstechniken – 178
7.2.1 Stereotaktischer Linearbeschleuniger – 178
7.2.2 Gamma-knife-Bestrahlungseinheit – 179

7.3 Zielvolumendefinition und Bestrahlungsplanung – 179

7.4 Therapiebedingte Morbidität – 180

7.5 Indikationen – 181
7.5.1 Zerebrale arteriovenöse Malformationen – 181
7.5.2 Hirnmetastasen – 182
7.5.3 Funktionelle Radiochirurgie – 183
7.5.4 Weitere Indikationen zur Radiochirurgie – 184

Literatur – 185

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_7, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Unter dem Begriff »Radiochirurgie« versteht man Behandlungsmethoden und -techniken, die eine präzise Applikation einer hohen Strahlendosis in einem definierten Zielvolumen erlauben.

Durch einen steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens werden benachbarte strahlensensible, gesunde Strukturen optimal geschont. Die notwendige geometrische Präzision wird durch stereotaktische (Stereotaxie griech. στερεός stereós »hart, starr« und άξις táxis »Anordnung, Einrichtung) Lokalisations- und Positionierungssysteme erreicht. Durch externe Koordinatensysteme können Zielpunkte im Körper des Patienten mit einer Genauigkeit im Millimeterbereich aufgefunden werden und in das Isozentrum eines Bestrahlungsgerätes gebracht werden.

Die mit dieser Bestrahlungsmethode verbundenen hohen Anforderungen an die Zielvolumen- und Zielpunktdefinition sowie eine exakte Dosisapplikation konnten erst mit der Einführung der Computertomographie und der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung realisiert werden. Heute sind auch geometrisch genaue Korrelationen mit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder funktionelle bildgebende Methoden wie die Positronenemissionstomographie (PET) möglich.

Technisch wurde die Radiochirurgie mit Protonen als sog. Bragg-Peak-Radiochirurgie (Kjellberg et al. 1983), mit Isotopenbestrahlungsgeräten wie das Gamma-Knife (Leksell 1951) oder mit speziell ausgerüsteten stereotaktischen Linearbeschleunigern (Hartmann et al. 1985; Colombo et al. 1987) realisiert.

7.1 Historische Entwicklung

Stereotaktische Lokalisationssysteme für offene neurochirurgische Operationen wurden bereits Ende des 18. Jahrhunderts entwickelt und finden seit Mitte des 19. Jahrhunderts breite Anwendung.

Der schwedische Neurochirurg Lars Leksell übertrug 1949 die aus der Neurochirurgie stammende stereotaktische Technik in die Strahlentherapie, indem er anstelle von Nadelelektroden ionisierende Strahlung einsetzte. Er prägte hierfür den Begriff »Radiochirurgie«, der sich bis heute gehalten hat. Die Radiochirurgie wurde erstmals 1951 von Leksell am Karolinska-Institut in Stockholm eingesetzt, um Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen nichtinvasiv zu behandeln (Leksell 1951). Die ersten Systeme verwendeten 200-kV-Röntgenstrahlen, die sich jedoch nicht als durchdringend genug erwiesen haben. Auch war der Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens nicht steil genug. Die stereotaktische Bestrahlung mit Röntgenstrahlen wurde schnell verlassen zugunsten verschiedener durchdringenderer Strahlenarten. Im Gustav-Werner-Institut in Uppsala (Larsson et al. 1958) und am Massachusetts General Hospital in Boston, USA (Leksell 1951) wurden Protonenbeschleuniger erprobt. In Berkeley wurden später neben Protonen auch Heliumionen klinisch eingesetzt (Lawrence et al. 1962).

Da diese Anlagen technisch sehr aufwändig sind, gelang 1968 in Stockholm ein bedeutender Fortschritt mit der Entwicklung eines speziell für die Radiochirurgie entwickelten Isotopenbestrahlungsgerätes, dem sog. Gamma-knife (Leksell et al. 1987). Dieses besteht aus 201 radioaktiven Cobalt-60-Quellen, die schalenförmig angeordnet sind. Die Quellen sind so kollimiert, dass sich deren Strahlen in einem Punkt schneiden, dem Isozentrum.

Eine einfache, vielseitige und zugleich kostengünstige Methode stellt die Radiochirurgie mit Photonenstrahlung an einem speziell umgerüsteten Linearbeschleuniger dar (Hartmann et al. 1985; Colombo et al. 1987). Hierbei wird entweder durch dynamische Rotationsbestrahlung oder durch Stehfeldbestrahlung aus verschiedenen Raumrichtungen eine Dosiskonzentration im Zielvolumen erreicht. Aufgrund der weiten Verfügbarkeit der Linearbeschleuniger hat diese Technik schnell eine große Verbreitung gefunden.

7.2 Bestrahlungstechniken

7.2.1 Stereotaktischer Linearbeschleuniger

Das Prinzip der Radiochirurgie mit einem Linearbeschleuniger kann über mehrere Techniken realisiert werden.

Allen stereotaktischen Bestrahlungstechniken zur Radiochirurgie ist die Applikation hoher Strahlendosen in einem vorher definierten Zielvolumen mit einem steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens gemeinsam. Diese Verfahren erfordern eine hohe mechanische Präzision. Der Zentralstrahl des Bestrahlungsfeldes, die Drehachse des Linearbeschleunigers und die Drehachse des Behandlungstisches müssen sich in einem Punkt, dem Isozentrum, schneiden. Die stereotaktische Strahlentherapie mittels Linearbeschleuniger wird in isozentrischer Technik entweder als Rotationsbestrahlung oder als Stehfelderbestrahlung durchgeführt.

Dynamische Konvergenzbestrahlung

Unter der klassischen Konvergenzbestrahlung versteht man eine Bogenbestrahlung über mehrere nonkoplanare Ebenen.

Bei der Rotationsbestrahlung werden in der Regel 9–11 Bestrahlungsbögen eingesetzt. Die Isodosenverteilung wird durch die Größe des Bogenwinkels und den Winkel zwischen den einzelnen Bögen (d. h. den isozentrischen Tischdrehwinkel) variiert. In der Heidelberger Technik (Hartmann et al. 1985) wird nach jeder Bogenbestrahlung über einen Winkelbereich von 140° der Bestrahlungstisch jeweils isozentrisch um 20° gedreht und somit in die nächste Position gebracht. Die individuelle Feldformung erfolgt über austauschbare zylindrische Wolfram-Kollimatoren. Die Kollimatorgröße definiert den Durchmesser des Bestrahlungsfeldes im Isozentrum und variiert zwischen 9 mm und 50 mm.

Tipp

Mit dieser Technik wird ein extrem steiler Dosisgradient am Rand des Bestrahlungsfeldes erzielt.

Der Dosisgradient beträgt in Abhängigkeit von der Kollimatorgröße 7–14,5 % pro mm.

Die resultierende Dosisverteilung eignet sich zur Behandlung runder oder ovaler Zielvolumina und ist mit der einer Gamma-knife-Bestrahlungseinheit vergleichbar (Hartmann et al. 1985; Verhey et al. 1998). Die Dosierung erfolgt beim Gamma-knife üblicherweise auf die 50 %-Isodose und beim Linearbeschleuniger traditionell auf die umschließende 80 %-Isodose.

Stehfelderbestrahlung mit Mikro-Multileaf-Kollimatoren

Für irregulär geformte Zielvolumina kommen manuelle oder dynamische Mikro-Multileaf-Kollimatoren zur Anwendung (Debus et al. 1997).

Voraussetzung ist eine stereotaktisch genaue Justierung der Kollimatoren. Die Kollimatorleafbreite im Isozentrum beträgt 1 mm.

Tipp

Diese Kollimatoren erlauben eine optimale Anpassung kleinster Bestrahlungsfelder an die Geometrie des Zielvolumens.

Cave

Im Vergleich zur Konvergenzbestrahlung mit Rundkollimatoren ist jedoch ein höherer Planungsaufwand nötig.

Mit dieser Technik können nach dreidimensionaler Bestrahlungsplanung auch sehr komplex geformte Zielvolumina homogen bestrahlt werden.

7.2.2 Gamma-knife-Bestrahlungseinheit

Das Gamma-knife wurde speziell für die Radiochirurgie konzipiert.

Es besteht aus 201 zylindrisch geformten Cobalt-60-Quellen, die schalenförmig angeordnet sind und zum Isozentrum hin kollimiert sind. Die endgültige Kollimierung erfolgt durch einen am Bestrahlungstisch befestigten inneren Helm mit auswechselbaren Kollimatoren. Eine Anpassung der Bestrahlungsfelder an das Zielvolumen erfolgt durch eine Auswahl an 4 Kollimatoren mit unterschiedlichen Durchmessern (4, 8, 14 und 18 mm) und unterschiedlicher Dosisgewichtung der Felder. Die Dosierung erfolgt auf eine geeignete Referenzisodose am Targetrand, üblicherweise auf die 50 %-Isodose.

7.3 Zielvolumendefinition und Bestrahlungsplanung

Voraussetzung für die Radiochirurgie ist eine stereotaktische Bildgebung mit Definition des Zielpunktes und Zielvolumens sowie die exakte Übertragung der resultierenden Koordinaten auf den Patienten.

Hierfür wird ein stereotaktischer Rahmen verwendet, an dem ein stereotaktischer Lokalisator befestigt werden kann, der ein patientenbezogenes Koordinatensystem definiert. Damit kann jedem Punkt im Gehirn eine stereotaktische Koordinate (x, y, z) zugeordnet werden.

Zur Fixierung des Kopfes kommen zwei Verfahren zur Anwendung:

- zum einen die minimal-invasive Fixierung des stereotaktischen Ringes über 4 Kopfhaltedorne, die in Lokalanästhesie angebracht werden,
- zum anderen kann der stereotaktische Rahmen nichtinvasiv an einer individuell angefertigten Kopfmaske z. B. aus Scotch-cast-Material befestigt werden.

Tipp

Der Vorteil der letzteren Methode ist, dass die stereotaktische Bildgebung, die Bestrahlungsplanung und die Bestrahlung nicht an einem Tag durchgeführt werden müssen.

Nach der Planungsuntersuchung kann der Patient elektiv zur Durchführung der Bestrahlung einbestellt werden.

Cave

Der Nachteil ist die größere Lagerungsungenauigkeit im Vergleich zur minimal-invasiven Fixierung, die mit einer Reproduzierbarkeit unter 1 mm die größte Präzision erlaubt.

Die Genauigkeit bei Verwendung einer nichtinvasiven Kopfmaske liegt im Bereich von 1–2 mm (Gademann et al. 1993).

Die Planung der Bestrahlung erfolgt üblicherweise auf Basis einer Computertomographie (CT) und einer Magnetresonanztomographie (MRT) in Maskenfixierung. Dabei ist zu beachten, dass bei der stereotaktischen MRT-Bildgebung eine Verzeichnungs- und Verzerrungskorrektur erforderlich ist (Schad et al. 1992). Zur Planung der Radiochirurgie einer arteriovenösen Malformation wird neben der Computertomographie häufig auch eine biplanare digitale Subtraktionsangiographie im minimalinvasiven stereotaktischen Ring durchgeführt. Durch die Angiographie kann der Nidus räumlich und zeitlich sehr gut dargestellt werden. Jedoch ist auch hier eine mathematische Korrektur der Verzeichnung notwendig.

Neue funktionelle bildgebende Methoden wie die funktionelle MRT oder die Positronenemissionstomographie (PET) können neue Aspekte in die Zielvolumendefinition einbringen.

Bei der stereotaktischen Radiochirurgie handelt es sich um eine komplexe Konvergenz- oder Multifield-Bestrahlung. Die Dosisberechnung erfolgt dreidimensional auf Basis der CT-Untersuchung. Das Planungsprogramm rechnet die Hounsfield-Einheiten der CT-Untersuchung in die räumliche Verteilung der Elektronendichten um. Daneben gibt es Planungssysteme, die auch direkt die MRT-Daten zur Dosisberechnung verwenden können. Hierbei wird eine homogene Weichteildichte zur Berechnung angenommen.

7.4 Therapiebedingte Morbidität

Akute Nebenwirkungen nach Radiochirurgie sind insgesamt selten.

Sie treten unmittelbar oder innerhalb der ersten Wochen nach der Bestrahlung auf.

Hierzu zählen insbesondere Kopfschmerzen, Übelkeit oder vorübergehende Verschlechterung vorbestehender neurologischer Defizite. Diese können eine kurzzeitige Therapie mit oralen Kortikosteroiden erforderlich machen.

Tipp

Entsprechend der Definition von Leksell aus dem Jahr 1951 ist das Ziel der stereotaktischen Radiochirurgie die Induktion einer umschriebenen Nekrose.

Daher stellt die Nekrose an sich nicht eine Komplikation der Radiochirurgie dar, sondern sie ist eine Therapiefolge.

Ebenso ist »Nekrose« ein histopathologischer und kein klinischer Begriff. Es sollte daher bei Kontrolluntersuchungen mit CT oder MRT nicht von einer »Radionekrose« als Nebenwirkung gesprochen werden, sondern von bildgebenden Veränderungen im Sinne einer Nekrose. Letztlich entscheidend ist, ob in den Gewebeuntergang gesundes Hirngewebe außerhalb des Zielvolumens mit einbezogen ist. Dabei besteht nach Kjellberg (Kjellberg 1979) ein Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Nekrose, der applizierten Dosis und dem bestrahlten Volumen. Für die klinische Situation kann bei einem Bestrahlungsfeld von 20 mm Durchmesser und einer Dosis von 24 Gy ein Nekroserisiko von 1 % angenommen werden. Bei einem Feld von 50 mm reduziert sich die Dosis bei gleichem Risiko auf 14 Gy. Eine stärker analytische Beschreibung des Nekroserisikos mittels einer logistischen Formel wurde von Flickinger et al. (Flickinger et al. 1990) entwickelt. In dem von Kjellberg angenommenen Dosis-Volumen-Bereich ergibt sich hierbei allerdings ein Nekroserisiko von 3 %. Insbesondere das Volumen der 12 Gy-Isodose korreliert mit dem Risiko einer symptomatischen strahleninduzierten Nekrose und erhöht sich signifikant bei einem Volumen größer 10 cm^3 (Korytko et al. 2006).

Cave

Eine radiologische Differenzierung zwischen Nekrose und Tumorprogress bzw. Tumorrezidiv bereitet in der klinischen Praxis häufig erhebliche Probleme.

In einer Untersuchung von Huber et al. (Huber et al. 2001) zeigte sich bei Patienten mit Zunahme der Kontrastmittelanreicherung im MRT nach Radiochirurgie einer Hirnmetastase diese in zwei Drittel der Fälle ohne weitere Therapie als nur vorübergehend.

Tipp

Hier kann der Einsatz neuer bildgebender Methoden wie MRT-Spektroskopie oder PET-Untersuchung hilfreich sein.

Letztlich entscheidend ist jedoch der klinische Verlauf, der auch die weiteren möglichen therapeutischen Maßnahmen bestimmt.

Das Risiko einer permanenten Hirnnervenläsion nach stereotaktischer Radiochirurgie kann mit 1 % angenommen werden (Loeffler u. Alexander 1993). Aus der klinischen Erfahrung sind als Toleranzdosis für den Hirnstamm < 12 Gy, für den N. trigeminus und N. facialis < 9 Gy und für den N. opticus 8 Gy anzunehmen.

7.5 Indikationen

Die Indikation zur stereotaktischen Radiochirurgie kann bei benignen oder malignen Tumoren sowie zur Ausschaltung funktioneller Störungen gestellt werden.

Tipp

Hierbei ist eine interdisziplinäre Absprache zwischen Strahlentherapeuten, Neuroradiologen und Neurochirurgen zu fordern.

Kleine, sphärische bis max. 3 cm messende Läsionen stellen ideale Zielvolumina für die Radiochirurgie da. Im Folgenden werden häufige Indikationen zur Radiochirurgie diskutiert.

7.5.1 Zerebrale arteriovenöse Malformationen

Arteriovenöse Malformationen (AVM) bestehen aus zuführenden und abführenden Gefäßen mit dazwischen geschaltetem Konvolut aus dysplastischen Gefäßen.

Sie stellen embryonale Kurzschlussverbindungen dar, die abhängig vom Shuntvolumen zu einer gestörten Hämodynamik im Sinne eines Steal-Phänomens führen können. Patienten mit arteriovenösen Malformationen können durch eine Vielzahl von Symptomen klinisch auffällig werden, insbesondere durch

- Kopfschmerzen,
- zerebrale Krampfanfälle,
- intrazerebrale Blutungen und
- neurologische Defizite.

Die Größe der AVM kann beträchtlich variieren. Anhand der arteriellen Versorgung werden AVM in drei Typen unterteilt:

- rein piale,
- rein durale und
- gemischt pial-durale Angiome.

Die Behandlungsindikation ergibt sich aus dem Risiko einer intrazerebralen Blutung, die mit 2–4 % pro Jahr angenommen werden kann. Für die Therapieplanung ist die genaue Kenntnis der arteriellen Zuflüsse zur AVM entscheidend, da das Blutungsrisiko erst durch Ausschaltung aller Zuflüsse verhindert werden kann. Therapeutisches Ziel ist die Ausschaltung des gesamten Nidus, d. h. des dysplastischen Gefäßkonglomerates, und damit verbunden die Ausschaltung des Blutungsrisikos und eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik. Spontane Regressionen von arteriovenösen Malformationen sind ebenfalls beschrieben worden. Die Ursache hierfür ist in akuten Blutungen mit Masseneffekt und begleitendem Ödem mit daraus resultierender Kompression der Gefäße und konsekutiver Thrombosierung zu sehen (Sator et al. 1978).

Die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung einer AVM umfassen

- die neurochirurgische Exstirpation,
- die neuroradiologische Embolisation und
- die stereotaktische Radiochirurgie.

Standardverfahren ist die komplette neurochirurgische Exstirpation der AVM mit unmittelbarer Kontrolle des Blutungsrisikos. Zur Abschätzung des operativen Risikos und zum Vergleich der Morbidität und Mortalität unterschiedlicher Therapiemodalitäten wurde das Spetzler-Martin-System entwickelt (Spetzler u. Martin 1968). Die Einteilung erfolgt auf Basis von Lokalisation, Größe und venösem Drainagetyp in 5 Grade. Die Nebenwirkungsrate und der therapeutische Erfolg hängen sehr vom Spetzler-Martin-Grad ab. Für die Radiochirurgie wurden ähnliche Klassifikationen entwickelt, die eine Vorhersage des Behandlungserfolges anhand von Volumen, Alter und Lokalisation erlauben (Pollock u. Flickinger 2002 u. 2008).

Die intravaskuläre Embolisation kommt insbesondere bei großen AVM mit hohem Blutungsrisiko zur Umwandlung in kleine operable AVM zum Einsatz. Die komplette Verschlussrate nach Embolisation liegt bei etwa 10–20 %. Häufig kann die AVM verkleinert und die Hämodynamik günstig beeinflusst werden. Dadurch kann eine bessere Ausgangssituation für eine nachfolgende Operation geschaffen werden. Das Risiko einer AVM-assoziierten intrazerebralen Blutung nach Einzeitbestrahlung einer teilembolisierten AVM scheint sich nicht zu erhöhen (Zabel-du Bois et al. 2007).

Cave

Eine routinemäßige Embolisation vor Operation oder Radiochirurgie ist jedoch nicht zu empfehlen, da eine möglicherweise unnötige Addition der Nebenwirkungen zweier Therapieverfahren zu erwarten ist.

Die Indikation zur Radiochirurgie kann alternativ zur Operation bei kleinen AVM oder bei Inoperabilität sowie bei inkomplett embolisierten AVM oder Restangiomen nach vorherigen Therapien gestellt werden. Zu beachten ist hierbei, dass die komplette Obliteration der AVM typischerweise erst 6 Monate bis 3 Jahre nach der Bestrahlung zu erwarten ist (Steiner et al. 1992; Zabel et al. 2005; Zabel-du Bois 2006). Selten werden Obliteration mehr als 5 Jahre nach Radiochirurgie beobachtet, so dass nach dieser Zeit eine mögliche erneute Therapie diskutiert werden sollte. Der Mechanismus der radiogenen Obliteration besteht in einer aseptischen Endothelitis mit nachfolgender

Ablagerung von Hyalin und Endothelzellproliferation mit konsekutiver Obliteration des Lumens (Schneider et al. 1997). Hierbei scheinen die dysplastischen Nidusgefäße empfindlicher auf die Hochdosisbestrahlung zu reagieren als die normalen gesunden Gefäße.

Steiner et al. (1992) berichten über komplette Obliterationsraten nach Radiochirurgie von 87 % nach 2 Jahren. Bei diesem Kollektiv handelte es sich in der Mehrzahl um Patienten mit kleinen AVM < 2 cm Durchmesser. Von Bedeutung ist die Bestrahlung des gesamten Nidus.

Tipp

Patienten, bei denen der Nidus komplett erfasst wurde, zeigen allgemein eine bessere Verschlussrate als Patienten mit einer Teilnidusbestrahlung.

Diese ist heute ohne nachfolgende Therapie als obsolet anzusehen.

Die Verschlussraten nach Radiochirurgie liegen zwischen 60 % und 90 % und sind insbesondere von der applizierten Dosis und der Größe der AVM abhängig. Engenhart et al. (1994) zeigten, dass die Obliterationsrate direkt dosisabhängig ist. Bei Patienten, die mit < 14 Gy behandelt wurden, zeigte sich eine komplette Obliterationsrate von 0 %, in der Gruppe mit 15–16 Gy betrug die Obliterationsrate 50 %, während Patienten, die mit > 20 Gy behandelt wurden, eine Obliterationsrate von 80 % zeigten. In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Obliterationsrate nach Radiochirurgie mit zunehmender Größe der AVM abnimmt (Zabel et al. 2005; Friedman et al. 1995).

Cave

Das Risiko einer intrazerebralen Blutung bleibt nach Radiochirurgie bis zum kompletten Verschluss bestehen. Darüber muss der Patient vor der Behandlung aufgeklärt werden.

Hierbei ist allerdings noch unklar, ob das Blutungsrisiko nach Strahlentherapie sich vom natürlichen Verlauf der AVM unterscheidet.

Allgemein akzeptiert ist mittlerweile die Meinung, dass das Risiko vermindert oder zumindest unvermindert bis zum kompletten Verschluss bestehen bleibt. Bei Patienten mit Teilnidusbestrahlung ist allerdings von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen (Colombo et al. 1989).

Die Morbidität nach Radiochirurgie von AVM mit permanentem neurologischem Defizit liegt je nach Patientenkollektiv bei etwa 5 % (Friedman et al. 1995).

Cave

Zerebrale Krampfanfälle nach Radiochirurgie sind selten und können insbesondere bei Patienten mit bekannter Epilepsie beobachtet werden.

Die optimale Therapie großer AVM ist weiterhin Gegenstand von Kontroversen und sollte interdisziplinär im Team besprochen werden.

Hierbei wird der Stellenwert der hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie sowie der mehrzeitigen Radiochirurgie (sog. »staged treatment«) nach wie vor diskutiert.

7.5.2 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen stellen für die Radiochirurgie ideale Zielvolumina dar.

Sie sind in der Regel

- gut abgrenzbar,
- häufig sphärisch und
- klein.

In der CT- oder MRT-Bildgebung stellen sie sich als stark kontrastmittelaufnehmende runde oder ovaläre Läsionen mit perifokalem Begleitödem dar. Alternativ zur neurochirurgischen Exstirpation kommt der stereotaktischen Radiochirurgie als nichtinvasivem Verfahren in der palliativen Situation eine wichtige Bedeutung zu.

Tipp

Sie eignet sich insbesondere bei operativ nicht zugänglichen Hirnmetastasen, oder bei Patienten deren Allgemeinzustand eine operative Intervention nicht erlaubt.

Der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Operation oder Radiochirurgie konnte in verschiedenen retrospektiven und prospektiven Studien belegt werden.

Neben einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität kann auch das Gesamtüberleben positiv beeinflusst werden (Patchell et al. 1990; Andrews et al. 2004). Randomisierte prospektive Studien zum Vergleich von Radiochirurgie und Neurochirurgie stehen noch aus. Aus den bisher vorliegenden Daten in der Literatur ist jedoch anzunehmen, dass die Ergebnisse vergleichbar sind.

Tipp

Der neurochirurgischen Exstirpation einer Hirnmetastase ist der Vorzug zu geben, wenn eine rasche Linderung der neurologischen Symptome oder eine histologische Sicherung erforderlich sind.

Unabhängig von der Histologie des Primärtumors werden nach Radiochirurgie hohe lokale Kontrollraten zwischen 73 % und 98 % erreicht (Voges et al. 1994).

Boyd et al. (1999) berichten in einer großen Metaanalyse mit mehr als 2700 radiochirurgisch behandelten Hirnmetastasen über eine lokale Kontrollrate von durchschnittlich 83 % bei einem medianen Überleben von 9,6 Monaten. Die neurologische Symptomatik kann in über 80 % der Fälle nach Radiochirurgie günstig beeinflusst werden.

Tipp

Die Wahrscheinlichkeit für die lokale Kontrolle steigt mit der Höhe der radiochirurgisch applizierten Dosis.

Dies wurde in mehreren Arbeiten nachgewiesen (Zabel et al. 2002; Shiau et al. 1997).

Es scheinen hohe Einzeitdosen von ≥ 18 Gy von Bedeutung zu sein. Relevante prognostische Faktoren sind

- ein kontrollierter Primärtumor,
- das Fehlen bzw. die Kontrolle einer extrakraniellen Metastasierung sowie
- das metachrone Auftreten von Hirnmetastasen.

In einer retrospektiven Analyse von 80 Patienten mit Hirnmetastasen eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms konnte gezeigt werden, dass das Überleben bei Patienten mit metachronen Hirnmetastasen mit 8,3 Monaten signifikant besser ist im Vergleich zu 3,3 Monaten bei synchronem Auftreten (Zabel et al. 2002).

Nebenwirkungen nach Radiochirurgie von Hirnmetastasen sind selten und stellen insbesondere

- ein vorübergehendes perifokales Ödem,
- intratumorale Blutungen oder
- bildgebende Veränderungen i.S. einer Nekrose dar.

Diese erfordert eine chirurgische Intervention in etwa 4 % der Fälle (Kim et al. 1997).

Die Indikation zur Radiochirurgie von Hirnmetastasen kann insbesondere bei zahlenmäßig begrenzten Befunden mit nicht mehr als 3–4 Metastasen von max. 3–4 cm Durchmesser oder in der Rezidivsituation nach vorangegangener Ganzhirnbestrahlung gestellt werden.

7.5.3 Funktionelle Radiochirurgie

Die erste Indikation zur Radiochirurgie wurde 1951 von Leksell (Leksell 1951) bei einem Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen gestellt.

Trotzdem vergingen fast 50 Jahre bevor die funktionelle Radiochirurgie klinische Bedeutung erlangte. Das Ziel der funktionellen Radiochirurgie ist die fokale Zerstörung eines funktionellen intrakraniellen Herdes, z. B. eines epileptogenen Fokus. Das Problem hierbei waren die zunächst beschränkten Möglichkeiten zur Lokalisation eines intrakraniellen Herdes. Erst mit der Einführung der Computertomographie und Magnetresonanztomographie gelang es, intrakranielle Läsionen und funktionelle Hirnareale zu lokalisieren. Die funktionelle Radiochirurgie wurde in der Folge eingesetzt bei

- therapieresistenten Schmerzen,
- funktionellen Bewegungsstörungen,
- psychiatrischen Erkrankungen,
- Epilepsie und
- Trigeminusneuralgie.

Für die funktionelle Radiochirurgie ist heute eine stereotaktische Bildgebung mittels kontrastverstärkter funktioneller MRT in enger Schichtdicke von 1 mm zu fordern.

Steiner et al. (1980) applizierten in frühen klinischen Studien bei Patienten mit therapieresistenten Schmerzen Einzeitdosen zwischen 160 und 180 Gy. Die Schmerzfreiheit trat in der Regel innerhalb von 3 Wochen nach Radiochirurgie auf. Obwohl eine hohe Einzeitdosis das therapeutische Ziel der Induktion einer lokalisierten Nekrose möglicherweise schneller erreichen kann, sind so extrem hohe Dosen eher nicht erforderlich.

Cave

Ebenso ist fraglich, ob das therapeutische Ziel bei Patienten mit chronischen Erkrankungen (wie Bewegungsstörungen, psychiatrischen Störungen, nichttumorbedingter Schmerz) tatsächlich so schnell erreicht werden muss oder ein eher protrahierter Verlauf nicht therapeutisch günstiger ist.

Trigeminusneuralgie

Die Therapie der Wahl bei Trigeminusneuralgie ist zunächst medikamentös.

Bei Versagen der konservativen Therapie ist die operative Therapie mittels Mikroneurochirurgie oder Thermokoagulation des Ganglion trigeminale indiziert. Alternativ zur Operation wurde die funktionelle Radiochirurgie hier erfolgreich eingesetzt. In einer Multicenterstudie (Kondziolka et al. 1996) zur Radiochirurgie mittels Gamma-knife bei Patienten mit einer Trigeminusneuralgie wurde bei 50 initial behandelten Patienten in 58 % eine Schmerzfreiheit erreicht. Bei 36 % der Patienten zeigte sich eine deutliche Schmerzbesserung. Drei von 50 Patienten (6 %) entwickelten eine progrediente Parästhesie im Gesicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 18 Monaten. In einer retrospektiven Analyse der gleichen Autoren von 220 Patienten mit idiopathischer Trigeminusneuralgie zeigte sich eine komplette Schmerzfreiheit nach 6 Monaten bei 64,9 % der Patienten, nach einem Jahr bei 70,3 % und nach 33 Monaten bei 75,4 % der Patienten

(Kondziolka et al. 2002). Hierbei zeigten Patienten, die eine atypische Schmerzkomponente aufwiesen eine deutlich schlechtere Ansprechrate. Im Langzeitverlauf nach 5 Jahren waren nur noch 55,8 % der Patienten komplett oder teilweise schmerzfrei. Die applizierten Einzeitdosen lagen bei 60–90 Gy (80 Gy Median).

Insgesamt ist die Rate an neuaufgetretenen oder progredienten Trigeminusparästhesien oder Trigeminushypästhesien nach funktioneller Radiochirurgie gering und liegt bei 0–10 %.

Morbus Parkinson

Die neurochirurgische Thalamotomie mittels Thermokoagulation wird erfolgreich zur Behandlung des konservativ nichtbeherrschbaren Tremors bei M Parkinson eingesetzt.

Auch hier kann die Radiochirurgie als minimal-invasive Methode erfolgen, sollte aber in enger Kooperation mit einem erfahrenen Neurochirurgen erfolgen. Problematisch ist dabei die fehlende Möglichkeit zum elektrophysiologischen Mapping. Duma et al. (1998) berichten von 38 Thalamotomien mittels Gamma-knife nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten. Bei 24 % der Patienten verschwand der Tremor vollständig, 26 % zeigten eine exzellente Tremorlinderung, 29 % eine gute Reduktion und 21 % eine nur geringe oder keine Verbesserung des Tremors. Die Einzeitdosen waren sehr hoch und lagen zwischen 110 und 165 Gy, die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2 Monate. Weit weniger Erfahrungen liegen bei der radiochirurgischen Pallidotomie zur Linderung des für den M. Parkinson typischen Rigors vor.

Epilepsie

Die Anwendung der Radiochirurgie bei der Behandlung der fokalen Epilepsie ist vielversprechend.

Hierbei sind insbesondere die Höhe der geeigneten Einzeitdosis (nekrotisierend vs. nichtnekrotisierend) und die Größe des erforderlichen Zielvolumens Gegenstand aktueller Diskussionen. Barcia-Salorio et al. (Barcia-Salorio et al. 1994) applizierten bei 11 Patienten mittels Radiochirurgie Einzeitdosen zwischen 10 und 20 Gy. Im Verlauf waren 5 Patienten anfallsfrei, bei weiteren 5 Patienten war die Anfallsfrequenz deutlich reduziert. Dabei nahmen die Anfälle im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach Radiochirurgie langsam ab. In einer prospektiven Multicenterstudie konnte die Effektivität der Radiochirurgie bei Temporallappenepilepsie gezeigt werden (Régis et al. 1994). Nach 2 Jahren waren 65 % der Patienten anfallsfrei. Permanente neurologische Defizite wurden nicht beobachtet. Die Lebensqualität konnte deutlich gebessert werden. Die 3-Jahres-Ergebisse einer kürzlich publizierten prospektiven, Multicenter Pilot-Studie zur Radiochirurgie der unilateralen mesialen Temporallappen-Epilepsie zeigen mit einer Anfalls-Remissionsrate von 69 % ebenfalls vergleichbare Daten zur offenen Chirurgie (Barbaro et al. 2009). Das Zielvolumen war hierbei die Amygdala, der Hippocampus und der Parahippocampale Gyrus. Es wurden Einzeitdosen von 20 und 24 Gy randomisiert appliziert. Unterschiede in der Nebenwirkungsrate der beiden Dosisregimes (high-dose vs. low-dose) fanden sich nicht.

In einer aktuellen Arbeit schien die nachgewiesene signifikante langsame Anfallsreduktion nach Temporallappen-Radiochirurgie gut mit strukturellen und biochemischen Veränderungen in der MRT-Bildgebung zu korrelieren (Chang et al. 2010).

Zur Lokalisation des epileptogenen Fokus kommt neben der Elektroenzephalographie heute der Magnetenzephalographie eine besondere Bedeutung zu. Neue diagnostische Verfahren sind erforderlich, um die korrekte Lokalisation der Herde zu ermöglichen und somit für die Radiochirurgie ein eindeutiges Target bereit zu stellen.

7.5.4 Weitere Indikationen zur Radiochirurgie

Neben den ausführlich dargestellten häufigen Indikationen gibt es noch eine Vielzahl weiterer klinisch etablierter Indikationen zur stereotaktischen Radiochirurgie.

Die Radiochirurgie wurde in klinischen Studien erfolgreich eingesetzt zur Behandlung von

- Hirnnervenschwannomen (Akustikusneurinomen, Trigeminusneurinomen),
- Hypophysenadenomen und
- Glioblastomrezidiven (Lunsford et al. 2005; Milker-Zabel et al. 2004; Cho et al. 1999; Arthurs et al. 2010; Sheehan et al. 2010; Villavicencio et al. 2009).

Cave

Hierbei müssen bei der Indikationsstellung jedoch die Vor- und Nachteile der Radiochirurgie gegenüber der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie sorgfältig diskutiert werden.

Insbesondere hinsichtlich des Funktionserhaltes, beispielsweise des Hörvermögens, erscheint eine fraktionierte Behandlung bei großen Schwannomen vorteilhaft (Zabel et al. 2001).

Eine weitere, relativ neue Indikation ist auch die extrakranielle Radiochirurgie von

- Lebermetastasen,
- Lungenmetastasen und
- primären Bronchialkarzinomen im Frühstadium (Herfarth et al. 2004; Wulf et al. 2004; Hof et al. 2007).

Diese Verfahren setzten eine adäquate Patientenimmobilisation im Körperstammbereich mit Reduktion der Atem-

beweglichkeit voraus. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, der Stellenwert muss jedoch noch in weiteren klinischen Studien geprüft werden. Derzeit sollte die Indikationsstellung zur Radiochirurgie von Leber- und Lungenmetastasen noch individuell interdisziplinär diskutiert werden.

Literatur

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. Lancet 363:1665–1672

Arthurs BJ, Lamoreaux WT, Mackay AR, Demakas JJ, Giddings NA, Fairbanks RK, Cooke BS, Elaimy AL, Peressini B, Lee CM (2011) Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Tumor Control and Functional Preservation in 70 Patients. Am J Clin Oncol 34:265–269

Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, et al. (2009) A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. Ann Neurol 65:167–175

Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Hernandez G, Lopez Gomez L (1994) Radiosurgery of epilepsy: Long-term results. Acta Neurochir (Wien) 62(Suppl):111–113

Boyd TS, Mehta MP (1999) Stereotactic radiosurgery for brain metastases. Oncology 13:1397–1409

Chang EF, Quigg M, Oh MC, Dillon WP, Ward MM, Laxer KD, Broshek DK, Barbaro NM; Epilepsy Radiosurgery Study Group (2010) Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. Neurology 12;74(2):165–72

Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, McGuire WA, Clark HB (1999) Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:1133–1141

Colombo F, Benedetti A, Zanardo A et al. (1987) New technique for three-dimensional linear accelerator radiosurgery. Acta Neurochir Suppl (Wien) 39:38–40

Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chierego G (1989) Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 24:833–840

Debus J, Engenhart-Cabillic R, Holz FG et al. (1997) Stereotactic precision radiotherapy in the treatment of intraocular malignancies with a micro-multileaf collimator. Front Radiat Ther Oncol 30:39–46

Duma C, Jacques D, Kopyov O, Mark R, Copcutt B, Farokhi HK (1998) Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in Parkinsonian tremor: A five-year experience. J Neurosurg 88:1044–1049

Engenhart R, Wowra B, Debus J et al. (1994) The role of highdose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:521–529

Flickinger JC, Schell MC, Larson DA (1990) Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with integrated logistic formula. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:143–148

Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM (1995) Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. J Neurosurg 82:180–189

Gademann G, Schlegel W, Debus J et al. (1993) Fractionated stereotactically guided radiotherapy of head and neck tumors: a report on clinical use of a new system in 195 cases. Radiother Oncol 29:205–213

Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, Kober B, Pastyr O, Lorenz WJ (1985) Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:1185–1192

Herfarth KK, Debus J, Wannenmacher M (2004) Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase I/II trial. Front Radiat Ther Oncol 38:100–105

Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K (2007) Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. Strahlenther Onkol 183(12):673–678

Huber PE, Hawighorst H, Fuss M, van Kaick G, Wannenmacher MF, Debus J (2001) Transient enlargement of contrast uptake on MRI after linear accelerator (LINAC) stereotactic radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:1339–1349

Kim YS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD (1997) Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma metastatic to the brain. Cancer 80:2075–2083

Kjellberg RN (1979) Isoeffective dose parameters for brain necrosis in relation to proton radiosurgical dosimetry. In: Szikla G (ed) Stereotactic cerebral irradiation. Elsevier, Amsterdam, pp 157–166

Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD (1983) Bragg-Peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 309:269–274

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC (1996) Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A multi-institution study using the gamma unit. J Neurosurg 84:940–945

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC (2002) Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 18(1):42–47

Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, Einstein DB (2006). 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(2):419–424

Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B (1958) The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. Nature 182:1222–1223

Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Wang CC, Linfoot JH (1962) Heavy-particle irradiation in neoplastic and neurologic disease. J Neurosurg 19:717–722

Leksell L (1951) The stereotaktic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 102:316–319

Leksell L, Lindquist C, Adler JR, Leksell D, Jernberg B, Steiner L (1987) A new fixation device for the Leksell stereotactic system. Technical note. J Neurosurg 66:629

Loeffler JS, Alexander E (1993) Radiosurgery for the treatment of intracranial metastases. In: Alexander E, Loeffler JS, Lundsford D (eds) Stereotactic radiosurgery. McGraw-Hill, New York

Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D (2005) Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. J Neurosurg 102:195–199

Milker-Zabel S, Zabel A, Huber P, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J (2004) Stereotactic conformal radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:1088–1096

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322:494–500

Pollock BE, Flickinger JC (2002) A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 96:79–85

Pollock BE, Flickinger JC (2008). Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. Neurosurgery 63(2):239–243; discussion 243

Régis J, Rey M, Bartolomei F (2004) Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: A prospective multicenter study. Epilepsy 45:504–515
Sator K (1978) Spontaneous closure of cerebral arteriovenous malformation demonstrated by angiography and computed tomography. Neuroradiology 15:95–98
Schad LR, Ehricke HH, Wowra B et al. (1992) Correction of spatial distorsion in magnetic resonance angiography for radiosurgical treatment planning of cerebral arteriovenous malformations. Magn Reson Imaging 10:609–621
Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE (1997) Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 87:352–357
Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML (2011) Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. J Neurosurg 114:303–309
Shiau CY, Sneed PK, Shu HK (1997) Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 375–383
Spetzler RF, Martin NA (1986) A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65:476–483
Steiner L, Forster D, Leksell L, Meyerson B, Boethius J (1980) Gammathalamotomy in intractable pain. Acta Neurochir (Wien) 52:173–184
Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M (1992) Outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 77:823
Verhey LJ, Smith V, Serago CF (1998) Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:497–505
Villavicencio AT, Burneikiene S, Romanelli P, Fariselli L, McNeely L, Lipani JD, Chang SD, Nelson EL, McIntyre M, Broggi G, Adler JR Jr 2009. Survival following stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent glioblastoma multiforme: a multicenter experience. Neurosurg Rev 32(4):417–424
Voges J, Treuer H, Erdmann J et al. (1994) Linac radiosurgery in brain metastases. Acta Neurochir Suppl 62:72–76
Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M (2004) Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:186–196
Zabel A, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M (2001) Management of benign cranial nonacoustic schwannomas by fractionated stereotactic radiotherapy. Int J Cancer 96:356–362
Zabel A, Milker-Zabel S, Thilmann C et al. (2002) Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors. Lung Cancer 37:87–94
Zabel A, Milker-Zabel S, Huber P et al. (2005) Treatment outcome after Linac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations (AVM): Factors affecting obliteration. Radiother Oncol 77:105–110
Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J (2006). Pediatric cerebral arteriovenous malformations: the role of stereotactic linac-based radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(4):1206–1211
Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J (2007). Risk of hemorrhage and obliteration rates of LINAC-based radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations treated after prior partial embolization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(4):999–1003

Ganzkörperbestrahlung

A. G. Niethammer, F. W. Hensley

8.1 Myeloablative Ganzkörperbestrahlung – 188

8.2 Nichtmyeloablative Ganzkörperbestrahlung – 188

8.2.1 Indikationen zur myeloablativen Ganzkörperbestrahlung im Erwachsenenalter – 189

8.2.2 Indikationen zur nichtmyeloablativen Ganzkörperbestrahlung im Erwachsenenalter – 189

8.2.3 Indikationen zur myeloablativen Ganzkörperbestrahlung im Kindesalter – 189

8.3 Zielvolumen – 189

8.4 Nebenwirkungen – 189

8.4.1 Frühtoxizitäten – 189

8.4.2 Spättoxizitäten – 190

8.5 Myeloablative Ganzkörperbestrahlung und Patientenalter – 191

8.6 Halbkörperbestrahlung – 191

8.7 Physikalisch-technische Voraussetzungen – 191

8.7.1 Spezielle Bestrahlungseinrichtungen allein für die GKB – 192

8.7.2 GKB-Bestrahlungstechniken an konventionellen Bestrahlungsanlagen – 192

8.8 Dosisspezifikation – 195

8.9 Dosimetrie – 195

8.10 Bestrahlungsplanung – 195

Literatur – 196

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_8, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die Ganzkörperbestrahlung (GKB) oder »total-body irradiation« (TBI) ist eine Sonderform der sog. Magnafieldbestrahlungen. Zu den Magnafieldbestrahlungen gehören:

- Ganzkörperbestrahlung,
- Halbkörperbestrahlungen,
- total- und subtotal-lymphatische Bestrahlungen sowie
- Ganzhautbestrahlungen.

8.1 Myeloablative Ganzkörperbestrahlung

Die myeloablative Ganzkörperbestrahlung ist Teil einer interdisziplinären Gesamtbehandlung einer Reihe unterschiedlicher maligner Erkrankungen des internistischen und des pädiatrischen Formenkreises.

Sie ist Bestandteil der konditionierenden und myeloablativen Hochdosistherapie vor autologer bzw. allogener Knochenmarktransplantation (KMT) oder peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT). Im Folgenden wird eine Übersicht über häufige Indikationen gegeben. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Indikationsstellung einer häufigen Modifizierung unterliegt und es daher schwierig ist, ein allgemeingültiges Schema zu erstellen. Gerade deshalb ist das durchführende Zentrum zur vollständigen Dokumentation im Rahmen von Studien und zum Vergleich mit anderen Zentren verpflichtet. Notwendige Fallzahlen sind vorauszusetzen. Es ist dringend notwendig, dass der Therapeut sich auf dem gegenwärtigen Stand der Forschung befindet. Die Ganzkörperbehandlung soll in einem Zentrum stattfinden, das eine enge Kooperation zwischen Radioonkologen und den Kollegen der internistischen und pädiatrischen (Hämatologie-)Onkologie ermöglicht und fördert.

Die Indikationsstellung zur GKB wird vom Radioonkologen mitgetragen und überprüft.

Verantwortungs- und Kompetenzbereiche sind zwischen den Abteilungen genau zu klären.

Vor myeloablativer Behandlung muss das Vorhandensein einer ausreichenden Menge Stammzellen geklärt sein. Die Notwendigkeit zur Einhaltung des vereinbarten Termins ergibt sich aus dem rigiden Zeitschema, dem die Therapie unterliegt. Dies bedingt, dass jeder Ausfall personeller oder gerätetechnischer Art, egal ob vor oder während der Therapie, ersetzt werden sollte. Dedizierte Bestrahlungsräume können nützlich sein, sind aber oft aus praktischen Gründen nicht machbar. Die durchführende Abteilung muss über CT, Simulator und eine Einrichtung zur Herstellung von Blöcken und Abschirmungen verfügen.

Cave

Da der Ausfall der GKB ein letales Risiko für den Patienten bedeutet, muss stets zur Gewährleistung der GKB zum geplanten Termin eine alternative Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung und ein Ersatz für fehlende Teammitglieder zur sofortigen Verfügbarkeit bereitstehen.

Das zur Durchführung benötigte Personal beinhaltet mindestens:

- Radioonkologe,
- Medizinphysiker und
- MTRA.

Eine Vertretung muss für alle Tage, auch für Sonn- und Feiertage, gewährleistet sein.

Aus dem Bericht 18 der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) ergibt sich ein Bedarf von etwa einer Stelle pro 20 GKB-Patienten pro Jahr. Forschung und Lehre benötigen zusätzliche Valenzen (DEGRO/DGMP Leitlinie: DGMP-Bericht Nr. 18). Die Abteilung muss für alle akuten Herzkreislauf- und Atemkomplikationen sowie für Reanimationen über die notwendige Ausrüstung und ausgebildetes Personal verfügen.

8.2 Nichtmyeloablative Ganzkörperbestrahlung

Die nichtmyeloablative GKB ist eine vielversprechende experimentelle Sonderform der Ganzkörperbestrahlung. Durch niedrigdosierte Radiatio (häufig nur einmalig 2 Gy, experimentell auch 0,2 Gy in Verbindung mit Chemotherapie) wird eine vorübergehende Immunsuppression erreicht. Häufig folgt eine Hochdosischemotherapie. Eine nachfolgende Gabe allogener Stammzellen, oft HLA-different, führt zu vorübergehendem Engraftment (gemischter Chimerismus).

Ziel ist die Induktion eines Graft-versus-leukemia/Graft-versus-tumor-Effektes bei erträglicher und transienter Graft-versus-host-Erkrankung.

Das Transplantat wird durch das sich erholende empfängereigene Immunsystem wieder abgestoßen. Diese Sonderform der GKB ist aus strahlentherapeutischer Sicht relativ leicht durchzuführen und bedarf bislang keiner detaillierten patientenspezifischen Planung. Mit Weiterentwicklung dieser sog. Minitransplantationen ist es allerdings durchaus möglich, dass sich in Zukunft andere Standards durchsetzen.

8.2.1 Indikationen zur myeloablativen Ganzkörperbestrahlung im Erwachsenenalter

- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Akute myeloische Leukämie (AML)
- Chronische myeloische Leukämie (CML)
- Hodgkin's Disease (HD)
- Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Multiples Myelom

8.2.2 Indikationen zur nichtmyeloablativen Ganzkörperbestrahlung im Erwachsenenalter

- Mantelzelllymphom
- Multiples Myelom
- Andere indolente Tumore
- Andere Tumoren im Rahmen von Studien

8.2.3 Indikationen zur myeloablativen Ganzkörperbestrahlung im Kindesalter

- Hochrisiko-ALL, erste komplette Remission
- ALL-Rezidiv
- Hochrisiko-AML, erste komplette Remission
- CML
- MDS
- Juvenile myelomonozytische Leukämie (JMML)
- B-NHL
- Solide Tumoren (z. B. Neuroblastom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom)
- Hämoglobinopathien (Thalassämie, Sichelzellanämie u. a.)
- Fanconi-Anämie
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Gutartige Erkrankungen wie primäre Immundefekte, Stoffwechselerkrankungen, aplastische Anämien etc. werden im Regelfall vor Stammzelltransplantation mit Chemotherapie allein konditioniert.

8.3 Zielvolumen

Ziel ist neben allen Tumorzellen (stationären und zirkulierenden) das gesamte Immunsystem. Zielvolumen ist daher der gesamte Körper einschließlich der Haut. Das bedeutet, dass sämtliche Risikoorgane Teil des Zielvolumens sind. Organe mit hohem Rezidivrisiko, z. B. die Meningen, können u. U. eine gesonderte lokale Strahlentherapie erfordern.

Während die Schonung der Haut oft ein integraler Bestandteil der Strahlentherapie ist, ist es bei der GKB im Gegenteil wichtig, dass die gesamte Haut die vorgeschriebene Dosis erhält. Durch beispielsweise einen vorgeschalteten sog. »scatter screen« (»Spoiler«) kann erreicht werden, dass der Aufbaueffekt bereits vor dem Körper stattfindet. Hierzu kann beispielsweise eine 1–2 cm dicke Plexiglasscheibe, positioniert zwischen Quelle und Patient, dienen.

8.4 Nebenwirkungen

Aufgrund der Natur der GKB sind die möglichen Komplikationen sehr vielgestaltiger Natur und können fast jedes Organ betreffen.

Man unterscheidet auch hier die akuten, meist reversiblen Frühtoxizitäten von den Spättoxizitäten, die oft chronisch verlaufen. Die meisten Komplikationen sind Folge der kombinierten Radiochemotherapie. Bei Risikoorganen paralleler Struktur kann durch Teilabschirmung eine ausreichende Organfunktion erhalten bleiben. Weitere Möglichkeiten liegen in der Fraktionierung und in der Vermeidung zusätzlicher Belastung durch bestimmte Chemotherapeutika.

Cave
Komplikationen der Ganzkörperbestrahlung verlaufen häufig letal. Sorgfältige Überwachung v. a. in der Frühphase und die Bereitschaft zum sofortigen therapeutischen Eingreifen sind unerlässlich.

8.4.1 Frühtoxizitäten

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind zu erwarten und demzufolge antizipatorisch medikamentös zu beherrschen.

Mundtrockenheit und Reduktion der Tränenproduktion sowie Mukositis entwickeln sich häufig in den ersten 10 Tagen. Typische Nebenwirkung ist die Parotitis, die sich zumeist nach den ersten 24 h entwickelt und in den folgenden 48 h abklingt (Deeg et al. 1990). Reversible Alopezie entwickelt sich etwa 2 Wochen nach GKB (Thomas et al. 1975). Die GKB führt zur primären, reversiblen Gonadeninsuffizienz, die häufig gefolgt wird von ihrer irreversiblen Form (s. unten). Hepatische Venenverschlusskrankheit, gekennzeichnet durch Gelbsucht, Hepatomegalie, Enzephalopathie und Aszites wird bei bis zu 10 % der Patienten

beobachtet (Ayash et al. 1990; Buchali et al. 2000; Rozman et al. 1996). Weiter kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen sowie zur (hämorrhagischen) Zystitis und zur Knochenmarksaplasie mit Anämie. Infektgefährdung und Blutungsgefahr sind regelmäßig und therapieinhärent. Dem ist mit keimarmer Umgebung sowie der Möglichkeit zur Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten zu begegnen.

8.4.2 Spättoxizitäten

Dosislimitierendes Risikoorgan ist die **Lunge.**

Dem kann mit lungenschonenden Bestrahlungsverfahren, wie später beschrieben, teilweise vorgebeugt werden. Bei Einzeitbestrahlungen wurde die interstitielle Pneumonie bei etwa 50 % der Patienten beobachtet. Diese verlief zur Hälfte letal (Thomas et al. 1975). Durch Fraktionierung und technische Modifizierungen, z. B. Elektronenbestrahlung der Brustwand, ist der Anteil jedoch weit zurückgegangen (Lohr et al. 1998; Bamberg et al. 1986; Barrett 1983; Philipps et al. 1984, 1990). Bis zur Hälfte der auftretenden interstitiellen Pneumonien sind mit einer zusätzlichen Zytomegalieinfektion assoziiert (Pecego et al. 1986). Chemotherapeutika wie Actinomycin D, Doxorubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid und Busulfan sind ebenfalls lungentoxisch und erhöhen die Gefahr. Die Linsentrübung **(Katarakt)** tritt nach Einzeitbestrahlung in über 80 % der Fälle auf. Durch Fraktionierung kann die Inzidenz auf etwa 30–50 % gesenkt werden (Zierhut et al. 2000; Benyunes et al. 1995). Die heute zur Verfügung stehenden Operationsmaßnahmen nehmen dem Katarakt als dosisbegrenzende Komplikation die Relevanz. Irreversible **Gonadeninsuffizienz** wird bei den meisten Patienten beobachtet (Barrett et al. 1983; Keilholz et al. 1989; Sanders et al. 1983). Der Patient muss jedoch darüber aufgeklärt werden, dass eine Rückkehr der Zeugungsfähigkeit nicht ausgeschlossen ist. Bei erhöhtem Risiko für Aborte und Frühgeburten liegt die Gefahr des Auftretens kongenitaler Anomalien nicht über derjenigen der Normalbevölkerung. Gleiches wurde beispielsweise auch für alleinige Therapien mit Cyclophosphamid oder Busulfan berichtet. Langzeitbeobachtungen stehen jedoch noch aus (Sanders et al. 1996). Eine große Anzahl der Patienten entwickelt das Bild der **Hypothyreose** mit erhöhtem TSH (Sklar et al. 1982). Diese wird mit hormoneller Substitution behandelt. Bei der Mehrzahl der Patienten nach GKB wird eine Verschlechterung der Nierenfunktion erwartet. Da viele im Rahmen der Induktionstherapie verabreichten Medikamente wie z. B. Etoposid und Amphotericin B nephrotoxisch sind, ist der Anteil der Radiatio nicht geklärt (Bergstein et al. 1986). So konnte die Inzidenz der posttherapeutischen **Niereninsuffizienz** bei Kindern durch die Verabreichung von liposomalem Amphotericin B (Ambisome) deutlich gesenkt werden.

Das Risiko zur Entwicklung von **Zweitmalignomen** als Folge der Hochdosis-Radiochemotherapie beträgt etwa 20 % für die ersten 10 Jahre. Dabei stehen die AML und das MDS im Vordergrund. Höheres Alter scheint zusätzlich zu prädisponieren (Lowsky et al. 1994; Stone et al. 1994).

Bei **Kindern** führt die Ganzkörperbestrahlung häufig zu verlangsamtem Wachstum. Eine Fraktionierung der Bestrahlung verringert diesen Effekt. Dasselbe gilt für den häufig verzögerten Pubertätseintritt. Hier kann mit rechtzeitiger Hormongabe eingegriffen werden (Chou et al. 1996; Barrett et al. 1983).

In der Tat ist die Bestrahlung der entscheidende Faktor hinsichtlich relevanter **Spätschäden** in der pädiatrischen Onkologie. Der Anteil der Chemotherapie an Spätfolgen ist wohl eher zu vernachlässigen (Hall et al. 2004; Pui et al. 2003). So ist z. B. die Arbeitslosenrate unter den bestrahlten Patienten höher als unter denjenigen, die ausschließlich mit Chemotherapie induziert worden sind.

Cave

Die meisten Komplikationen treten bei fraktionierter Bestrahlung mit geringerem Schweregrad und verzögert auf. Eine Einzeitbestrahlung entspricht nicht dem Standard und soll nicht mehr durchgeführt werden!

Zusammenfassung der Komplikationen, Frühtoxizitäten

- Übelkeit bzw. Erbrechen
- Diarrhö
- Verminderte Tränen- und Speichelproduktion
- Parotitis
- Alopezie
- Hepatische Venenverschlusskrankheit
- Zystitis
- Knochenmarksaplasie (Infekte, Anämie, Blutung)
- Herzrhythmusstörungen

Zusammenfassung der Komplikationen, Spättoxizitäten

- Interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose
- Endokrine bzw. reproduktive gonadale Insuffizienz
- Hypothyreose
- Alopezie (irreversibel)
- Kardiomyopathien
- Katarakt
- Sekundäre Malignome

Zusammenfassung der Komplikationen bei Kindern

- Wachstumsstörungen
- Verzögerte bzw. ausbleibende Pubertät
- Neurologische bzw. kognitive Defizite
- Psychosoziale Entwicklungsdefizite

8.5 Myeloablative Ganzkörperbestrahlung und Patientenalter

Grundsätzlich wird eine Bestrahlung von Kindern unter 2 Jahren sehr kritisch beurteilt. Die zu erwartenden Spätschäden, v. a. entwicklungsbiologischer und neurologischer Art, sind zu gravierend, als dass man der Radiatio den Vorzug vor anderen Formen der Myeloablation geben würde.

Auf der anderen Seite des Spektrums zeigt sich in neueren Studien über autologe Stammzelltransplantationen, dass die Ergebnisse der Konditionierung mit fraktionierter GKB von Patienten über 60 Jahren hinsichtlich Engraftment und therapiebezogener Mortalität durchaus vergleichbar mit denjenigen sind, die bei jüngeren Patienten erzielt wurden (Villela et al. 2003).

8.6 Halbkörperbestrahlung

Bei der Halbkörperbestrahlung (HKB) handelt es sich um eine weitere Sonderform der GKB, die ihre Anwendung in der palliativen Behandlung multipel disseminierter Tumoren findet. Typisches Beispiel sind Schmerzen bei multiplen Skelettmetastasen.

Die Hälfte der so behandelten Patienten reagiert schon nach 48 h mit einer Reduktion der Schmerzen, insgesamt 80 % innerhalb einer Woche. Die Schmerzlinderung ist dauerhaft, in etwa der Hälfte der Fälle für das verbleibende Leben (Salazar et al. 2001).

Die Halbkörperbestrahlung ist ein effektives Mittel um die Entwicklung neuer Metastasen zu verlangsamen und das Fortschreiten existierender aufzuhalten. Prinzip ist die separate Bestrahlung der Körperhälften im Abstand von 6 Wochen. Auf diese Weise kann die Myelosuppression in Maßen gehalten und eine Stammzelltransplantation vermieden werden. Übliche Trennlinie zwischen »oberer Hälfte« und »unterer Hälfte« verläuft an der Unterkante LWK 4 (Rubin et al. 1985). Als am effektivsten haben sich hier Einzeitbestrahlungen von 6 Gy für die obere Körperhälfte und 8 Gy für die untere erwiesen (Salazar et al. 2001).

8.7 Physikalisch-technische Voraussetzungen

Die technische Herausforderung der Ganzkörperbestrahlung besteht in der Erzeugung großer Strahlenfelder zur Applikation einer homogenen Dosis im gesamten Körper des Patienten inkl. der Haut.

Dazu werden Strahlenfelder bis zu etwa 210 * 70 cm benötigt, wohingegen die ausgeglichenen Strahlenfelder konventioneller Bestrahlungsgeräte in der Teletherapie typischerweise auf 40 * 40 cm (in 1 m Abstand von der Strahlenquelle) begrenzt sind. Die Anforderungen an die Dosishomogenität sind mit ± 10 % geringer als sonst in der Teletherapie üblich, da der gewünschte Konditionierungseffekt mit niedrigen Dosen um 10–12 Gy (oder bei Applikation der nichtmyeloablativen Therapie sogar noch niedrigeren Dosen um 2 Gy) erreicht werden kann, die weit unter den Toleranzdosen inakzeptabler Nebenwirkungen liegen. Eine Ausnahme bietet hierbei die Lunge, deren Toleranz zur Vermeidung interstitieller Pneumonien bei konventioneller fraktionierter Bestrahlung bei 10 Gy und bei Einzeitbestrahlung bei 8,2 Gy (TD_5) liegt (Van Dyk 1983, 1987). Da die Dosis-Wirkungs-Kurven steil verlaufen, ist die strikte Einhaltung der Toleranzdosen von größter Bedeutung.

Die ersten Spezialanlagen für die GKB waren dazu ausgelegt, die gesamte Dosis in einer Fraktion zu verabreichen. Um den Patienten die langen Bestrahlungszeiten zu erleichtern, sehen diese Anlagen meist die Bestrahlung mit seitlich opponierenden Feldern im Liegen vor. Als Strahlenquellen wurden meist mehrere ^{60}Co- oder ^{137}Cs-Strahler in großem Abstand vom Patienten verwendet. Einzeitbestrahlungen haben sich wegen der starken Komplikationen wie Übelkeit und Erbrechen, Schüttelfrost und schmerzhafter Parotitis sowie des strahlenbedingten Ödems nicht bewährt, sodass heute meist fraktioniert bestrahlt wird.

Die frühere Strategie, durch Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung eine Verringerung der interstitiellen Pneumonien zu erreichen, hat ihre Bedeutung verloren. Grund dafür ist, dass inzwischen durch den Einsatz von weniger lungentoxischen Chemotherapeutika sowie durch eine verbesserte Diagnostik, Prävention und Therapie der Zytomegalievirusinfektion die Pneumonierate gesenkt werden konnte (Lohr et al. 1998; Bamberg et al. 1986; Barrett 1983; Philipps et al. 1984, 1990).

Die Methodik der GKB hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte auch aufgrund des medizinischen Erkenntnisgewinns kontinuierlich fortentwickelt, sodass sich eine große Zahl unterschiedlicher Bestrahlungstechniken ergeben hat. Trotzdem werden einige der früheren Techniken auch heute noch mit Erfolg eingesetzt. Im Folgenden werden als Beispiele, wie die oben genannten Kriterien

technisch umgesetzt werden können, eine Reihe publizierter Bestrahlungstechniken beschrieben. Die historischen Beispiele sollen dazu dienen, die unterschiedliche Umsetzung der Einzeitbestrahlung und der Verwendung niedriger Dosisleistungen im Gegensatz zu den heutigen fraktionierten Bestrahlungen zu verdeutlichen.

8.7.1 Spezielle Bestrahlungseinrichtungen allein für die GKB

Toronto, 1977

Am Princess Margaret Hospital in Toronto wurde von Johns et al. 1977 eine Bestrahlungsanlage mit einem Co-60-Strahler mit spezieller Großfeldkollimation bis 60 * 150 cm (in 90 cm Abstand) eingerichtet (Leung 1981). Die Strahlenfelder werden mit einer komplexen Kombination von Feldausgleichsfiltern und Elektronenfiltern zur Reduktion des Dosisaufbaueffektes homogenisiert. Asymmetrische Blenden erlauben einen longitudinalen Feldanschluss und damit die Erzeugung von ausreichend langen Feldern zur Erfassung des gesamten Patienten.

Harvard, 1988

Am Harvard Medical Center errichteten Lutz et al. 1988 eine Bestrahlungsanlage mit 2 opponierenden 4-MV-Linearbeschleunigern, deren Abstand zwischen 2,40 m und 4,1 m variiert werden kann, so dass Feldgrößen bis 75 * 210 cm und Dosisleistungen im Bereich von 0,04 und 2,25 Gy/min erzeugt werden können (Lutz 1988).

Leipzig, 1993

Am Universitätsklinikum Leipzig wurde 1993 eine vorbestehende spezielle GKB-Liege in einem Raum oberhalb des Bunkers eines konventionellen Linearbeschleunigers neu eingerichtet. Zur GKB wird ein bewegliches Schiebetor in der Strahlenschutzdecke geöffnet, über dem sich eine Patientenliege befindet. Durch den großen Abstand von 6,60 m können Felder bis zu 100 * 200 cm erzeugt werden, die den gesamten Patienten erfassen. Lungenabsorber usw. können patientennah in den Strahl eingebracht werden, die Dosisleistung beträgt im Bestrahlungsabstand frei in Luft 0,14 Gy/min (Melzer 1994).

Tomotherapie

Eine neue Applikationstechnik ergibt sich möglicherweise durch die Tomotherapie. Bei diesem Verfahren wird mit Hilfe von speziellen Beschleunigeranlagen die Strahlung von einem kontinuierlich um den Patienten rotierenden Elektronenbeschleuniger erzeugt, während der Patient (ähnlich wie beim Spiral-CT) durch kontinuierliche Fahrt des Lagerungstisches durch das 5 cm lange Strahlenfeld bewegt wird. Durch ständige Modulation der Feldbreite mit einem Multileaf-Kollimator erfolgt eine intensitätsmodulierte Bestrahlung, deren Dosisverteilung sich optimal an die zu bestrahlenden Körperbereiche anformen lässt und eine weitestgehende Schonung der Risikoorgane erlaubt (Abb. 8.2). Die Anwendung dieser Bestrahlungsform dürfte sich wegen des großen technischen Aufwandes und der derzeitigen Beschränkung auf Bestrahlungslängen von höchstens 160 cm auf wenige Ausnahmefälle beschränken, könnte jedoch in Einzelfällen, z B. zur Bestrahlung von Kindern oder zur Schonung innerer Organe wie z. B. der Nieren von Vorteil sein.

8.7.2 GKB-Bestrahlungstechniken an konventionellen Bestrahlungsanlagen

Seit Etablierung der Ganzkörperbestrahlung als Standardmethode der Konditionierung des Patienten vor der Knochenmarktransplantation um 1980 fand die Technik eine Verbreitung auf viele Zentren, in denen die vergleichsweise kleine Zahl von Patienten den Betrieb einer Spezialeinrichtung allein für die GKB nicht erlaubt. Hier wurden nun eine Vielzahl von Bestrahlungstechniken unter Verwendung konventioneller Bestrahlungsgeräte entwickelt (Shank et al. 1983; Quast 1987; Podgorsak et al. 1999).

Grundsätzlichen Einfluss auf die Dosishomogenität und somit auf die Auslegung einer Bestrahlungstechnik haben die Kriterien

- Strahlenqualität,
- Abstand des Patienten vom Bestrahlungsgerät sowie
- die jeweils zu erreichende Haut- und Lungendosis.

Abb. 8.1 zeigt, dass bei Verwendung von ^{60}Co- oder Röntgenstrahlung vergleichbarer Energie (4–6 MV) nur mit ap-pa opponierenden Gegenfeldern das Homogenitätskriterium von ± 10 % eingehalten werden kann.

Aufgetragen ist das Verhältnis D_{max}/D_{KM} der Maximaldosis im Strahleintritt zur Dosis in Körpermitte auf dem Zentralstrahl für die Strahlenqualitäten Co-60, 6 MV und 25 MV Röntgenstrahlung für Fokus-Oberflächen-Abstände (FOA) von 80 cm, 100 cm, 150 cm und 300 cm (Feldgröße 50 * 50 cm in 100 cm FOA). Der markierte Bereich gibt eine für die Ganzkörperbestrahlung akzeptable Dosisüberhöhung von D_{KM} + 15 % an. Bei seitlich opponierenden Feldern können z. B. an den Schultern von Erwachsenen Patientendurchmesser von 50 cm und mehr auftreten. Hier kann eine akzeptable Dosishomogenität nur mit hochenergetischer Strahlung (≥ 10 MV Röntgen) in großen Abständen um 300 cm (geringerer Abfall der Dosis aufgrund 1/r2-Gesetz!) erreicht werden. Bei ap-pa opponierenden Einstellungen, bei denen typischerweise Patientendurchmesser von bis zu 30 cm auftreten (etwa Bereich A im schraffierten Balken), wird in

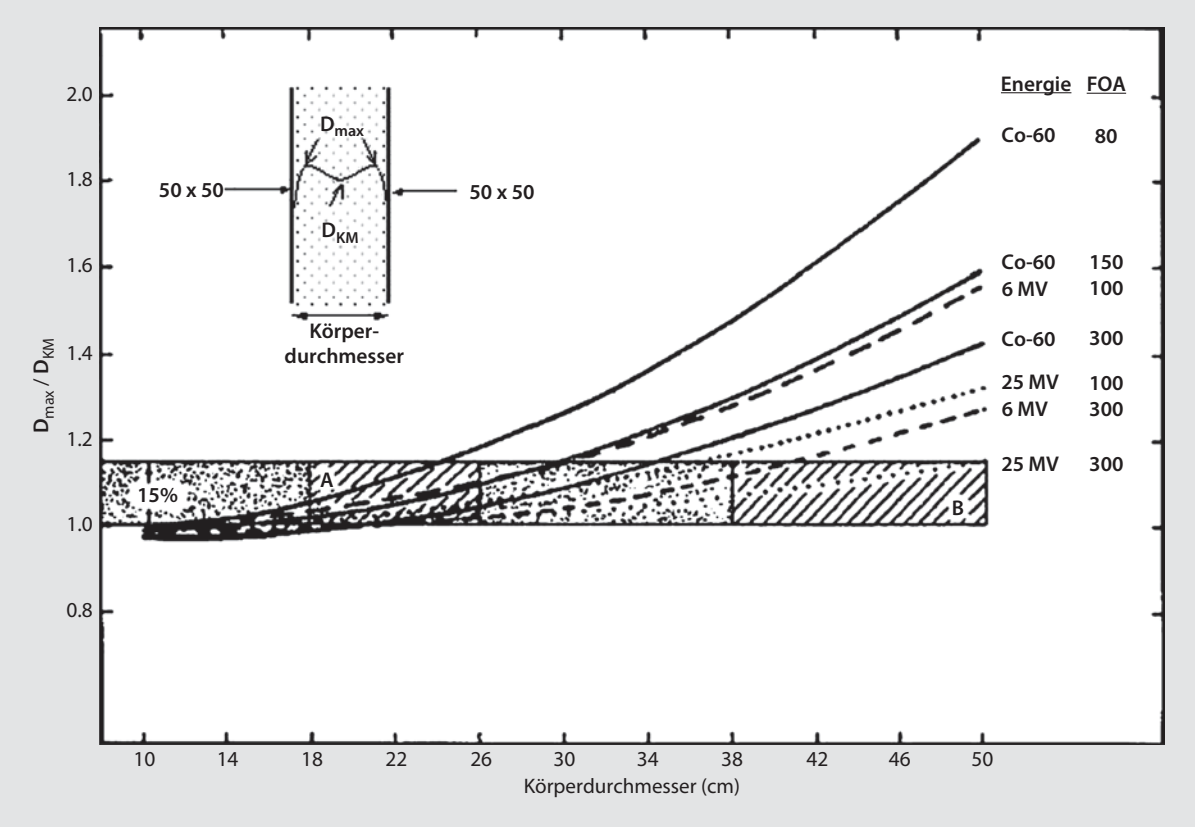


Abb. 8.1 Dosisüberhöhung bei opponierenden Feldern in Abhängigkeit vom Körperdurchmesser.

FO-Abständen über 150 cm bei allen Strahlenqualitäten eine ausreichende Dosishomogenität erreicht. Bei älteren ^{60}Co-Anlagen mit einem kleinen FOA von 80 cm kann das Homogenitätskriterium nur bis zu Durchmessern von 22 cm erfüllt werden.

In dieser Geometrie ist das Einbringen von Absorptionsblöcken zur Reduktion der Lungendosis einfach, die benötigte Hautdosis kann durch patientennahes Einbringen einer Aufstreuplatte von etwa 1 cm Plexiglas (»Spoiler«) erreicht werden.

Mit Hochvoltstrahlung (10–25 MV) wird auch bei seitlich opponierenden Feldern eine ausreichende Dosishomogenität erreicht, sodass Patienten z. B. im Liegen oder (zur weiteren Verbesserung der Homogenität durch Ausnutzung des inneren Feldbereichs) im Sitzen oder in einer embryonalen Haltung bestrahlt werden können. In diesen Patientenstellungen ist jedoch die Schonung der Lungen ohne gleichzeitige Dosisreduktion in anderen Körperbereichen wie Armen oder Mediastinum kaum möglich. Zur Erzeugung der Hautdosis müssen wieder Plexiglasspoiler verwendet werden. Bei hohen Energien ist wegen des großen Dosisaufbaueffektes eine dosimetrische Verifikation der Hautdosis absolut unumgänglich.

Zur GKB mit konventionellen Bestrahlungsgeräten haben sich 3 grundsätzliche Auslegungen herausgestellt:

- Translationstechniken, bei denen der Patient in etwa 2 m Abstand am Boden unter dem Bestrahlungsgerät durch das Feld bewegt wird (als Spezialeinrichtungen sind auch linear bewegte Bestrahlungsgeräte errichtet worden),
- Kombinationen von verschiedenen Anordnungen von opponierenden Stehfeldern in großen Abständen im Sitzen oder Liegen; Kombination mit Feldanordnungen zur teilweisen Ausblockung der Lungen und
- Sweeping-field-Techniken: Bewegungsbestrahlungen, bei denen durch eine Rotationsbewegung des Strahlerkopfes ein schmales Feld über den Patienten hinweg geschwenkt wird. Hierbei sind stationäre oder auch mit dem Feld mitbewegte Lungenblöcke möglich.

Von einigen Zentren werden Techniken mit zusätzlichen Kompensatoren zur besseren Homogenisierung der Dosisverteilung berichtet (Galvin 1980; Jensen 1986). Wegen des großen Aufwandes zur Verifikation einerseits der Dosisverteilung, andererseits der korrekten Positionierung

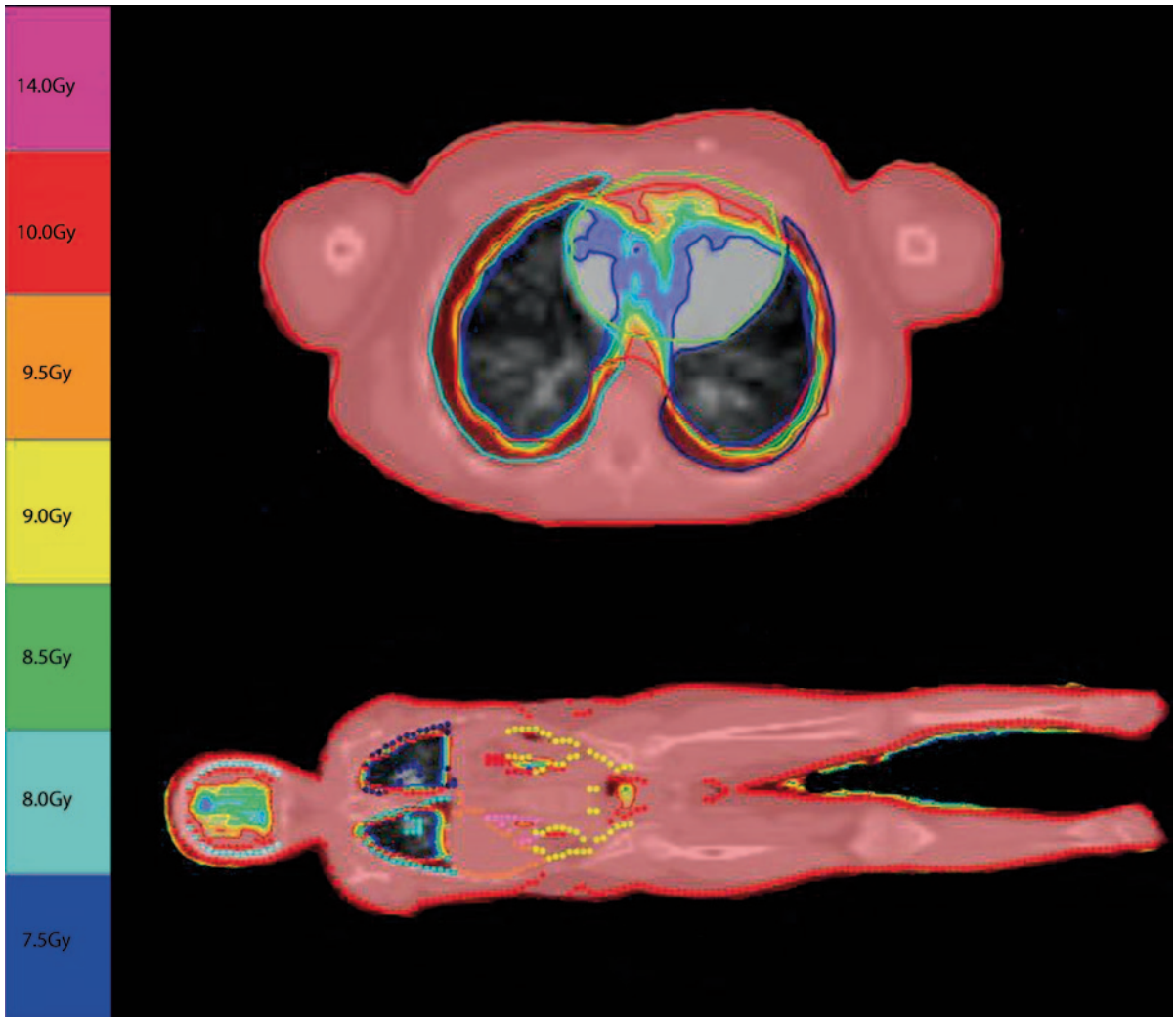


Abb. 8.2 Dosisverteilung einer Ganzkörperbestrahlung mit Tomotherapie bei einem 12-Järigen Kind in einem axialen und einem sagittalen CT-Schnitt. Der rot hinterlegte Bereich wird mit einer Dosis zwischen 9.5 und 10 Gy bestrahlt (entsprechend 95–100 % der Verordnungsdosis). Die Lunge erhält weniger als 7 Gy. In Hirn und Herz bleibt die Dosis unter 9 Gy. Bei Bedarf könnte z. B. auch hier die Dosis weiter reduziert werden.

des Kompensators gegenüber dem Patienten (im Strahlenfeld) haben diese Techniken kaum Verbreitung gefunden.

Auch hier werden als Beispiel für die Überlegungen bei der Entwicklung einer Technik für die GKB 2 publizierte Techniken etwas detaillierter beschrieben.

Da der Ausfall der GKB ein letales Risiko für den Patienten bedeutet, muss stets zur Gewährleistung der GKB zum geplanten Termin eine alternative Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung und ein Ersatz für fehlende Teammitglieder zur sofortigen Verfügbarkeit bereitstehen.

Essen, 1985

Bei der Translationstechnik am Universitätsklinikum Essen (Quast 1985) wird der Patient auf einer speziellen Translationsliege am Boden in etwa 2 m Abstand unter einem Co-60-Bestrahlungsgerät hindurchgefahren.

Dabei streicht das Strahlenfeld mit dosisleistungsabhängig (Co-60-Zerfall!) geregelter Geschwindigkeit über den Patienten hinweg. Durch Drehen des Patienten von Rücken- in Bauchlage kommt es zu einer AP-PA-Bestrahlung mit ausreichend homogener Dosisverteilung. Eine ausreichende Hautdosis wird bereits durch die sterile Abdeckung des Patienten erreicht. Teildurchlässige Lungenabsorber aus Bleigummi liegen auf dem Thorax des Patienten auf, sodass die Lunge in jeder Fraktion eine verminderte Fraktionsdosis bei verminderter Dosisleistung erhält. Der Vorteil der Methode sind konstante Fraktionsdosen und Dosisleistungen sowohl im Zielvolumen als auch in der Lunge, so dass bei jeder Fraktion die gleiche

biologische Wirkung erzeugt wird. Dies erleichtert eine biologische Auswertung der Strahlenwirkung. In Essen wird diese Technik als Spezialeinrichtung nur für die GKB eingesetzt. Die gleiche Technik wird (mit Plexiglasaufbauspoilern) an anderen Zentren auch an Linearbeschleunigern verwendet, bei denen die Translationsliege zwischen den übrigen Patienten für die GKB jeweils erneut aufgestellt wird. An den Beschleunigern dient die Geschwindigkeitsregelung dann auch zum Ausgleich von Dosisleistungsschwankungen.

Heidelberg, 1986

Bei der am Universitätsklinikum Heidelberg verwendeten Technik (Fehrentz 1986) wird die Dosis in 6 Fraktionen an 3 Tagen mit teilweise unterschiedlichen Feldanordnungen verabreicht.

Es erfolgen 3 Fraktionen im Sitzen auf einem Spezialstuhl mit seitlich opponierenden Feldern. Der Patient sitzt in 350 cm Abstand vom Fokus in der Mitte des dort 280 * 280 cm messenden Strahlenfeldes. Allerdings ist in dieser Position keine Lungenabschirmung möglich, ohne gleichzeitig andere Körperbereiche wie Mediastinum und seitliche Thoraxwand mit abzuschirmen. Deshalb erfolgt ab der 4. Fraktion eine Umstellung auf ap-pa-Felder. Hierbei liegt der Patient auf einer Liege in 2 m Abstand auf dem Fußboden. Die Felder werden zusammengesetzt aus einem senkrechten Subfeld zur Bestrahlung des Oberkörpers und einem angesetzten Subfeld bei 22,6° Tragarmwinkel (bzw. bei sehr großen Patienten aus 2 Subfeldern bei 22,6° und 45,2°) zur Bestrahlung des Unterkörpers und der Beine. Die Kombination aller Felder ergibt dabei letztlich in der Gesamtdosis die geforderte Dosishomogenität von ± 10 %. Durch Variation der Zahl abgeschirmter Fraktionen wird bei der Planung die erforderliche Dosisbegrenzung in den Risikoorganen errechnet. Anschließend wird in 3 Fraktionen mit Elektronenbestrahlung die Dosis der von den Lungenabsorbern abgeschirmten Thoraxwand aufgesättigt. Zur Erzeugung der Hautdosis wird in allen Photonenfraktionen ein Plexiglasspoiler von 1 cm Stärke verwendet.

8.8 Dosisspezifikation

Die Dosisspezifikation für das Zielvolumen erfolgt entsprechend ICRU 50 (ICRU 1993) in einem Referenzpunkt in Abdomenmitte in Nabelhöhe. Gleichzeitig muss die zulässige Lungendosis vom Strahlentherapeuten verordnet und im Bestrahlungsprotokoll aufgezeichnet werden. Zusätzlich sollte die sich aus dem Bestrahlungsplan ergebende Dosishomogenität durch Dosisangaben in weiteren Punkten (z. B. Körpermitte an Kopf, Hals, Schulter, Hüfte, Ober-, Unterschenkel, Füße) protokolliert werden.

8.9 Dosimetrie

Die dosimetrischen Daten für die GKB können nicht ohne weiteres aus den im normalen Bestrahlungsabstand gemessenen Gerätedaten extrapoliert oder etwa aus publizierten Standarddaten übernommen werden (Van Dyk 1983, 1987; Kuphal 1986).

Wegen der komplizierten Streustrahlenverhältnisse in den überstrahlenden Feldern, des in großem Abstand nicht mehr gewährleisteten Feldausgleiches usw. müssen die Strahlenfeldparameter unter den exakten Bedingungen der GKB ausgemessen werden. Es sind mindestens zu messen:

- Bestimmung der Energiedosis in Wasser (Dosis-Monitor-Einheit) im Referenzpunkt der Tiefendosiskurve unter den Bedingungen der GKB,
- Tiefendosiskurven,
- longitudinale bzw. laterale Feldverteilung,
- Streudosisanteile in den Lungen und
- Haut- bzw. Oberflächendosis unter Verwendung des Spoilers.

Die Messungen müssen in einem Phantomaufbau erfolgen, der die Streuverhältnisse im gesamten bestrahlten Patienten simuliert. Die durch die Bestrahlungstechnik entstehende Dosisverteilung muss ebenso durch Messungen in einem Phantomaufbau, der den gesamten bestrahlten Patienten simuliert, verifiziert werden.

Durch In-vivo-Dosimetrie am Patienten kann in der Regel nur die Oberflächendosis verifiziert werden. Hierbei müssen sämtliche Felder zur Erzeugung der Dosisverteilung erfasst werden. Auch hier muss durch zusätzliche Messungen im Phantom verifiziert werden, ob und in welcher Weise die Patientenmessung für die Dosisverteilung repräsentativ ist.

Eine ausführlichere Diskussion der Dosimetrie für die GKB findet sich in AAPM 1986 und Podgorsak et al. 1999.

8.10 Bestrahlungsplanung

Die für die GKB erforderliche Genauigkeit der Dosisberechnung kann ebenso mit CT-gestützter Bestrahlungsplanung erreicht werden wie mit einfachen, meist im Hause angefertigten Computerprogrammen zur Überlagerung von Gegenfeldern aus tabellierten Tiefendosis- und Lateralverteilungsdaten oder auch mit einer manuellen Tabellenrechnung. Voraussetzung ist jedoch in jedem Falle die Verwendung von unter exakt den Bestrahlungsbedingungen gemessenen Strahlenfelddaten (Tiefendosis, Lateralverteilung, Streudosis, Hautdosis).

Literatur

AAPM Task Group 29: Van Dyk J, Galvin JM, Glasgow GP, Podgorsak EB (1986) The physical aspects of total and half body photon irradiation. AAPM Report No. 17. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin

Ayash LJ, Hunt M, Antman K et al. (1990) Hepatic venoocclusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. J Clin Oncol 8(10):1699–1706

Bamberg M, Beelen DW, Mahmoud HK, Molls M, Schaefer UW (1986) The incidence of interstitial pneumonitis: comparison of total body irradiation schedules for allogenic bone marrow transplantation. Strahlenther Onkol 162(4):218–222

Barrett A, Depledge MH, Powles RL (1983) Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9(7):1029–1033

Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ et al. (1995) Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(3):661–670

Bergstein J, Andreoli SP, Provisor AJ, Yum M (1986) Radiation nephritis following total-body irradiation and cyclophosphamide in preparation for bone marrow transplantation. Transplantation 41(1):63–66

Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V (2000) Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. Radiother Oncol 54(2):157–162

Chou RH, Wong GB, Kramer JH et al. (1996) Toxicities of totalbody irradiation for pediatric bone marrow transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34(4):843–851

Deeg HJ (1990) Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantation. Hematol Oncol Clin North Am 4(3):641–657

Galvin JM, D'Angio GJ, Walsh G (1980) Use of tissue compensators to improve the dose uniformity for total body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:767–771

Hall P, Adami HO, Trichopoulos D et al. (2004) Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. BMJ 328(7430):19

International Commission on Radiation Units and Measurements (1993) ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. 7910 Woodmont Avenue, Bethesda, Maryland 20814, USA

Jensen JM, Brix F, Kohr P (1986) General and specific aspects of experimental dose measurement in total body irradiation (TBI). Strahlenther Oncol 162:250–253

Keilholz U, Korbling M, Fehrentz D, Bauer H, Hunstein W (1989) Long-term endocrine toxicity of myeloablative treatment followed by autologous bone marrow/blood derived stem cell transplantation in patients with malignant lymphohematopoietic disorders. Cancer 64(3):641–645

Kuphal K (1986) Dosimetric problems associated with total body irradiation. Strahlenther Oncol 162:260–265

Leung PM, Rider WD, Webb HP, Aget H, Johns HE (1981) Co-balt-60 therapy unit for large field irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:705–712

Lohr F, Wenz F, Schraube P et al. (1998) Lethal pulmonary toxicity after autologous bone marrow transplantation/peripheral blood stem cell transplantation for hematological malignancies. Radiother Oncol 48(1):45–51

Lowsky R, Lipton J, Fyles G et al. (1994) Secondary malignancies after bone marrow transplantation in adults. J Clin Oncol 12(10):2187–2192

Lutz W, Dougan PW, Bjarngard BE (1988) Design and characteristics of a facility for total body and large field irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1035–1040

Melzer R, Wolf U, Szafinski F, Schneider R, Fischer S (1994) Die neue Ganzkörperbestrahlungseinrichtung zur Vorbereitung der Knochenmarktransplantation in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Leipzig. In: Tautz M (Hrsg) Medizinische Physik 94. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, Erfurt 21.–24. September 1994. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, 12–13

Peper M, Steinvorth S, Schraube P et al. (2000) Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in longterm survivors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(2):303–311

Phillips GL, Fay JW, Herzig RH et al. (1990) The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. Blood 75(4):831–838

Phillips GL, Herzig RH, Lazarus HM et al. (1984) Treatment of resistant malignant lymphoma with cyclophosphamide, total body irradiation, and transplantation of cryopreserved autologous marrow. N Engl J Med 310(24):1557–1561

Podgorsak EB, Podgorsak MB (1999) Special Techniques in Radiatiotherapy. In: Van Dyk J (ed) The modern technology of radiation oncology. A compendium for medical physicists and radiation oncologists. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 641–662

Pui CH, Cheng C, Leung W et al. (2003) Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. N Engl J Med 349(7):640–649. Erratum in: N Engl J Med 349(13):1299

Van Dyk J, Keane TJ, Kan S, Rider WD, Fryer CJH (1981) Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:461–467

Van Dyk J, Mah K, Keane TJ (1989) Radiation-induced lung damage: dose-time-fractionation considerations. Radiother Oncol 14:55–69

Quast U (1985) Physical treatment planning for total body irradiation: Patient translation and beam-zone method. Med Phys 12:567–574

Quast U (1987) Total body irradiation – review of treatment techniques in Europe. Radiother Oncol 9:91–106

Rozman C, Carreras E, Qian C et al. (1996) Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia. Bone Marrow Transplant 17(1):75–80

Rubin P, Salazar O, Zagars G, Constine LS, Keys H, Poulter CA, Van Ess JD (1985) Systemic hemibody irradiation for overt and occult metastases. Cancer 55(Suppl 9):2210–2221

Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW et al. (2001) Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(3):765–775

Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM et al. (1983) Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. Transplantation 36(3):252–255

Sanders JE, Hawley J, Levy W et al. (1996) Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood 87(7):3045–3052

Sanders JE (1990) Late effects in children receiving total body irradiation for bone marrow transplantation. Radiother Oncol (Suppl 1):82–87

Shank B (1983) Techniques of Magna-Field Irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1925–1931

Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK (1982) Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. Am J Med 73(5):688–694

Stone RM, Neuberg D, Soiffer R et al. (1994) Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 12(12):2535–2542

Thomas E, Storb R, Clift RA et al. (1975) Bone-marrow transplantation (first of two parts). N Engl J Med 292(16):832–843

Van Dyk J (1983) Magna-field irradiation: physical considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1913–1918

Van Dyk J (1987) Dosimetry for total body irradiation. Radiother Oncol 9:107–118

Villela L, Sureda A, Canals C et al. (2003) Low transplant related mortality in older patients with hematologic malignancies undergoing autologous stem cell transplantation. Haematologica 88(3):300–305

Zierhut D, Lohr F, Schraube P et al. (2000) Cataract incidence after total-body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(1):131–135

Intraoperative Radiotherapie

M. Treiber, S. Oertel

9.1 Entwicklung der IORT – 200

9.2 Methoden – 200

9.2.1 Hochenergetische Elektronenbestrahlung mittels Linearbeschleuniger – 200

9.2.2 Mobile Linearbeschleuniger – 201

9.2.3 Orthovolt-IORT – 202

9.2.4 HDR-IORT – 202

9.3 Klinische Erfahrungen – 202

9.3.1 Rektumkarzinom – 202

9.3.2 Gynäkologische Tumoren – 203

9.3.3 Mammakarzinom – 203

9.3.4 Weichteilsarkome und Desmoide – 203

9.3.5 Pankreaskarzinom – 204

9.3.6 Magenkarzinom – 204

9.3.7 Nierenzellkarzinom – 204

9.3.8 Kindliche Tumoren – 204

9.4 Ausblick – 204

Literatur – 205

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_9, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die intraoperative Radiotherapie (IORT)) ermöglicht die Gabe einer einmaligen hohen Bestrahlungsdosis auf die Region mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs. Die Verlagerung des umliegenden Gewebes durch den Chirurgen nach Tumorexstirpation bzw. -freilegung ermöglicht eine optimale Schonung nahe gelegener Risikoorgane. Ziel ist die Erhöhung der lokoregionären Tumorkontrolle durch die Dosiseskalation.

9.1 Entwicklung der IORT

Die intraoperative Bestrahlung lässt sich bis auf den Beginn der Strahlentherapie im ersten Jahrzehnt des letzten Jahrhunderts zurückverfolgen.

Zunächst wurde mit konventioneller Röntgenstrahlung experimentiert (Comas u. Prio 1907) und zwischen 1930–1950 mit höheren Orthovoltenergien bestrahlt (Barth 1959). Die moderne intraoperative Bestrahlung mit hochenergetischen Elektronen begann 1964 in Japan an der Universität in Kyoto (Abe u. Takahashi 1981). Der Vorteil, den die intraoperative Bestrahlung bietet, liegt in der Möglichkeit der Gabe einer biologisch wirksameren, hohen Einzeldosis durch

- hervorragende Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die Bedürfnisse durch Sicht des Tumors bzw. des Tumorbettes und
- optimale Schonung der umliegenden Risikoorgane durch Verlagerung aus dem Bestrahlungsfeld oder durch Abschirmung.

Wesentliche Voraussetzung der IORT ist die enge Kooperation von Chirurgen, Strahlentherapeuten und Pathologen zur unmittelbaren Festlegung des Hochrisikobereiches während der Operation. In der Primärsituation dient die IORT meistens als Boost-Bestrahlung im Rahmen eines strahlentherapeutischen Gesamtkonzeptes mit neoadjuvanter oder postoperativer perkutaner Bestrahlung.

9.2 Methoden

Seit den 80er-Jahren wird die IORT in vielen onkologischen Zentren mit einem in den Operationssaal integrierten Linearbeschleuniger durchgeführt, es wurden vor wenigen Jahren auch mobile Bestrahlungsgeräte entwickelt. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit die Bestrahlung mit einem Orthovoltsystem (50 kV-Röntgenstrahlung) durchzuführen.

Alternativ werden in einigen Zentren Patienten nach Tumorfreilegung oder -exstirpation aus dem Operationssaal in die radioonkologische Abteilung gebracht, dort bestrahlt und anschließend zurück in den Operationssaal gefahren.

9.2.1 Hochenergetische Elektronenbestrahlung mittels Linearbeschleuniger

Der Vorteil der intraoperativen Bestrahlung mit Elektronen liegt – im Vergleich zu Photonen – in ihrer niedrigeren Reichweite, die mit der Durchdringung des Gewebes exponentiell abnimmt.

Üblich sind Elektronenenergien von 6–18 MeV. Diese Energien ermöglichen eine Eindringtiefe von wahlweise 1,7–5,5 cm bezogen auf die 90 %-Isodose, je nachdem, ob nur eine oberflächliche Bestrahlung des Tumorbettes oder eine Bestrahlung von Resttumorgewebe notwendig ist.

Tipp

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es an den Rändern des Bestrahlungsfeldes (etwa 0,5 cm) zu Unterdosierungen kommen kann, sodass der Bestrahlungstubus etwa 1 cm größer als das eigentliche Tumorbett gewählt werden sollte.

Auf diese Weise befindet sich die Hochrisikoregion sicher innerhalb der 90 %-Isodose. Soll eine postoperative perkutane Dosisaufsättigung angeschlossen werden, wird das Bestrahlungsfeld für die anschließende Bestrahlungsplanung mit Metallclips markiert.

Die Bestrahlung erfolgt üblicherweise über vorgefertigte Applikatoren (Tuben), die unmittelbar in die Bestrahlungsregion eingebracht werden. Risikoorgane können, sofern nicht bereits retrahiert oder durch den Applikator auf die Seiten geschoben, mittels 5-mm-Bleilamellen abgedeckt werden. Dies führt zu einer Dosisreduktion von etwa 90 %. Zur Verfügung stehen vorgefertigte Sätze von Applikatoren, meistens runde gerade oder abgeschrägte Tuben von 6–10 cm Durchmesser, sowie hufeisenförmige Applikatoren unterschiedlicher Größe (z. B. 6*7 bis 10*12 cm). Die hufeisenförmigen Tuben lassen sich leicht aneinander setzen, sodass auch die Bestrahlung längerer Felder möglich wird (Abb. 9.1).

Wenn der Applikator sicher über das Bestrahlungsfeld eingebracht und am Operationstisch fixiert ist, wird der Patient unter den Linearbeschleuniger gefahren. Mittels eines lasergeführten Air-docking-Systems zwischen Applikator und Strahlerkopf wird gewährleistet, dass sich das Bestrahlungsfeld in definiertem Abstand (üblicherweise 100 cm) und optimaler Linie zur Einstrahlrichtung befindet (Abb. 9.2). Der Bestrahlungsvorgang dauert 2–3 min. In dieser Zeit verlässt das behandelnde Team den speziell abgeschirmten Operationssaal. Der Patient und

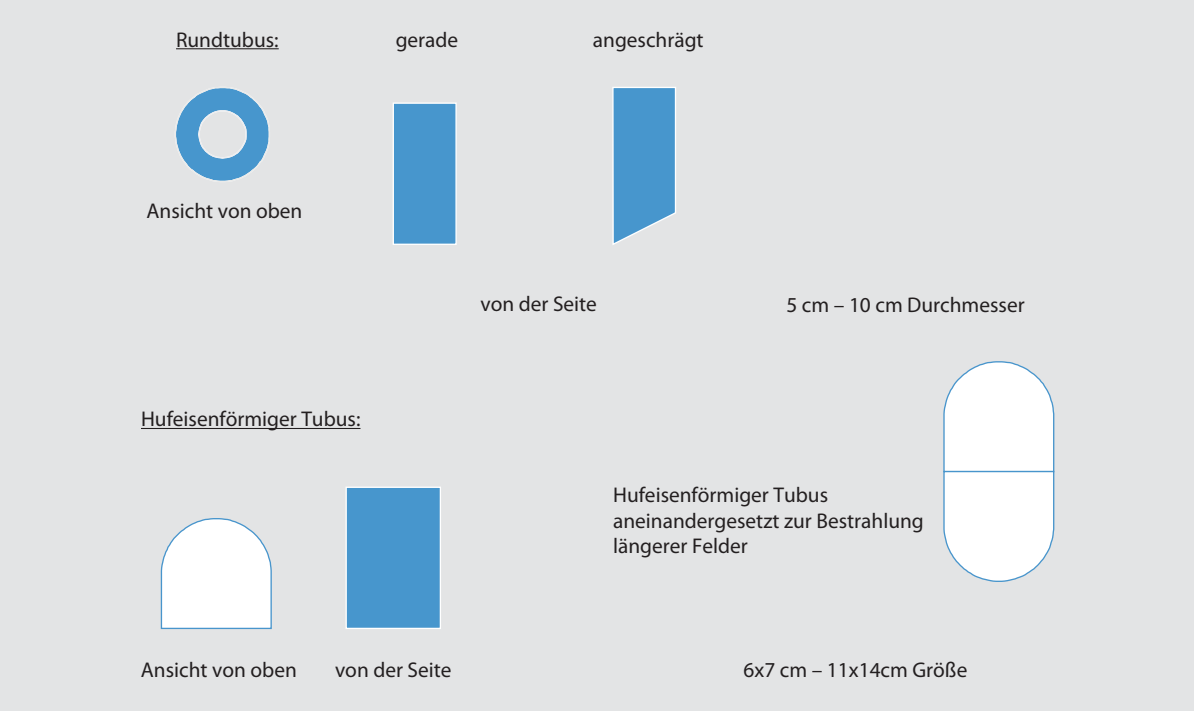


Abb. 9.1 Vorgefertigte Applikatoren: Rundtubus und hufeisenförmiger Tubus

die Monitore zur Kontrolle der Vitalfunktionen werden mittels Videoübertragung überwacht. Die Bestrahlung kann jederzeit unterbrochen werden.

Um den organisatorischen Aufwand der IORT zu erleichtern und sie letztendlich kostengünstiger gestalten zu können, wurden in den vergangenen Jahren mobile Bestrahlungsgeräte entwickelt.

9.2.2 Mobile Linearbeschleuniger

Neue Technologien haben im vergangenen Jahrzehnt die Entwicklung von mobilen Linearbeschleunigern ermöglicht. Diese haben meistens eine Eigenabschirmung, sodass sie nicht nur in einem speziell abgeschirmten Saal, sondern auch in Standardoperationssälen eingesetzt werden können.

Das Gerät muss vor Einleitung der Narkose in den Operationssaal gefahren werden. Eine Aufwärmphase und ein Qualitäts-Check-up schließen sich an, die insgesamt etwa eine Stunde in Anspruch nehmen. Anschließend wird, wie bei dem im Operationssaal integrierten Linearbeschleuniger, der Applikator in das Bestrahlungsfeld eingebracht und in Ausrichtung zum Strahlerkopf gebracht. Die Bestrahlung dauert etwa 5 min, während derer das Personal mit der Bedienungskonsole den Operationssaal verlässt.



Abb. 9.2 Air-docking-System

9.2.3 Orthovolt-IORT

In den ersten Jahren der IORT verwendeten einige Institute Orthovoltröntgenstrahlen, die allerdings aufgrund ihrer geringen Eindringtiefe, der erhöhten absorbierten Knochendosis und der geringeren Dosishomogenität bald von der Elektronenbestrahlung abgelöst wurden.

Neuartige Gerätetechnologien erschließen aktuell jedoch wieder neue Möglichkeiten des intraoperativen Einsatzes. Die niedrigen Energien von maximal 50 kV haben zwar nur eine sehr geringe Eindringtiefe, die kugelförmigen Applikatoren von 1,5–5 cm, welche die Hohlanode umgeben, ermöglichen jedoch im Gegensatz zur Elektronenbestrahlung die Behandlung rundlich konfigurierter Volumina in alle Raumrichtungen, was den Einsatz z. B. zur Applikation der Boost-Bestrahlung beim Mammakarzinom (Wenz et al. 2010) oder in der Neurochirurgie sinnvoll erscheinen lässt. Die Bestrahlung dauert üblicherweise etwa 20–50 min. Die handlichen Geräte mit eigener Abschirmvorrichtung sind voll mobil, in jedem Operationssaal problemlos einsetzbar und bedürfen keiner zusätzlichen Strahlenschutzumbauten des Raumes.

9.2.4 HDR-IORT

Eine weitere Möglichkeit der intraoperativen Bestrahlung ohne Notwendigkeit der Patientenmobilisierung bietet die High-dose-rate-Brachytherapie.

Die vielseitigeren Applikationsmatten passen sich auch irregulär gekrümmten, großflächigen Tumorbetten optimal an. Nach Tumorexzision wird ein entsprechend konfigurierter Applikator auf das Tumorbett gelegt und die Position mit Nähten gesichert. Benachbarte Organe werden aus dem Behandlungsvolumen verlagert. Anschließend wird das HDR-Gerät an den Applikator angeschlossen. Die Bestrahlung erfolgt mit Ir-192-Quellen. Aufgrund des steilen Dosisabfalls in die Tiefe ist die HDR-IORT am besten zur Bestrahlung von Operationsgebieten mit 0,5–1 cm Tiefe geeignet. Ein Nachteil ist die Dauer der Bestrahlung von 30–45 min und die Notwendigkeit eines speziell abgeschirmten Behandlungssaals (Kenneth et al. 2002).

9.3 Klinische Erfahrungen

Viele retrospektive Studien legen die Erhöhung der lokalen Kontrolle bestimmter bösartiger Tumoren durch intraoperative Bestrahlung nahe.

Dies gilt in erster Linie für Tumoren mit schlechten lokalen Kontrollraten nach alleiniger Operation, deren adjuvante perkutane Bestrahlung durch benachbarte Organe auf eine Dosis unter der therapeutisch notwendigen limitiert wird. Häufig eingesetzt wird die IORT bei:

- kolorektalen Karzinomen,
- gynäkologischen Tumoren inkl. Mammakarzinomen,
- Weichteilsarkomen und Desmoiden,
- Pankreaskarzinomen,
- Magenkarzinomen,
- Nierenzellkarzinomen und
- kindlichen Tumoren.

Leider gibt es für die meisten o. g. Tumorentitäten weiterhin kaum größere prospektiv-randomisierte, multizentrische Studien. Dies liegt zum einen an der vergleichsweise geringen Anzahl von Kliniken mit vergleichbaren IORT-Einrichtungen. Zum anderen ist eine Randomisierung im Rahmen von Studien an diesen Kliniken nur eingeschränkt möglich, da viele Patienten speziell wegen der IORT dorthin überwiesen werden. Eine Patientenselektion ist dadurch nahezu unvermeidbar.

Die IORT-Dosierung basiert auf der Normalgewebstoleranz (Emami et al. 1991) und kann mittels strahlenbiologischer Untersuchungen und anhand klinischer Erfahrungsberichte abgeschätzt werden. Bei der Bestrahlung mit hochenergetischen Elektronen sind IORT-Dosen von 10–15 Gy üblich, die etwa 25–40 Gy in üblicher perkutaner Fraktionierung entsprechen.

9.3.1 Rektumkarzinom

Im Falle des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (Stadium II und III) sowie des präsakralen Rektumkarzinomrezidivs (Treiber et al. 2004) scheint nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch das Langzeitüberleben durch die Ergänzung der adjuvanten Radiochemotherapie mit IORT verbessert zu werden (Gunderson et al. 1997; Eble et al. 1998).

Dies gilt auch im Zeitalter der durch die totale mesorektale Exstirpation (TME) optimierten Chirurgie, wie aktuelle Studien zeigen konnten (Haddock et al. 2011; Krempien et al. 2006; Roeder et al. 2007).

Die intraoperative Bestrahlung erfolgt als Boost auf die präsakrale Region mit 10 Gy bei R0-Resektion und mit bis zu 15 Gy bei R2-Resektion (Abb. 9.3). Die Ureteren müssen – wenn nicht tumorinfiltriert – aufgrund der hohen Empfindlichkeit gegenüber hohen Einzeldosen aus dem IORT-Feld verlagert werden. Mögliche Nebenwirkungen wie Plexopathie und Knochennekrose liegen bei oben genannter Dosierung in Kombination mit perkutaner Radio-Chemo-Therapie bei etwa 3 %.

9.3.2 Gynäkologische Tumoren

Die intraoperative Bestrahlung zur Dosiseskalation ist bei fortgeschrittenen Zervix- und Endometriumkarzinomen besonders interessant, wenn man berücksichtigt, dass 60 % der Todesfälle nicht auf eine Metastasierung, sondern auf fehlende lokale Kontrolle zurückzuführen sind.

Die bisherigen Ergebnisse, die sich in erster Linie auf die Behandlung rezidivierter gynäkologischer Tumoren beziehen (Eble et al. 1997), deuten darauf hin, dass der Benefit der IORT entscheidend von der Radikalität der Resektion abhängt (Haddock et al. 1999).

9.3.3 Mammakarzinom

Bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms wird durch eine postoperative Radiotherapie der gesamten Brust – gegebenenfalls unter Einbeziehung der lokoregionären Lymphabflusswege - das Lokalrezidivrisiko stadienabhängig um bis zu 70 % vermindert und die Überlebensrate verbessert. Die postoperative Radiotherapie der Mamma einschließlich einer lokalen Dosisaufsättigung gilt deshalb in nationalen und internationalen Leitlinien als Standard. Zur lokalen Dosiserhöhung im Tumorbett (Boostbestrahlung) werden unterschiedliche Methoden eingesetzt (perkutan, insterstitiell, intracavitär). Hinzugekommen ist die Möglichkeit einer intraoperativen Boostbestrahlung mit Elektronen mittels Linearbeschleuniger und mit 50 kV-Röntgenstrahlen eines konventionellen Röntgengerätes (Wenz et al 2010).

In den letzten Jahren wurde jedoch unter der Annahme, dass Lokalrezidive überwiegend am Ort des primären Tumors auftreten auch als therapeutische Möglichkeit eine einmalige intraoperative Bestrahlung der Tumorregion (nach Tumorektomie) propagiert. Dieser Therapieansatz wird zurzeit in 2 großen prospektiven, multizentrischen Studien überprüft. In der ELIOT-Studie (= electrons intraoperative therapy) wird die IORT mittels Elektronen durch einen mobilen Linarbeschleuniger appliziert. In der TARGIT-Studie (= targeted intraoperative radiotherapy) werden 50 kV-Röntgenstrahlen eingesetzt. Die aktuellen Daten der ELIOT-Studie (Veronesi et al. 2010) als auch der TARGIT-Studie (Vaidya et al 2010) zeigen bisher gleichwertige Ergebnisse zur konventionellen Bestrahlung der gesamten Brust im Bezug auf das Lokalrezidivrisiko. Dieser Therapieansatz wird jedoch kontrovers diskutiert (Sauter-Bihl et al. 2010). Zum Einen erscheint die Nachbeobachtungszeit der Patientinnen noch nicht als ausreichend (bei der Mehrzahl der Patientinnen mit vergleichbarem Risikoprofil traten nach Radiotherapie der gesamten Mamma die Lokalrezidive erst nach mehr als 5 Jahren - mit einer erwarteten Plateaubildung nach ca. 10 Jahren-

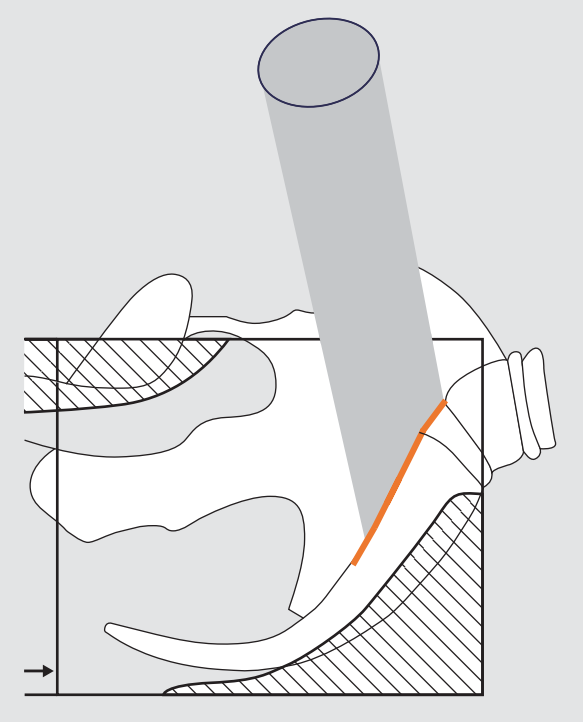


Abb. 9.3 Intraoperative Bestrahlung des Rektumkarzinoms

auf). In der TARGIT-Studie erscheinen zum Anderen die strahlenbiologischen und physikalischen Aspekte bei der geringen Eindringtiefe der 50 kV-Röntgenstrahlung nicht abschließend geklärt. Entsprechend lautet die aktuelle Empfehlung (Oktober 2010) der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) die intraoperative Radiotherapie des Tumorbettes als alleinige strahlentherapeutische Maßnahme beim Mammakarzinom bis auf weiteres nur im Rahmen von Studien anzuwenden.

9.3.4 Weichteilsarkome und Desmoide

Die Ergebnisse der Bestrahlung mit integriertem intraoperativem Boost bei retroperitonealen und abdominellen Weichteilsarkomen und Weichteilsarkomrezidiven sowie von Desmoiden sind exzellent. Dies beruht auf dem hohen Lokalrezidivrisiko und der durch die IORT gegebenen Möglichkeit der lokalen Dosiseskalation unter Schonung des Dünndarms bzw. anderer nahe gelegener Risikoorgane (Krempien et al. 2006; Roeder et al. 2010; Yoon et al. 2010).

Bei der Behandlung von Weichteilsarkomen an den Extremitäten ist die IORT besonders attraktiv im Rahmen von extremitätenerhaltenden Konzepten (van Kampen et al. 2001; Oertel et al. 2006).

Tipp

Insbesondere können Nerven, die im Bestrahlungsfeld gelegen sind, durch das Umwickeln mit 3-mm-Bleilamellen geschont werden, sodass die Wahrscheinlichkeit für spätere Funktionsdefizite reduziert wird.

Nach unseren Ergebnissen wird das Lokalrezidivrisiko für Weichteilsarkome durch die Ergänzung der perkutanen Radiotherapie mit IORT um bis zu 40 % gesenkt (Lehnert et al. 2000).

9.3.5 Pankreaskarzinom

Beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom ist die Sicherheit und Effektivität der Schmerzsymptomatik der intraoperativen Bestrahlung als palliative Maßnahme durch viele Studien belegt (Eble u. Maurer 1996; Lehnert et al. 2001).

Cave

Die IORT als Teil multimodaler Konzepte zur Kuration fortgeschrittener Pankreaskarzinome wird kontrovers diskutiert, da Überlebensvorteile aufgrund der frühzeitigen Metastasierung nicht nachgewiesen werden konnten.

Mehrere Studien zeigen jedoch eine Erhöhung der lokalen Kontrolle durch Ergänzung der Radiochemotherapie durch IORT, sowohl bei kompletter als auch bei inkompletter Resektion (Nishimura et al. 1997; Sindelar u. Kinsella 1999).

Mögliche Nebenwirkungen wie Anastomoseninsuffizienz, Wundheilungsstörungen, Pankreatitis, Gallenwegsobstruktion und Blutungen scheinen gegenüber der alleinigen IORT nicht erhöht zu sein (Noyes et al. 1992).

Wir empfehlen die IORT:

- im Rahmen der explorativen Laparotomie bei Schmerzsymptomatik und
- bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom als Boostbestrahlung im Rahmen der adjuvanten Therapie nach kompletter und inkompletter Resektion.

9.3.6 Magenkarzinom

Aufgrund der Tatsache, dass die moderne intraoperative Bestrahlung in Japan entwickelt wurde, wo die Inzidenz des Magenkarzinoms besonders hoch ist, liegen zu diesem Tumor viele Erfahrungsberichte vor.

Das 5-Jahresüberleben liegt wegen der frühen Metastasierung im Westen bei 10–15 % (Lohr u. Wenz 2003), in Japan (u. a. aufgrund der Entdeckung in früheren Stadien) bei 30–40 % (Maruta u. Shida 1968). Die Lokalrezidivrate wird mit bis zu 60 % angegeben, wobei es sich nur in 25 % dieser Fälle um isolierte Lymphknoten- oder Magenbettrezidive ohne begleitende systemische bzw. peritoneale Aussaat handelt.

- Die IORT wurde in Japan zunächst als alleinige adjuvante Therapie (20–30 Gy) durchgeführt (Abe u. Takahashi 1981). Heute dient sie der Boostbestrahlung (10–15 Gy; Glehen et al. 2003) auf Lymphabflusswege bzw. das Tumorbett im Rahmen eines strahlentherapeutischen Gesamtkonzeptes. In das IORT-Feld eingeschlossen werden sichtbare Tumorreste oder Regionen nach scharfer Absetzung des Tumors sowie üblicherweise die Lymphabflussregionen entlang des Truncus coeliacus, der A. gastrica sinistra und der A. hepatica communis.

9.3.7 Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinome sind nur wenig strahlenempfindlich, sodass im Fall einer inkompletten Resektion eine lokale Kontrolle durch alleinige – aufgrund der Oberbauchorgane und des Dünndarms dosislimitierte – perkutane Bestrahlung schwer zu erreichen ist. Erfahrungsberichte anderer Studiengruppen und Heidelberger Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung der lokalen Kontrolle bei niedriger Morbidität (Eble et al. 1998b; Frydenberg et al. 1995).

9.3.8 Kindliche Tumoren

Durch die Möglichkeit der optimierten Festlegung des Behandlungsvolumens unter Schonung kritischer Regionen ist die intraoperative Bestrahlung bei kindlichen Tumoren sehr attraktiv.

Die mögliche Reduktion von Spätfolgen wie Wachstumsstörungen und Sekundärmalignombildung ist hier von besonderem Interesse. Eigene Erfahrungen sowie Berichte anderer Studiengruppen zeigen die Sicherheit des Verfahrens und ermutigende Ergebnisse. Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Neuroblastomen, Wilms-Tumoren, Weichteilsarkomen und Desmoiden (Oertel et al. 2006; Zachariou et al. 2002).

9.4 Ausblick

Die intraoperative Radiotherapie kann dann sinnvoll sein, wenn umliegende Nachbarorgane eine suffiziente perkutane Bestrahlung nicht oder nur um den Preis schwerer Nebenwirkungen erlauben.

Die Notwendigkeit entsprechender Bestrahlungs- und Strahlenschutzvorrichtungen hatten bisher den Einsatz der IORT sowohl auf bestimmte Behandlungszentren als auch innerhalb dieser Zentren auf die Behandlung bestimmter Tumorentitäten limitiert.

Die mobilen Geräte zur intraoperativen Bestrahlung bieten die Möglichkeit eines breiteren Einsatzes. Sie lassen in Zukunft auf die notwendigen multizentrischen prospektiv-randomisierten Studien hoffen.

Literatur

Abe M, Takahashi M (1981) Intraoperative Radiotherapy: the Japanese Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:863–968

Barth G (1959) Erfahrungen und Ergebnisse mit der Nahbestrahlung operativ freigelegter Tumoren. Strahlentherapie 91:481–527

Comas C, Prio A (1907) Irradiation roentgen preventive intraabdominale, apres l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. Communication an III an. Congres International d'Electrologie 1906. Imprenta Francesca Badia, Barcelona, pp 5–14

Kraus-Tiefenbacher U, Steil V, Bauer L, Melchert F, Wenz F (2003) A novel mobile device for intraoperative radiotherapy (IORT). Onkologie 26(6):596–598

Eble MJ, Maurer U (1996) Intraoperative and percutaneous radiotherapy of pancreatic carcinoma. Radiologe 36(5): 441–445

Eble MJ, Wallwiener D, Bastert G et al. (1997) Tumor debulking and IORT for recurrent gynecological carcinomas of the pelvic sidewall. Front Radiat Ther Oncol 31:263–266

Eble MJ, Lehnert T, Treiber M et al. (1998 a) Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma. Radiother Oncol 49:169–174

Eble MJ, Staehler G, Wannenmacher M (1998 b) IORT of locally spread and recurrent renal-cell carcinomas. Strahlenther Onkol 174(1):30–36

Emami B, Lyman J, Brown A et al. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:109–122

Frydenberg M, Gunderson LL, Hahn G et al. (1995) Preoperative external beam followed by cytoreductive surgery and intraoperative radiotherapy for locally advanced primary or recurrent renal malignancies. J Urol 152:15–21

Glehen O, Peyrat P, Gilly FN et al. (2003) Pattern of failure in gastric cancer patients with lymph node involvement treated by surgery, intraoperative and external radiotherapy. Radiother Oncol 67(2):171–175

Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA et al. (1997) Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/– 5-FU. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:601–614

Haddock MG, Miller RC, Nelson H (2011) Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(1):143–50

Haddock MG et al. (1999) Locally advanced primary and recurrent gynecologic malignancies. In: Gunderson L et al. (eds) Intraoperative irradiation – technique and results. Humana Press, Totowa New Jersey, S 408

van Kampen M, Eble MJ, Wannenmacher M et al. (2001) Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(1):94–99

Kenneth S, Warren EE, Harrison LB (2002) High-dose-rate intraoperative irradiation: current status and future directions. Sem Rad Oncol 12(1):62–80

Krempien R, Roeder F, Oertel S et al (2006) Intraopertaive electron-beam therapy für primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(3):773–7799

Krempien R, Roeder F, Oertel S et al (2006) Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(4):1143–1151

Lehnert T, Schwarzbach M, Herfarth C et al. (2000) Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis. Eur J Oncol 26 (Suppl A):21–24

Lehnert T, Treiber M, Tiefenbacher M et al. (2001) Intraoperative radiotherapy for gastrointestinal cancer. Sem Surg Oncol 20(1):40–49

Lohr F, Wenz F (2003) Strahlentherapie kompakt. Urban & Fischer, München, S 65

Maruta K, Shida H (1968) Some factors that influence prognosis after surgery of gastric cancer. Ann Surg 167:313–318

Nishimura Y, Hosotani R, Abe M et al. (1997) External and intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39(1):39–49

Noyes RD, Weiss SM, Hoffmann J et al. (1992) Surgical complications of intraoperative radiation therapy: the RTOG experience. J Surg Oncol 50(4):209–215

Oertel S, Niethammer AG, Krempien R et al. (2006) Combination of external-beam radiotherapy with intraoperative electron-beam therapy is effective in incompletely resected pediatric malignancies Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(1):235–4241

Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A et al. (2006) Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(5):1416–1123

Roeder F, Timke C, Oertel S et al. (2010) Intraoperative electron radiotherapy for the management of aggressive fibromatosis Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(4):1154–1160

Roeder F, Treiber M, Oertel S et al. (2007) Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(5):1381–1388

Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al (2010) Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one-stop shops? Strahlenther Onkol 186(12):651–657

Sindelar WF, Kinsella TJ (1999) Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas. Ann Oncol 10 (Suppl 4):5226–5230

Treiber M, Lehnert T, Oertel S et al. (2004) Intraoperative radiotherapy – special focus: recurrent rectal carcinoma. Front Radiat Ther Oncol 38:1–5

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, et al. (2010) Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet: 376(9735):91–102

Veronesi U, Orecchia R, Luini A (2010) Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. Breast Cancer Res Treat 124(1):141–151

Wenz F., Welzel G, Blank E et al (2010) Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. J Radiat Oncol Biol Phys 77(5):1309–1314

Willet CG (2001) Radiation therapy in colon and rectal cancer. In: Willet CG: Atlas of Clinical Oncology. Hamilton, London, pp 141–147

Yoon SS, Chen YL, Kirsch DG et al. (2010) Proton-beam, intensity-modulated and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. Ann Surg Oncol 17(6):1515–1529

Zachariou Z, Sieverts H, Eble MJ et al. (2002) IORT in neuroblastoma: experiences and first results. Eur J Pediatr Surg 12(4):251–254

Hadronentherapie

D. Schulz-Ertner, J. Debus

10.1 Einleitung – 208

10.2 Physikalische Eigenschaften von Hadronen – 208

10.2.1 Neutronen und Bor-Neutronen-Einfangtherapie – 208

10.2.2 Protonen und schwerere Ionen – 209

10.3 Klinische Anwendungen von Protonen und Kohlenstoffionen – 211

10.3.1 Pädiatrische Tumoren – 211

10.3.2 Chordome und niedriggradige Chondrosarkome der Schädelbasis – 212

10.3.3 Meningiome, Neurinome und Hypophysenadenome – 214

10.3.4 Arteriovenöse Malformationen – 214

10.3.5 Glioblastoma multiforme – 215

10.3.6 Aderhautmelanome – 215

10.3.7 Kopf-Hals-Tumoren – 216

10.3.8 Maligne Speicheldrüsentumoren – 216

10.3.9 Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome – 217

10.3.10 Hepatozelluläre Karzinome – 218

10.3.11 Weichteilsarkome – 219

10.3.12 Adenokarzinome der Prostata – 220

Literatur – 221

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_10, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Für eine Teilchentherapie kommen aufgrund ihrer günstigen physikalischen Eigenschaften v. a. Protonen und schwerere Ionen wie Kohlenstoff in Frage.

Klinische Phase-III-Studien, die den Vorteil der Protonentherapie gegenüber modernen Photonentechniken sicher belegen, fehlen weitgehend. Allerdings ist die Effektivität einer Protonentherapie für bestimmte gutartige und bösartige Neubildungen in prospektiven Therapiestudien mit großen Patientenzahlen belegt bei gleichzeitig schlechter Therapierbarkeit mit Photonen. Als gesicherte Indikationen für eine Protonentherapie gelten okuläre Tumoren (v. a. große Aderhautmelanome) sowie Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis. Darüber hinaus sollte, die Verfügbarkeit von Protonen vorausgesetzt, der Protonentherapie bei der Behandlung von kindlichen Tumoren der Vorzug gegeben werden, da sich hier die Reduktion der integralen Dosis bei entsprechend langer Lebenserwartung durchaus auswirken kann. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit oder ohne image guidance stellt die derzeit modernste Bestrahlungstechnik auf dem Gebiet der Photonentherapie dar, mit der sich die Protonen- und Schwerionentherapie in Zukunft messen muss.

Von einem Vorteil für eine Hoch-LET-Strahlung ist nach derzeitigem Stand der klinischen Forschung v. a. bei Adenokarzinomen der Prostata-, Speicheldrüsentumoren und Weichteilsarkomen auszugehen. Bei Chordomen und niedriggradigen Chondrosarkomen der Schädelbasis lassen sich mit Kohlenstoffionen eventuell günstigere Ergebnisse als bei Protonen erzielen.

10.1 Einleitung

Parallel zu den Entwicklungen in der Photonentherapie wurde in den letzten Jahrzehnten auch die Teilchentherapie mit Protonen und schwereren Ionen wie Kohlenstoffionen weiterentwickelt.

Die Einführung dreidimensionaler Bestrahlungsplanung und neuer Strahlapplikationstechniken haben zu einer weiteren Verbesserung der Therapiemöglichkeiten in der Teilchentherapie geführt. Zu den modernsten Technologien zählen

- die inverse Bestrahlungsplanung für Teilchenstrahlen (Oelfke u. Bortfeld 2001),
- das Gating für atemabhängig verschiebliche Zielvolumina (Ford et al. 2002; Shirato et al. 2000, Bert et al. 2009),
- das Rasterscanverfahren zur tumorkonformen Strahlapplikation (Haberer et al. 1993) sowie
- die biologische Planoptimierung (Scholz et al. 1994, 1997; Krämer u. Scholz 2000, Elsässer et al. 2006)

Sie erlauben eine optimale Ausnutzung des physikalischen und biologischen Potenzials von Protonen und schweren geladenen Teilchen. Bei einer Therapie mit Hadronen, zu denen Protonen, schwere Ionen, Neutronen und Pionen gehören, ist die physikalische Selektivität erhöht. Im Falle von schweren Ionen wie Kohlenstoffionen und Neutronen kann zusätzlich die biologische Wirksamkeit erhöht sein.

10.2 Physikalische Eigenschaften von Hadronen

10.2.1 Neutronen und Bor-Neutronen-Einfangtherapie

Neutronen

Neutronen werden für die klinische Anwendung entweder durch Kernfusion von Tritium und Deuterium zu Helium und Neutronen in einem Neutronengenerator oder aber am Beschleuniger durch Deuteronenbeschuss eines Berylliumtargets erzeugt.

Die hohe relative biologische Wirksamkeit von Neutronen ist unabhängig von der Eindringtiefe, weil sie ihre biologische Wirkung über das Spektrum der geladenen Rückstoß- und Reaktionskerne entfalten, die bei niederenergetischen Neutronen fast im Maximum ihrer biologischen Wirksamkeit entstehen. Für eine Behandlung von tiefgelegenen Tumoren mit Neutronen sind höhere Energien erforderlich.

Cave

Bei höheren Neutronenenergien nimmt jedoch die relative biologische Wirksamkeit so stark ab, dass eine Neutronentherapie tiefliegender Tumoren nicht mehr sinnvoll ist.

Aufgrund ihrer schlechten Fokussierbarkeit wurden bei verschiedenen Tumorarten Verbesserungen in der Lokalkontrolle durch ein erhöhtes Risiko für schwere Spätnebenwirkungen am Normalgewebe erkauft.

Bor-Neutronen-Einfangtherapie

Nach Einfang von thermischen Neutronen durch Boratome entstehen in einer Kernreaktion ein α-Teilchen und ein Lithiumatom, die nur eine Reichweite von wenigen Mikrometern haben (Bor-Neutronen-Einfangtherapie, BNCT).

Für eine BNCT muss die Borkonzentration im Tumorgewebe selektiv höher sein als im umgebenden Normalgewebe. Eine selektive Anreicherung von Bor im Zielvolumen zu erreichen, ist das Hauptproblem der BNCT.

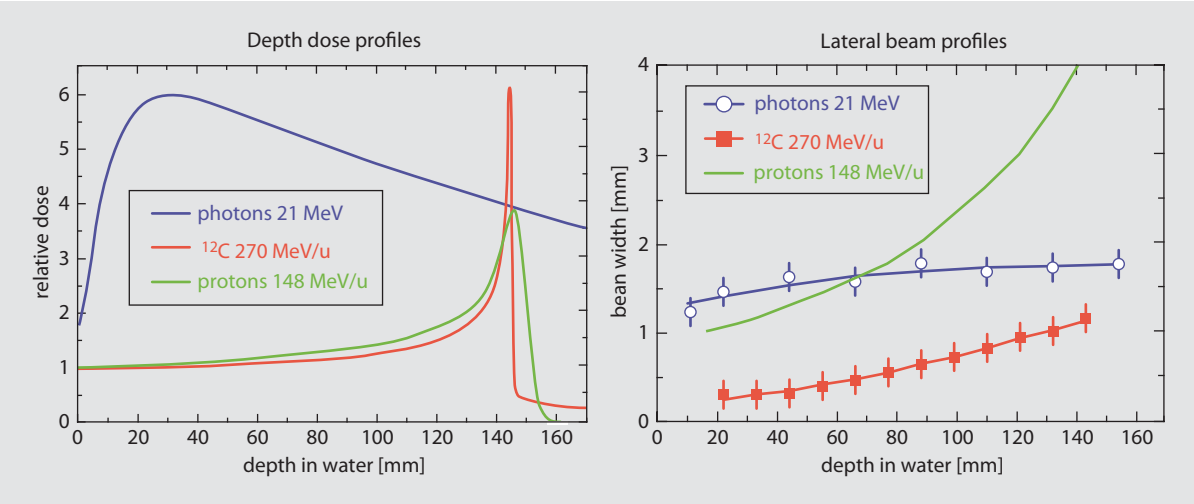


Abb. 10.1 Tiefendosisprofile für Photonen, Protonen und Kohlenstoffionen

Die BNCT wird derzeit im Rahmen von Studien v .a. bei Hirntumoren evaluiert.

10.2.2 Protonen und schwerere Ionen

Im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie mit Photonen zeichnen sich Teilchenstrahlen wie Protonen und Kohlenstoffionen durch ein invertiertes Tiefendosisprofil und eine definierte Reichweite im Gewebe aus.

Während Photonen beim Durchdringen von Gewebe kontinuierlich Energie abgeben, erfolgt bei schweren Ionen die Abgabe der maximalen Energie am Ende der Teilchenstrecke im sog. »Bragg peak«. Das umliegende Normalgewebe wird hierbei optimal geschont (Abb. 10.1). Das Braggmaximum kann durch die Wahl einer entsprechenden Energie auf eine bestimmte Gewebetiefe fokussiert werden. Während für die Behandlung von Augentumoren Protonenenergien von 60–90 MeV ausreichen, sind für die Therapie von tiefliegenden Tumoren Protonenenergien von zumindest 160 MeV erforderlich. Für die Kohlenstoffionentherapie von tiefgelegenen Tumoren werden Kohlenstoffionenenergien von bis zu 430 MeV/u benötigt. Der technische Aufwand für die Erzeugung von hochenergetischen Protonen und Kohlenstoffionen ist sehr hoch, die Therapiekosten sind entsprechend höher als für eine konventionelle Radiotherapie und die klinische Verfügbarkeit ist sehr begrenzt.

An den meisten Therapieanlagen erfolgt die Applikation von Teilchenstrahlen passiv, d. h. die Reichweite in der Tiefe und die seitliche Aufstreuung wird durch Modulatoren, Kompensatoren und Kollimatoren reguliert.

Protonentherapie

Inzwischen wurden sowohl für die Protonentherapie als auch für die Kohlenstoffionentherapie aktive Strahlapplikationstechniken entwickelt, die mit Hilfe von magnetischen Ablenksystemen eine sequentielle Tiefenvariation ermöglichen. Bei der Bestrahlungsplanung wird das Zielvolumen in verschiedene isoenergetische Schichten unterteilt, die mit dünnen Teilchenstrahlen (»pencil beams«) der entsprechenden Energie belegt werden. Zwischen den einzelnen Schichten wird die Energie variiert. Die resultierenden Dosisverteilungen sind den durch Photonen-IMRT erreichbaren Dosisverteilungen deutlich überlegen in Bezug auf Konformalität und Risikoorganschonung. Das Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen in der Schweiz hält bereits die IMPT vor, die Strahlapplikation erfolgt aktiv mit Hilfe des »spot scanning«. Neuere Protonenzentren sind mit IMPT ausgerüstet. Klinische Erfahrungen und randomisierte Studien, die eine IMPT mit einer Photonen-IMRT vergleichen, fehlen allerdings.

Physikalisch haben Kohlenstoffionen im Vergleich zu Protonen bei tiefgelegenen Tumoren eine deutlich geringere laterale Aufstreuung, die lateralen Dosisgradienten sind entsprechend steiler. Auf der anderen Seite ist die Dosisbelastung direkt hinter dem »Bragg peak« durch Kernfragmente bei Kohlenstoffionen höher. In der klinischen Routine werden bei beiden Modalitäten Bestrahlungsfelder vermieden, die direkt vor einem Risikoorgan stoppen.

Kohlenstoffionentherapie

Kohlenstoffionen weisen als Hoch-LET-Strahlen im Vergleich zu Protonen eine erhöhte biologische Wirkung auf, die durch den Anstieg des Energieverlustes bedingt ist.

Der Energieübertrag eines Teilchens wird auch linearer Energietransfer (LET) genannt. Er wird meist für Wasser als Gewebeäquivalent berechnet und in der Einheit keV/µm angegeben (ICRU 1970). Bei LET-Werten von unter 10 keV/µm spricht man von dünn ionisierenden Strahlen, bei höheren LET-Werten von dicht ionisierender Strahlung, wobei der Übergang fließend ist. Ein hoher LET geht in der Regel mit einer höheren relativen biologischen Wirksamkeit einher. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) ist der Quotient aus Röntgen- und Teilchendosis, die denselben biologischen Effekt haben:

$$\mathrm{RBW} = D_{\mathrm{Röntgen}}/D_{\mathrm{Teilchen}} \qquad (10.1)$$

Die Definition der RBW dient der Quantifizierung der biologischen Wirkung von Hoch-LET-Strahlen und kann für verschiedene strahlentherapieinduzierte biologische Endpunkte wie z. B. die Induktion von Mutationen und DNA-Strangbrüche angegeben werden. Mit zunehmenden LET nimmt die RBW bis zur optimalen Ionisationsdichte zu. Hier ist die Wahrscheinlichkeit für einen letalen Schaden bei einem Teilchentreffer im Zellkern sehr groß. Bei einem weiteren LET-Anstieg kommt es dann wieder zu einem steilen Abfall der RBW, weil die Wahrscheinlichkeit für letale Schäden bereits so hoch ist, dass sich eine weitere Steigerung der Ionisationsdichte nicht mehr wesentlich auswirkt (»overkill effect«).

Die relative biologische Wirksamkeit ist jedoch nicht für jedes Gewebe gleichermaßen erhöht. Sie ist am höchsten für langsam wachsende Tumoren mit ausgeprägter Reparaturkapazität gegenüber herkömmlicher Strahlentherapie mit Photonen. Nach strahlenbiologischen Abschätzungen sind bei gleicher Nebenwirkungswahrscheinlichkeit für bestimmte Tumoren Dosiserhöhungen um 15–30 % möglich (Castro et al. 1994). Ein besonderer biologischer Vorteil der Kohlenstoffionentherapie gegenüber einer Photonen- und Protonentherapie besteht demnach potenziell bei Tumoren, deren α/β-Verhältnisse niedriger sind als die α/β-Verhältnisse für die sie begrenzenden Normalgewebe. Bei der Identifikation von Patienten, die von einer Kohlenstoffionentherapie profitieren, kann z. T. auf die Ergebnisse großer Neutronenserien zurückgegriffen werden. Die RBW-Werte für Spätreaktionen sind deutlich höher als für Akutreaktionen. Dies ist bei der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen. Für Hoch-LET-Strahlen wie Neutronen oder Kohlenstoffionen ist der Sauerstoffverstärkungsfaktor im Maximum der RBW weniger ausgeprägt.

Des Weiteren kommt es bei dünn ionisierenden Strahlen zu einer Verzögerung der Zellprogression zwischen S- und G2/M-Phase des Zellzyklus, während Hoch-LET-Strahlen unabhängig vom Zellzyklus wirken. Die Dauer des Blocks hängt von der Dosis und dem LET ab. Die Wirksamkeit hängt v. a. von der Trefferwahrscheinlichkeit und damit von Zellkerngröße und DNA-Gehalt ab. Die Strahlenempfindlichkeit ist damit bei Hoch-LET-Strahlen wie Kohlenstoffionen am niedrigsten in der G1-Phase, steigt in der S-Phase an und erreicht maximale Werte in der G2-Phase, die bis zur Mitose anhalten (Scholz u. Kraft 1994).

Cave

Bei dünn ionisierenden Strahlen spielt der Fraktionierungseffekt aufgrund der Reparatur von subletalen Schäden im Bestrahlungsintervall eine große Rolle. Bei Hoch-LET-Strahlen sind dagegen letale Schäden wesentlich häufiger sodass die Fraktionierung eine geringere Rolle spielt.

Der Einfluss des Fraktionierungseffektes nimmt mit zunehmendem LET ab und ist im extremen Hoch-LET-Bereich vernachlässigbar. Der Fraktionierungseffekt hängt jedoch auch von der Eindringtiefe ab. Beim klinischen Einsatz von Kohlenstoffionen ist der Fraktionierungseffekt bei kleiner Eindringtiefe im Eintrittskanal noch ausgeprägt, während er im Hoch-LET-Bereich am Ende der Teilchenstrecke kaum noch eine Rolle spielt.

Unter Berücksichtigung der physikalischen und biologischen Eigenschaften der Kohlenstoffionen lassen sich Tumorentitäten abgrenzen, für die eine Verbesserung der Heilungschancen durch die Anwendung von Kohlenstoffionen angenommen wird.

Hierzu gehören als potenzielle Indikationen

- Chordome,
- Low-grade Chondrosarkome,
- maligne Speicheldrüsentumoren,
- Weichteilsarkome,
- Knochensarkome sowie
- Prostatakarzinome.

Für die genannten gegenüber Photonen relativ unsensiblen Tumoren werden analog zu den in historischen Neutronenserien gefundenen Vorteilen einer Hoch-LET-Bestrahlung durch die Verwendung von Kohlenstoffionen höhere Tumorkontrollraten bei gleicher Toxizität erwartet.

Therapiezentren

Die Verfügbarkeit von Protonen und Kohlenstoffionen ist weltweit sehr begrenzt, sie stehen nur an wenigen Anlagen zur Verfügung. Es liegen keine klinischen Phase-III-Studien vor. Es konnten jedoch in einer Reihe von kontrollierten Phase-I/II- und Phase-II-Studien für bestimmte

Tumorentitäten sehr gute Ergebnisse bei geringer Toxizität erzielt werden. Eine Übersicht über die derzeit aktiven Therapiezentren für Protonen- und Kohlenstoffionentherapie findet sich in ◘ Tab. 10.1.

10.3 Klinische Anwendungen von Protonen und Kohlenstoffionen

10.3.1 Pädiatrische Tumoren

Bei der Protonentherapie beträgt der Bewertungsfaktor für die biologische Wirkung (RBE) 1,1 und ist der Photonentherapie damit weitgehend vergleichbar.

Der Vorteil der Protonentherapie gegenüber der Photonentherapie liegt v .a. in der Reduktion der Integraldosis bei gleicher Zielvolumendosis. Das außerhalb des Zielvolumens gelegene Normalgewebsvolumen, das unnötigerweise bei einer perkutanen Strahlentherapie mitbestrahlt wird, wird bei einer Protonentherapie signifikant reduziert und das Nebenwirkungsrisiko dementsprechend potenziell verringert. Auch das Sekundärmalignomrisiko lässt sich hierdurch minimieren. Dies ist insbesondere bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ein entscheidender Vorteil. Dieser Vorteil der Protonentherapie besteht auch gerade gegenüber modernen Photonentechniken wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT), bei der die integrale Dosis gegenüber einer konventionellen Photonentherapie sogar erhöht ist. Physikalische Vorteile für eine Protonentherapie bestehen v. a. bei

- Nephroblastomen,
- ZNS- und Kopf-Hals-Tumoren,
- Chordomen und Chondrosarkomen,
- Weichteilsarkomen (insb. Rhabdomyosarkomen) sowie
- Lymphomen.

In einer Reihe von Planvergleichsstudien konnte der physikalische Vorteil einer Protonentherapie gegenüber einer Photonentherapie für orbitale Rhabdomyosarkome (Hug et al. 2000 a), Medulloblastome (Lin et al. 2000; Miralbell et al. 1997), komplex geformte Optikusgliome (Fuss et al. 1999) und Hodgkin-Lymphome (Schneider et al. 2000) quantifiziert werden.

Größere prospektive Therapiestudien fehlen bislang, in einzelnen kleineren Serien konnte jedoch eine gute Effektivität und Verträglichkeit der Protonentherapie für verschiedene Schädelbasistumoren und niedriggradige Astrozytome im Kindesalter gezeigt werden (Hug et al. 2002 a, b). Am MGH in Boston wurden 18 Kinder mit Chordomen der Schädelbasis mit Protonen behandelt.

◘ **Tab. 10.1** Therapiezentren für die Protonen- und Schwerionentherapie. (Stand 6/2010)

Einrichtung	Land	RT-Modalität	Erste RT
ITEP Moskau	Russland	Protonen	1969
St. Petersburg	Russland	Protonen	1975
Chiba	Japan	Protonen	1979
PSI (72 MeV + 230 MeV)	Schweiz	Protonen	1984 + 1996
JINR 2, Dubna	Russland	Protonen	1999
Uppsala	Schweden	Protonen	1989
Clatterbridge	England	Protonen	1989
LLUMC Loma Linda	CA, USA	Protonen	1990
CAL, Nizza	Frankreich	Protonen	1991
CPO, Orsay	Frankreich	Protonen	1991
iThemba LABS	Südafrika	Protonen	1993
MPRI 2, Bloomington	IN, USA	Protonen	2004
UCSF-CNL	CA, USA	Protonen	1994
HIMAC, Chiba	Japan	Ionen	1994
TRIUMF	Canada	Protonen	1995
HIT, Heidelberg	Deutschland	Ionen + Protonen	2009
RPTC, München	Deutschland	Protonen	2009
HMI, Berlin	Deutschland	Protonen	1998
NCC, Kashiwa	Japan	Protonen	1998
HIBMC Hyogo	Japan	Ionen + Protonen	2001
PMRC, Tsukuba	Japan	Protonen	2001
NPTC, Boston	MA, USA	Protonen	2001
WPTC, Wanjie	China	Protonen	2004
INFN-LNS, Catania	Italien	Protonen	2002
WERC	Japan	Protonen	2002
Shizuoka	Japan	Protonen	2003
Ilsan	Korea	Protonen	2007
Houston	TX, USA	Protonen	2006
Jacksonville	FL, USA	Protonen	2006
ProCurePTC, Oklahoma City	OK, USA	Protonen	2009

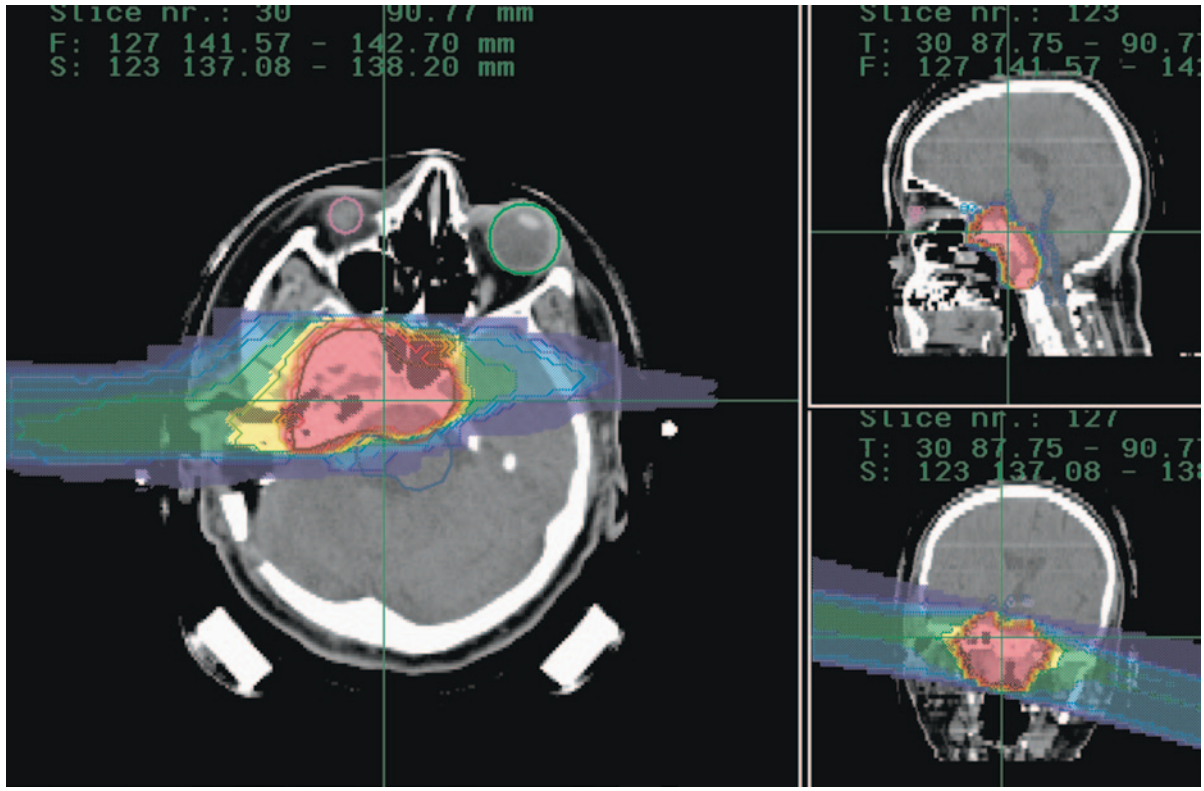


Abb. 10.2 Axiale, coronare und sagittale Dosisverteilung für eine Kohlenstoffionentherapie bei einem Patienten mit Chordom

Die applizierten Dosen lagen zwischen 55,8 und 75,6 GyE (Median 69 GyE). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten lag die Kontrollrate bei 78 % nach 5 Jahren und das Gesamtüberleben bei 68 % (Benk et al. 1995). Am CPO in Orsay, Frankreich, konnte bei 29 Kindern mit Chordomen und Chondrosarkomen mit einer mittleren kombinierten Photonen- und Protonendosis von 68,4 CGE ein krankheitsfreies Überleben von 77 % und 100 % nach 5 Jahren erreicht werden (Habrand et al. 2008).

Tipp

Trotz des Fehlens klinischer Phase-III-Studien sollte bei der Behandlung von Kindern der Protonentherapie der Vorzug gegeben werden, sofern diese verfügbar ist.

Erste Ergebnisse der Kohlenstoffionentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis liegen ebenfalls inzwischen vor. So konnten an der GSI bei 17 Patienten ähnlich hohe Kontrollraten erzielt werden wie bei der Therapie von Erwachsenen (Combs et al. 2009).

10.3.2 Chordome und niedriggradige Chondrosarkome der Schädelbasis

Bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis ist nur selten eine komplette Resektion möglich, daher ist in aller Regel eine postoperative Strahlentherapie erforderlich. Da es sich um gegenüber konventioneller Photonentherapie relativ unsensible Tumoren handelt, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu strahlensensiblen Normalgewebsstrukturen wie Chiasma, Sehnerven und Hirnstamm gelegen sind, ist eine Photonentherapie nur selten mit einer ausreichend hohen Dosis von über 70 Gy möglich, ohne die Toleranzdosen für die benachbarten Risikoorgane zu überschreiten. Eine Teilchentherapie mit Protonen oder schwereren Ionen zeigt hier deutliche Vorteile. Die Abb. 10.2 zeigt exemplarisch eine Dosisverteilung für eine Kohlenstoffionentherapie bei einem Patienten mit Chordom der Schädelbasis.

Protonentherapie

Mit einer Protonentherapie konnten für Chordome der Schädelbasis Kontrollraten zwischen 54 % und 85,1 % nach 5 Jahren erreicht werden, bei Chondrosarkomen liegen die entsprechenden Kontrollraten zwischen 75 % und 99 % (Tab. 10.2).

Tab. 10.2 Behandlungsergebnisse nach verschiedenen Radiotherapiemodalitäten bei Patienten mit Chordomen und Low-grade-Chondrosarkomen der Schädelbasis

Autor, Jahr	Patienten (*n*)	RT-Modalität	Dosis (GyE)	Lokalkontrolle
Munzenrider, 1999	169	Protonen plus Photonen	66–83	73 %/5 J CH
Rosenberg, 1999	200	Protonen plus Photonen	72,1	99 %/5 J CS
Hug, 1999	33	Protonen	70,7	59 %/5 J CH
	25	Protonen	70,7	75 %/5 J CS
Noel, 2005	100	Protonen plus Photonen	67 (median)	53,8 %/4 J CH
Noel, 2004	26	Protonen plus Photonen	67 (median)	91,6 %/3 J CS
Ares, 2009	42	Protonen	73,5	81 %/ 5 J CH
	22	Protonen	68,4	94 %/ 5 J CS
Schulz-Ertner, 2007 a	96	Kohlenstoffionen	60 (BED 75)	70 %/5 J CH
Schulz-Ertner, 2007 b	54	Kohlenstoffionen	60 (BED 75)	89,8 %/4 J CS
Mizoe, 2009	33	Kohlenstoffionen	60,8	85,1 % /5 J CH
Igaki, 2004	13	Protonen	72 (median)	46 %/5 J CH
Castro, 1994	27	Helium, Neon	65 (median)	78 %/5 J CS

CH Chordome. CS Chondrosarkome. J Jahre.

Am MGH Boston wurden zwischen 1975 und 1998 169 Patienten mit Chordomen der Schädelbasis mit Protonen behandelt. Es wurden Dosen von 66–83 GyE verabreicht. Munzenrider et al. erzielten hiermit eine lokale 5-Jahres-Kontrollrate von 64 % (Munzenrider u. Liebsch 1999). Von der Arbeitsgruppe in Boston konnte bei Chondrosarkomen der Schädelbasis mit im Median 72,1 CGE eine Kontrollrate von 99 % nach 5 Jahren und 94 % nach 10 Jahren erzielt werden (Rosenberg et al. 1999).

Am Loma Linda University Medical Center wurden 33 Patienten mit Chordomen und 25 mit Chondrosarkomen mit Protonen behandelt. Die Lokalkontrollrate lag für Chordome bei 59 % und bei Chondrosarkomen bei 75 % nach 5 Jahren (Hug et al. 1999).

Ähnliche Kontrollraten konnten auch an anderen Protonenzentren erzielt werden (Noel et al. 2003, 2005; Igaki et al. 2004, Ares et al. 2009), wobei eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung anzunehmen ist. Selbst mit modernen Photonentechniken wie der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie lagen die besten lokalen Kontrollraten bei 50 % nach 5 Jahren für Patienten mit Chordomen der Schädelbasis (Debus et al. 2000 b), mit konventioneller Radiotherapie sind die Ergebnisse noch deutlich schlechter und liegen zwischen 17 und 23 % nach 5 Jahren (Catton et al. 1996; Romero et al. 1993). Die radiochirurgische Therapie von Chordomen und Low-grade-Chondrosarkomen kann nur in Einzelfällen mit ausreichender Dosis durchgeführt werden. Sie kann daher nicht generell empfohlen werden. Muthukumar et al. berichten über gute Kontrollraten nach Radiochirurgie bei 15 Patienten mit sehr kleinen Chordomen (mittleres Tumorvolumen 4,6 ml; Muthukumar et al. 1998), Langzeitergebnisse fehlen.

Behandlung mit schweren Ionen

Da bei Chordomen und Low-grade-Chondrosarkomen von einer geringen Proliferationsrate und einem hohen Differenzierungsgrad auszugehen ist, erscheint eine Therapie mit schwereren Ionen vorteilhaft.

So konnte bereits am Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) in Berkeley, USA mit Helium- und Neonionen bei 80 Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen mit einer mittleren Dosis von 65 GyE eine lokale Kontrollrate von 63 % für Chordome und 78 % für Chondrosarkome nach 5 Jahren erzielt werden. Die Raten für das Gesamtüberleben lagen für Chordome bei 75 % und für Chondrosarkome bei 83 % nach 5 Jahren (Castro et al. 1994).

An der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Darmstadt wurden 96 Patienten mit Chordomen und 54 Patienten mit Low-grade-Chondrosarkomen der Schädelbasis mit Kohlenstoffionen (mediane Dosis 60 GyE, 7 × 3,0 GyE pro Woche) behandelt. Die Lokalkontrollrate lag nach 5 Jahren bei 70 % für Chordome (Schulz-Ertner et al. 2007 a) und nach 4 Jahren bei 89,8 % für Chondrosarkome (Schulz-Ertner 2007 b).

Mizoe et al. berichten über eine Kontrollrate von 85,1 % nach 5 Jahren bei 33 Patienten mit Chordomen, die am NIRS in Japan bestrahlt wurden (Mizoe et al. 2008).

Die Ergebnisse nach Kohlenstoffionentherapie sind somit den Ergebnissen nach Protonentherapie zumindest vergleichbar. Die hierbei im Median applizierte Gesamtdosis von 60 GyE entspricht unter Berücksichtigung der Fraktionierung einer biologisch äquivalenten Dosis von 75 Gy. Eine randomisierte klinische Phase-III-Studie, die Effektivität und Toxizität von Protonen und Kohlenstoffionen für Chordome und Chondrosarkome vergleicht, steht aus.

Eine Übersicht über die Therapieergebnisse nach Teilchentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis findet sich in ◘ Tab. 10.2.

10.3.3 Meningiome, Neurinome und Hypophysenadenome

Benigne Formen

Bei den benignen Formen der Meningiome, Neurinome und Hypophysenadenome können hohe Kontrollraten mit modernen Photonentechniken wie der stereotaktisch geführten fraktionierten Radiotherapie, der Radiochirurgie und der IMRT erzielt werden. Die lokalen Kontrollraten liegen bei moderaten Dosen zwischen 50 und 60 Gy für die fraktionierte Photonentherapie und einer mit unter 5 % sehr geringen Rate für schwere Spätnebenwirkungen für diese Tumoren über 90 % (Debus et al. 2000 a; Fuss et al. 2000; Milker-Zabel et al. 2001; Maire et al. 1995). Eine Verbesserung der ohnehin guten Kontrollraten ist durch die Verwendung von Protonen oder Kohlenstoffionen nicht zu erwarten.

Am LLUMC wurden 30 Patienten mit Akustikusneurinomen mit Protonendosen zwischen 54 und 60 CGE therapiert. Alle Patienten waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten lokal kontrolliert, ein brauchbares Hörvermögen konnte bei 31 % der Patienten erhalten werden (Bush et al. 2002). Die Nachbeobachtungszeiten sind in den veröffentlichten Protonenserien weiterhin zu kurz um eine Aussage zum Wert der Protonentherapie bei der Behandlung von Akustikusneurinomen machen zu können. Vor allem die relativ niedrige Rate für den Erhalt eines brauchbaren Hörvermögens nach fraktionierter Protonentherapie im Vergleich zu den Ergebnissen nach fraktionierter stereotaktischer Photonentherapie lässt den Einsatz einer Protonentherapie bei Akustikusneurinomen außerhalb von Studien kritisch erscheinen.

Ähnliches gilt für die Ergebnisse nach Protonentherapie bei Hypophysenadenomen.

Bei benignen Meningiomen konnte nach Protonentherapie am MGH in Boston, USA, eine lokale Kontrollrate von 100 % nach 5 Jahren und 88 % nach 10 Jahren erreicht werden (Wenkel et al. 2000). Diese Raten sind vergleichbar mit den Ergebnissen nach fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie und IMRT. Gute Kontrollraten nach Protonentherapie sind auch in anderen Zentren erzielt worden, allerdings sind die Nachbeobachtungszeiten in diesen Serien mit 3–4 Jahren noch sehr kurz (Noel et al. 2005; Gudjonsson et al. 1999).

Atypische und maligne Meningeome

Bei den atypischen und malignen Meningiomen können mit Dosen unter 60 Gy mit einer konventionellen Radiotherapie nur unbefriedigende Kontrollraten erreicht werden (Pasquier et al. 2008). Die Dosiseskalation mittels Teilchentherapie stellt daher für diese Patientengruppe einen interessanten Therapieansatz dar.

Milosevic et al. erzielten eine lokale Kontrollrate von 34 % nach 5 Jahren (Milosevic et al. 1996). Die meisten Lokalrezidive traten im ehemaligen Hochdosisbereich auf. Von Hug et al. konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden. Bei Patienten, die eine Dosis von über 60 GyE erhielten, waren die Raten für die Lokalkontrolle und das Gesamtüberleben signifikant höher. Die Ergebnisse waren besser für Patienten, die mit einer kombinierten Photonen- und Protonentherapie behandelt wurden, da sich bei Verwendung von Protonen bessere Dosisverteilungen und damit höhere Dosen erreichen ließen (Hug et al. 2000 b). Am CPO in Orsay konnte mit einer kombinierten Photonen- und Protonentherapie und einer Gesamtdosis von im Median 65 CGE eine 5-Jahres-Kontrollrate von 46,7 % bei atypischen und malignen Meningiomen erzielt werden (Boskos et al. 2009). Die Ergebnisse müssen jedoch kritisch gewertet werden, da sich zwischenzeitlich die WHO-Klassifikation der Meningiome geändert hat und nach der aktuellen WHO Klassifikation 2007 (Louis 2007) bei einem Teil der Patienten ein Downgrading vorzunehmen wäre. An der GSI in Darmstadt wurden 10 Patienten mit atypischen und anaplastischen Meningiomen mit einer kombinierten Photonen- und Kohlenstoffionentherapie behandelt. Es konnte eine lokale Kontrollwahrscheinlichkeit von 86 % nach 5 Jahren erzielt werden. Die Reklassifikation nach der neuen WHO Klassifikation ergab für 3 der 10 Patienten das Vorliegen eines Meningiom WHO Grad 1 (Combs et al. 2010).

10.3.4 Arteriovenöse Malformationen

Bei erhöhtem Blutungsrisiko von arteriovenösen Malformationen (AVM) stellt die neurochirurgische Resektion die Therapie der Wahl dar, da das Blutungsrisiko durch die Operation direkt reduziert wird.

Radiochirurgische Maßnahmen mit Photonen oder Protonen hingegen führen erst nach einem Intervall von 1–3 Jahren zu einer Obliteration der pathologischen

Gefäßkonvolute. Die Radiochirurgie kommt als Alternative zur Operation v.a. bei inoperablen AVM in kritischen Hirnarealen oder Speisung der AVM aus mehreren arteriellen Gefäßen zur Anwendung. Eine Teilchentherapie erzielt in der Regel günstigere Dosisverteilungen mit steileren Dosisgradienten und reduzierter integraler Dosis bei den häufig recht jungen Patienten und wird daher bei Verfügbarkeit bevorzugt. Mit einer Radiochirurgie mit Heliumionen konnten Steinberg et al. bei 86 Patienten mit AVM Obliterationsraten von 100 % für kleine AVM (< 4 cm^3), 95 % für mittelgroße AVM (4–25 cm^3) und 70 % für größere AVM (> 25 cm3) nach 3 Jahren erzielen. Schwere neurologische Spätkomplikationen traten bei 12 % der Patienten auf (Steinberg et al. 1990). Ähnliche Ergebnisse wurden am LLUMC bei 50 Patienten mit AVM erzielt (Levy et al. 1999).

10.3.5 Glioblastoma multiforme

Basierend auf der Hypothese, dass sich durch eine Dosiseskalation die Kontrollwahrscheinlichkeit für Glioblastome verbessern lässt, wurden am MGH in Boston 23 Patienten mit GBM mit einer Kombination aus Photonen und Protonen behandelt. Es wurden Dosen von 90 GyE in akzelerierter Fraktionierung appliziert. Die aktuarischen Raten für das Gesamtüberleben lagen bei 34 % nach 2 Jahren und 18 % nach 3 Jahren. Bei der histologischen Untersuchung von Gewebe bei 15 Patienten nach Radiotherapie konnte bei 7 Patienten eine Radionekrose nachgewiesen werden, bei einem Patienten konnte ein Tumorrezidiv innerhalb des mit 90 GyE behandelten Areals nachgewiesen werden (Fitzek et al. 1999).

Mizoe et al. behandelten im Rahmen einer Phase I/II Dosiseskalationsstudie 16 Patienten mit anaplastischem Gliom und 32 Patienten mit Glioblastom mit einer Photonentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy in konventioneller Fraktionierung und einer anschließenden Kohlenstoffionentherapie mit Dosen zwischen 16,8 GyE und 24,8 GyE in 8 Fraktionen über 2 Wochen. Gleichzeitig wurde eine Chemotherapie mit ACNU verabreicht. Das mediane Überleben lag für Patienten mit anaplastischen Gliomen bei 35 Monaten und bei Patienten mit Glioblastomen bei 17 Monaten. Das progressionsfreie Überleben war bei Bestrahlung mit höheren Gesamtdosen länger (Mizoe et al. 2007).

Cave
Die Ergebnisse weisen einerseits auf einen Vorteil für eine Dosiseskalation hin, zeigen andererseits jedoch deutlich die Grenzen der Radiotherapie in Bezug auf die Toxizität am normalen Hirngewebe auf.

10.3.6 Aderhautmelanome

Im Vergleich zur operativen Therapie bietet die Strahlentherapie bei okulären Tumoren den Vorteil eines potenziellen Augenerhalts. Durch die Verwendung moderner Radiotherapietechniken kann das betroffene Auge häufig erhalten werden, während die Kontrollraten nach Radiotherapie denen nach Enukleation vergleichbar sind (Munzenrider 1999).

Üblicherweise wird für die Therapie von Aderhautmelanomen eine Brachytherapie mit ^{106}Ru oder ^{125}I, mit Protonen oder Heliumionen verwendet. Bei Tumoren mit einer Dicke von unter 5–6 mm werden ^{106}Ru-Applikatoren verwendet, während eine Therapie mit ^{125}I aufgrund der günstigeren Eindringtiefe noch bei einer Tumordicke von 10–15 mm zum Einsatz kommen kann (Sauerwein et al. 1999).

Bis 1998 wurden am MGH in Boston 2568 Patienten mit Aderhautmelanomen mit Protonen behandelt. Die Gesamtdosen lagen zwischen 50 und 70 GyE. Fast 95 % der Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 70 GyE in 5 Fraktionen. Die lokalen Kontrollraten lagen nach 5 Jahren bei 96 %, die Raten für den Erhalt des Auges in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung zwischen 78 % und 97 % (Munzenrider 1999). Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Zentren erreicht (Castro et al. 1997; Desjardins et al. 1997; Egger et al. 1997).

Cave
Bei Verwendung von Protonen ist v. a. im Bereich der vorderen Augenabschnitte mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen.

In einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie wurden bei 184 Patienten mit Aderhautmelanomen die Ergebnisse nach ^{125}I-Brachytherapie mit den Ergebnissen nach einer Radiotherapie mit Heliumionen verglichen. Die Lokalrezidivrate war im Brachytherapiearm signifikant höher, Komplikationen im Bereich der vorderen Augenabschnitte waren jedoch im Heliumionenarm signifikant häufiger (Char et al. 1993). Diese Komplikationen waren durch die relativ hohe Dosis im Eintrittskanal der Heliumionentherapie bedingt.

Es ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein Vorteil für die Therapie mit Protonen oder Heliumionen bei progredienten kleinen und mittelgroßen Aderhautmelanomen in posterioren Augenabschnitten, so dass eine eindeutige Indikation für eine Protonentherapie bei fehlender Verfügbarkeit von Heliumionen besteht. In kleineren Serien konnte auch für Hämangiome der Retina, Retinoblastome und Aderhauthämangiome eine gute Effektivität der Protonentherapie nachgewiesen werden.

Mit Kohlenstoffionen konnte am NIRS in Chiba bei 57 Patienten mit Aderhautmelanomen ebenfalls eine hohe

lokale Kontrollrate von 97,4 % nach 3 Jahren erzielt werden. Eine sekundäre Enukleation war toxizitätsbedingt bei 3 der 57 Patienten erforderlich (Tsuji et al. 2007).

10.3.7 Kopf-Hals-Tumoren

Protonentherapie

Für lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome konnte in verschiedenen randomisierten Studien wie der der Medical Research Council Neutron Therapy Group und der NTCWG 85–22 kein Vorteil für eine Hoch-LET-Bestrahlung in Form von Neutronen gegenüber der konventionellen Radiotherapie nachgewiesen werden (Catterall u. Bewley1977; Griffin et al. 1989).

Cave

In den meisten Studien war die Toxizität der Neutronentherapie deutlich erhöht, ein möglicher Vorteil für die Lokalkontrolle wurde z. T. durch therapiebedingte Mortalität überdeckt (Catterall u. Bewley 1977).

Die Protonentherapie wurde im Rahmen von kleineren Studien insbesondere für die Boostbestrahlung bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren evaluiert. Am MGH wurden im Rahmen einer klinischen Phase-I/II-Studie 32 Patienten mit paranasalen Tumoren mit einer Kombination aus Photonentherapie und Protonenboost akzeleriert fraktioniert bestrahlt. Neben Plattenepithelkarzinomen, die den größten Anteil ausmachten, wurden auch Adenokarzinome und einige adenoidzystische Karzinome behandelt. Es wurden nur Patienten ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ($n=2$ T3, $n=30$ T4) eingeschlossen. Die lokale Kontrollrate lag für das Gesamtkollektiv bei 89 % nach 3 Jahren (Thornton et al. 1998).

Am LLUMC konnte bei 29 Patienten mit Oropharynxkarzinomen mit einer Protonentherapie und einer Gesamtdosis von 75,9 GyE eine lokale Kontrollrate von 88 % nach 5 Jahren erzielt werden (Slater et al. 2005).

In Zukunft muss der Stellenwert der Protonentherapie bei dieser Indikation im Vergleich zu modernen Photonentechniken wie der IMRT geprüft werden.

Kohlenstoffionentherapie

Die Kohlenstoffionentherapie wurde am National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, Japan im Rahmen einer Dosiseskalationsstudie bei 36 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren getestet.

Neben 11 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wurden 9 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom, 5 Patienten mit malignem Melanom und 4 Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen. Drei Patienten hatten ein undifferenziertes Karzinom, 2 Patienten ein Azinuszellkarzinom, ein Patient hatte ein Osteosarkom und einer ein papilläres Karzinom. Die Gesamtdosen betrugen zwischen 52,8 GyE in 16 Fraktionen über 4 Wochen und 70,2 GyE in 18 Fraktionen über 6 Wochen. Die lokale Tumorkontrollrate lag nach 5 Jahren bei 75 % für das Gesamtkollektiv, wobei die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit für adenoidzystische Karzinome mit 90 % und für maligne Melanome mit 100 % am besten war. Bei Plattenepithelkarzinomen konnte lediglich eine lokale Kontrollwahrscheinlichkeit von 34 % nach 5 Jahren erreicht werden. Eine kombinierte Radiochemotherapie wurde jedoch nicht durchgeführt, und nur wenige Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie. Trotz hoher lokaler Kontrollwahrscheinlichkeit für einzelne histologische Untergruppen lag die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren, bedingt durch eine hohe Rate für Lymphknoten- und Fernmetastasen, bei lediglich 33 % (Mizoe et al. 2004). Die verschiedenen Dosislevel führten zu vergleichbaren Ergebnissen, sodass eine Gesamtdosis von 57,6 GyE in 16 Fraktionen à 3,6 GyE über 4 Wochen in Folgestudien zur Anwendung kommt. Zur Reduktion der Fernmetastasierungsrate erfolgt die Kohlenstoffionentherapie in laufenden Studien am NIRS als kombinierte Radiochemotherapie.

Bei der seltenen Untergruppe der malignen Melanome konnte bei 72 Patienten mit einer Kohlenstoffionentherapie und Gesamtdosen zwischen 52,8 GyE und 64 GyE eine lokale Kontrollwahrscheinlichkeit von 84 % nach 5 Jahren erreicht werden (Yanagi et al. 2009).

10.3.8 Maligne Speicheldrüsentumoren

Nach makroskopisch oder mikroskopisch kompletter Resektion können bei lokalisierten adenoidzystischen Karzinomen durch eine postoperative Photonentherapie mit einer Dosierung von 60 Gy hohe lokale Kontrollraten von 95–100 % erreicht werden (Garden et al. 1995; Avery et al. 2000).

Bei inoperablen Tumoren bzw. makroskopischen Resttumoren sind die Kontrollraten nach einer konventionellen Strahlentherapie mit Dosen bis zu 70 Gy unbefriedigend (Vikram et al. 1984; Laramore et al. 1993; Huber et al. 2001; Glanzmann 1990). Hoch-LET-Strahlen bieten bei lokal fortgeschrittenen malignen Speicheldrüsentumoren biologische Vorteile. Insbesondere für die histologische Subgruppe der adenoidzystischen Karzinome sind mit Werten bis zu 8 relativ hohe RBW-Werte bekannt (Batterman et al. 1981). In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie (RTOG-MRC) konnte gezeigt werden, dass eine Hoch-LET-Bestrahlung mit Neutronen zu einer signifikanten Verbesserung der lokoregionären Kontrolle bei lokal fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen

führt. Laramore et al. erzielten mit Neutronen eine lokoregionale Kontrollrate von 56 % nach 10 Jahren, während mit Photonen lediglich eine Rate von 17 % erreicht werden konnte (Laramore et al. 1993).

Cave
Die Rate für schwere Spätkomplikationen war im Neutronenarm jedoch signifikant höher.

Auch in einer Vielzahl von nichtrandomisierten prospektiven und retrospektiven Studien zur Radiotherapie mit Neutronen als alleinige Radiotherapiemodalität oder als Mixed-beam-Therapie in Kombination mit Photonen konnten die günstigen Ergebnisse für eine Neutronentherapie bestätigt werden (Catterall u. Bewley 1987; Duncan et al. 1987; Pötter et al. 1999; Krüll et al. 1996; Breteau et al. 2000; Buchholz et al. 1992; Huber et al. 2001; Douglas et al. 2000; Griffin et al. 1989).

Die Rate für schwere Spättoxizitäten nach einer Neutronentherapie lag in einer Metaanalyse von Daten aus verschiedenen europäischen Neutronenzentren mit insgesamt 570 Patienten bei 10,6 % (Krüll et al. 1998). Die erhöhte Rate für schwere Spätreaktionen ist ein wesentlicher Nachteil der Neutronentherapie, sodass sich die Neutronentherapie bei der Behandlung von adenoidzystischen Karzinomen nicht durchgesetzt hat.

Mit Helium- und Neonionen wurden am Lawrence Berkeley Laboratory 44 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren behandelt. Bei 25 % der Patienten wurde die Ionentherapie mit einer Photonentherapie kombiniert. Die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit betrug für Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen, die primär bestrahlt wurden, 68 % nach 5 Jahren, im rezidivierten Stadium 0 %. Nach der Primärtherapie von Tumoren der großen Speicheldrüsen lag die Lokalkontrollrate nach 2 Jahren bei 80 %, im rezidivierten Stadium lediglich bei 50 %. Schwere Spätnebenwirkungen Grad 3 traten vor 1987 bei 20 % der Patienten auf und wurden ab 1987 nur noch bei 12 % der Patienten beobachtet (Castro et al. 1994).

Im Rahmen der am NIRS durchgeführten Studien zur Kohlenstoffionentherapie von Kopf-Hals-Tumoren konnten gerade auch bei Patienten mit adenoidzystischen Karzinomen hohe lokale Kontrollraten nachgewiesen werden.

Auch an der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Darmstadt wurde eine klinische Phase-I/II-Studie zur Kohlenstoffionentherapie von lokal fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen mit Infiltration der Schädelbasis durchgeführt. Die Kohlenstoffionentherapie erfolgte hier in Kombination mit einer modernen stereotaktisch geführten Photonentherapie oder IMRT und wurde aktiv mittels intensitätsmoduliertem Rasterscanning appliziert. Es konnte eine lokale Kontrollrate von 77 % nach 4 Jahren nachgewiesen werden, die Rate für schwere Spätnebenwirkungen war gegenüber einer modernen Photonentherapie nicht erhöht (Schulz-Ertner et al. 2005).

Die mit 72 GyE relativ hohen Dosen bei einer Kombinationsbehandlung sind bei Einhaltung der Toleranzdosen für Risikoorgane mit der alleinigen Photonen-IMRT nur in seltenen Fällen erreichbar. Die Kohlenstoffionentherapie hat gegenüber einer Neutronentherapie vor allem den Vorteil, dass sie sich mit Hilfe des Rasterscanverfahrens präzise auf den Tumor fokussieren lässt und die Spättoxizität auf diese Weise minimiert werden kann.

Auch für die Protonentherapie liegen inzwischen erste Studien zur Behandlung von adenoidzystischen Karzinomen vor. Am MGH in Boston wurden 23 Patienten mit lokal fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen bis zu einer Gesamtdosis von im Median 70 GyE mit Protonen bestrahlt. Nach 3 Jahren lag die lokoregionale Kontrollrate bei 93 % (Pommier et al. 2006).

Die erreichte Gesamtdosis scheint eine wichtige Rolle für die Lokalkontrolle zu spielen. Inwiefern durch eine Kohlenstoffionentherapie ein zusätzlicher biologischer Vorteil zum Tragen kommt, kann bei Fehlen vergleichender Studien zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

10.3.9 Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome

Photonentherapie und Protonenboost

Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) sind relativ resistent gegenüber konventioneller Photonentherapie.

Die für eine primäre Radiotherapie bei inoperablen Tumoren benötigten Gesamtdosen sind sehr hoch, und ihre Applikation ist durch die pulmonale Toxizität begrenzt.

Tipp

Durch die Verwendung von Teilchenstrahlen lassen sich hohe Dosen besser auf den Tumor fokussieren.

Am LLUMC wurden 37 Patienten mit NSCLC der Stadien I bis IIIA mit einer kombinierten Photonentherapie und Protonenboost bis zu einer Gesamtdosis von 73,8 GyE bestrahlt. Die Inzidenz für therapiebedingte Nebenwirkungen war für die Kombinationstherapie mit Protonenboost geringer als man es bei einer alleinigen Photonentherapie für dieses Dosisniveau erwarten würde. Das krankheitsfreie Überleben lag für das Gesamtkollektiv nach 2 Jahren bei 63 %, für 27 Patienten im Stadium I bei 86 %. Die lokale Kontrollrate betrug 87 % (Bush et al. 1999) und ist damit den meisten operativen Serien vergleichbar.

Nihei et al. bestrahlten 37 Patienten mit einer fraktionierten Protonentherapie und applizierten hierbei

Gesamtdosen zwischen 70 und 94 GyE in 20 Fraktionen. Das progressionsfreie Überleben lag nach 2 Jahren bei 80 %, das Gesamtüberleben bei 84 %. Die lokale Kontrollrate betrug für Tumoren des Stadiums IA 79 % und für Tumoren des Stadiums IB 60 %. Pulmonale Spättoxizitäten Grad 2 und 3 traten bevorzugt bei Patienten im Stadium IB auf (Nihei et al. 2006).

In einer prospektiven Phase II Studie zur hypofraktionierten Protonentherapie mit Dosen von 51 und 60 GyE in jeweils 10 Fraktionen über 2 Wochen konnte bei 68 Patienten mit NSCLC im Stadium I eine lokale Kontrollrate von 74 % nach 3 Jahren erreicht werden, 87 % bei T1-Tumoren und 49 % bei T2-Tumoren (Bush et al. 2004). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer klinischen Phase I/II Studie zur hypofraktionierten Protonentherapie von einer japanischen Arbeitsgruppe erzielt werden. Die lokale Kontrollrate betrug bei 21 Patienten 95 % nach 2 Jahren (Hata et al. 2007).

Nach Protonentherapie von NSCLC im Stadium I liegt die Pneumonitisrate etwa bei 10 % (Pijls-Johannesma et al. 2010)

Bei lokalisierten, aus internistischen Gründen inoperablen Tumoren des Stadium I können auch mit einer Photonentherapie bei Verabreichung von sehr hohen Einzeldosen von 19–30 Gy unter Verwendung stereotaktischer Techniken ähnlich hohe Kontrollraten erzielt werden. Hof et al. (2007) erreichten bei 42 Patienten mit NSCLC im Stadium I mit einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung mit Photonen eine lokale Kontrollrate von 67,9 % nach 3 Jahren. In einer ähnlichen Studie konnten Wulf et al. (2001) bei 27 Patienten eine lokale Kontrollrate von 76 % nach 2 Jahren erzielen.

Studien, die eine Teilchentherapie mit einer modernen stereotaktischen Photonentherapie vergleichen, fehlen bislang.

Cave

Eine wesentliche Limitierung der Photonen- und Protonentherapie stellt die Atembeweglichkeit und damit das im Hochdosisbereich gelegene Volumen an normalem Lungengewebe dar, das so gering wie möglich gehalten werden muss.

Zur Minimierung des benötigten Sicherheitsabstandes kommen neben Maßnahmen zur Reduktion der Atembeweglichkeit wie Jet-Ventilation oder Oberbauchkompression auch zunehmend moderne technische Entwicklungen wie das Gating und die IGRT zum Einsatz.

Kohlenstoffionentherapie

Die Kohlenstoffionentherapie bietet als Hoch-LET-Bestrahlung beim NSCLC potenziell biologische Vorteile.

Eine Reihe von Dosiseskalationsstudien zur Kohlenstoffionentherapie wurden am NIRS in Chiba bei internistisch inoperablen peripheren NSCLC in lokalisierten Stadien durchgeführt. Mittels Gating konnten die benötigten Sicherheitsabstände auf unter 6 mm reduziert werden (Shirato et al. 2000). In einer ersten Phase-I/II-Studie (Protokoll 9303) wurden 18 Fraktionen über 6 Wochen bei 47 Patienten verabreicht. In weiteren Phase-I/II-Studien wurden die Fraktionierungsschemata von 9 Fraktionen innerhalb von 3 Wochen (Protokoll 9701) auf 4 Fraktionen innerhalb einer Woche mit Gesamtdosen zwischen 54 GyE und 60 GyE verkürzt. Gleichzeitig wurde die Anzahl der Felder pro Bestrahlungsplan von 2 auf 4 Felder erhöht. Für die erste Phase-I/II-Studie lag die lokale Kontrollrate nach Dosen von 59,4–95,4 GyE bei 64 % nach 4 Jahren und die Rate für das Gesamtüberleben bei 66 % nach 3 Jahren. In Protokoll 9303 konnte eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Lokalkontrolle nachgewiesen werden. Bei einer Fraktionierung von 86,4 GyE in 18 Fraktionen und 72 GyE in 9 Fraktionen und guter Verträglichkeit mit einer geringen Rate für Grad-3-Pneumonitiden konnten lokale Kontrollraten von 90 % und 95 % erreicht werden. Im Falle von hilären bzw. mediastinalen Lymphknotenmetastasen, die bei etwa 10% der Patienten in der Nachsorge mit CT oder PET detektiert wurden, erfolgte eine konventionelle Radiotherapie des Mediastinums (Miyamato et al. 2003; Koto et al. 2004). In einer sich anschließenden Phase II Studie wurden 50 Patienten mit einer fixierten Gesamtdosis von 72 GyE in 9 Fraktionen behandelt. Es konnte eine lokale Kontrollrate von 94,7% erreicht werden (Miyamoto et al. 2007a). In weiteren Phase I/II Dosiseskalationsstudie wurde bei 79 Patienten mit NSCLC im Stadium I eine Gesamtdosis von 52,8 GyE (Stadium IA) bzw. 60 GyE (Stadium IB) in 4 Fraktionen innerhalb einer Woche appliziert. Die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit lag nach 3 Jahren bei 90 % (98 % für T1-Tumore und 80 % für T2-Tumore)(Miyamoto et al. 2007b).

10.3.10 Hepatozelluläre Karzinome

Für hepatozelluläre Karzinome gilt analog zur Radiotherapie von Bronchialkarzinomen, dass Teilchenstrahlen das umgebende extrem strahlensensible Normalgewebe besser schonen können als dies mit konventionellen Photonentechniken der Fall ist.

Nach einer Protonentherapie mit einer Fraktionierung von 66 GyE in 10 Fraktionen konnte bei 51 Patienten eine lokale Kontrollrate von 87,8 % nach 5 Jahren erreicht werden. Das Gesamtüberleben lag lediglich bei 38,7 % (Fukumitsu et al. 2009). In einer retrospektiven Auswertung von 162 Patienten mit hepatocellulärem Karzinom lag die lokale Kontrollrate nach einer Protonentherapie mit einer

Gesamtdosis von 72 GyE in 16 Fraktionen bei 86,9 %, das Gesamtüberleben bei 23,5 % (Chiba et al. 2005).

Zur Kohlenstoffionentherapie wurden Ergebnisse aus Chiba für 24 Patienten mit lokalisierten Stadien (Stadien II–IVA) eines HCC publiziert, die im Rahmen von klinischen Phase-I/II-Studien mit hypofraktionierten Schemata behandelt wurden. Nach Applikation von 49,5–79,5 GyE mit 15 Fraktionen über 5 Wochen lag die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren bei 81 %. Die Rate für das Gesamtüberleben war mit 50 % und 25 % nach 3 und 5 Jahren jedoch relativ niedrig. Die meisten Patienten erlagen den Komplikationen ihrer fortgeschrittenen Leberzirrhose. Schwere radiogene Reaktionen wurden nicht beobachtet (Kato et al. 2004).

In einer weiteren Studie zur hypofraktionierten Kohlenstoffionentherapie wurden 64 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom mit einer Gesamtdosis von 52,8 GyE in 4 Fraktionen bestrahlt. Die lokalen Kontrollraten lagen nach 5 Jahren zwischen 87,8 % und 95,7 %, das Gesamtüberleben zwischen 22,2 % und 34,8 % (Imada et al. 2010).

10.3.11 Weichteilsarkome

Weichteilsarkome umfassen eine Reihe histologischer Subtypen und stellen aus strahlenbiologischer Sicht ein inhomogenes Kollektiv dar.

Eine komplette operative Resektion, die die Methode der Wahl darstellt und in Abhängigkeit von den unter funktionellen Gesichtspunkten erreichten Sicherheitsabständen durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird, ist im Paraspinalbereich sowie im Bereich des Rumpfes häufig nicht möglich. Gelingt eine mikroskopisch komplette Resektion nicht, werden bei einer postoperativen Radiotherapie Dosen von über 64 Gy empfohlen (Zagars u. Ballo 2003). Die Ergebnisse nach konventioneller Strahlentherapie sind, bedingt durch die Dosislimitationen durch benachbarte strahlensensible Strukturen, schlecht. Die Erfahrungen mit Protonen sind noch sehr begrenzt.

In einer aktuelleren Phase II Studie wurden 29 Patienten mit spinalen Chordomen, 14 Patienten mit Chondrosarkomen und 7 Patienten mit anderen spinalen Tumoren postoperativ mit einer kombinierten Photonen- und Protonentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 70,2 GyE bei mikroskopischen Tumorresten und 77,4 GyE bei makroskopischen Tumoren bestrahlt. Die lokale Kontrollrate lag nach 5 Jahren bei 78 %, das Gesamtüberleben bei 87 % (DeLaney et al. 2009).

Am PSI wurden 13 Patienten mit inkomplett resezierten oder rezidivierten Weichteilsarkomen in kritischen Lokalisationen mit gescannten Protonen behandelt. Die mediane Gesamtdosis betrug 69,4 GyE in konventioneller Fraktionierung. Die Lokalkontrollrate lag nach 4 Jahren bei 74,1 % (Weber et al. 2007).

Da es sich bei Weichteilsarkomen häufig um relativ gut differenzierte, langsam wachsende Tumoren handelt, erscheint eine Hoch-LET-Bestrahlung sinnvoll. Prospektiv randomisierte Studien, die eine Hoch-LET-Strahlentherapie mit einer konventionellen Photonentherapie vergleichen, fehlen. In mehreren prospektiven und retrospektiven Studien zur Neutronentherapie konnten jedoch insbesondere bei Patienten mit inoperablen und inkomplett resezierten Weichteilsarkomen mit einer lokalen Kontrollrate von 41–56 % sehr gute Resultate erzielt werden, die einer Photonentherapie überlegen scheinen (Schwarz et al. 1998; Schoenekaes et al. 1999; Schwartz et al. 2001).

Tipp

Patienten mit inkomplett resezierten G1- und G2-Tumoren scheinen am meisten von einer Neutronentherapie zu profitieren.

Cave

Ein wesentlicher Nachteil der Neutronentherapie ist die relativ hohe Rate an schweren Grad-3- und Grad-4- Spätkomplikationen, die in den meisten Serien 10–15 % beträgt.

Die Kohlenstoffionentherapie stellt hier eine vielversprechende Alternative da, da sich Kohlenstoffionen präziser auf das Zielvolumen fokussieren lassen.

Ergebnisse einer klinischen Phase-I/II-Studie zur Kohlenstoffionentherapie bei 57 Patienten mit Weichteil- und Knochensarkomen liegen aus Chiba vor. Es wurden in dieser Studie überwiegend pelvine und paraspinale Tumoren mit Dosen zwischen 52,8 und 73,6 GyE in 16 Fraktionen behandelt. Die lokale Kontrollrate lag bei 73 % nach 3 Jahren (Kamada et al. 2002). Allerdings handelt es sich bei dem untersuchten Kollektiv um eine sehr inhomogene Patientengruppe. So wurden auch Patienten mit gut differenzierten Chondrosarkomen eingeschlossen, die eine deutlich bessere Prognose haben. Kamada et al. konnten eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Lokalkontrolle nachweisen. Mit 45 % nach 3 Jahren konnte für eine Subgruppe von 15 Patienten mit nichtresektablen Osteosarkomen eine sehr hohe Rate für das Gesamtüberleben erzielt werden, 11 der 15 Patienten konnten lokal kontrolliert werden (Kamada et al. 2002).

In einer weiteren Studie konnte bei 30 Patienten mit inoperablen sakralen Chordomen mit einer alleinigen Kohlenstoffionentherapie eine lokale Kontrollrate von 96 % nach 5 Jahren erzielt werden. Die Dosierung betrug 52,8–73,6 GyE in 16 Fraktionen innerhalb von 4 Wochen. Zwei Patienten entwickelten schwere Haut- bzw.

Weichteilreaktionen, die einer operativen Intervention mit Hauttransplantation bedurften. Bei den übrigen 28 Patienten wurden keine schweren radiogenen Reaktionen beobachtet (Imai et al. 2004). Aktualisierte Ergebnisse wurden 2009 von Imai et al. veröffentlicht. In die Auswertung wurden 95 Patienten eingeschlossen. Die Lokalkontrollrate betrug 88 % nach 5 Jahren (Imai et al. 2009).

Bei 24 Patienten mit inoperablen retroperitonealen Sarkomen konnte mit einer Dosis von 52,8–73,6 GyE eine lokale Kontrollrate von 69 % nach 5 Jahren erzielt werden, es wurden keine höhergradigen Toxizitäten gesehen (Serizawa et al. 2009).

10.3.12 Adenokarzinome der Prostata

Konventionelle Radiotherapie

Aktuelle Studien zeigen, dass die Lokalkontrolle und das biochemische rezidivfreie Überleben durch eine Dosiseskalation auf über 76 Gy bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko verbessert werden können. Insbesondere Patienten mit einem Gleason Score 7 oder einem T-Stadium T2b profitieren von einer Dosiseskalation. Die Raten für das krankheitsfreie Überleben liegen nach 5 Jahren bei 51 % nach einer Radiotherapie mit Dosen bis 76 Gy und bei 82 % nach Dosen über 76 Gy (Hanks et al. 2000).

Bei Patienten der intermediären Risikogruppe, die mit einer Konformationsstrahlentherapie mit 78 Gy behandelt wurden, lag die Rate für das krankheitsfreie Überleben in einer randomisierten Phase-III-Studie des M.D. Anderson Cancer Center bei 62 %. Bei einer Dosis von 70 Gy lag sie lediglich bei 43 % (Pollack et al. 2002). Gastrointestinale Spätnebenwirkungen Grad 2 werden nach einer Konformationsstrahlentherapie mit Dosen zwischen 75,6 und 81 Gy bei etwa 10 % der Patienten beobachtet (aktuarische Rate nach 5 Jahren; Zelefsky et al. 1999).

Photonentherapie mit Protonenboost

In einer prospektiven randomisierten Studie verglichen Zietman et al. bei 393 Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen der Stadien T1b bis T2b und PSA kleiner 15 ng/ml die Ergebnisse einer konventionellen Radiotherapie mit 70,2 Gy mit einer hochdosierten kombinierten Photonentherapie mit Protonen-Boost bis zu einer Dosis von 79,2 GyE. Im Gesamtkollektiv war das biochemische rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren mit 91,3 % im Protonenarm versus 78,8 % im Photonenarm signifikant höher. Schwere Spätnebenwirkungen RTOG Grad 3 oder höher traten in beiden Armen mit 1 % bzw. 2 % nur sehr selten auf (Zietman et al. 2005). Nach 10 Jahren lagen die Raten für das biochemische rezidivfreie Überleben für den Hochdosisarm bei 83 % und für den Niedrigdosisarm bei 68 % (Talcott et al. 2010).

Zwischen 1991 und 1997 wurden am LLUMC 1255 Patienten mit Prostatakarzinomen der Stadien T1-3 mit einer Protonentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 74 GyE behandelt. Die Raten für das biochemische rezidivfreie Überleben lagen bei 90 % für Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten unter 4 ng/ml, im Gesamtkollektiv bei 73 %. Rektale Blutungen wurden ebenfalls lediglich bei 1 % der Patienten beobachtet (Slater et al. 2004).

Photonen-IMRT

Bei Anwendung moderner Photonentechniken wie der Photonen-IMRT, die zunehmend zur Dosiseskalation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen eingesetzt wird, kann ebenfalls eine deutliche Reduktion der Toxizität gegenüber einer konventionellen Radiotherapie erzielt werden, da sich bezüglich des Hochdosisbereichs ähnlich gute Dosisverteilungen erreichen lassen wie mit der Protonentherapie (Yeboah u. Sandison 2002). Die biochemischen rezidivfreien Überlebensraten lagen für die IMRT mit 81 Gy nach 8 Jahren bei 89 % für low risk Patienten, bei 78 % für intermediate risk Patienten und 67 % für high risk Patienten. Die Rate für RTOG Grad 3 Toxizität am Rektum betrug 0,1 %, urethrale Strikturen RTOG Grad 3 wurden bei 3 % der Patienten beobachtet (Zelefsky et al. 2006).

Selbst ultrahohe Dosen von bis zu 86,4 Gy wurden mittels IMRT bei Prostatakarzinomen bereits appliziert ohne dass die Rate an schweren Spätkomplikationen über 3 % anstieg (Cahlon et al. 2008).

Inwiefern eine IMPT bei der Behandlung von Prostatakarzinomen vorteilhaft ist und inwiefern sich hier auch klinisch ein Vorteil für die IMPT gegenüber der IMRT ergibt, ist derzeit noch unklar.

Photonen und Neutronen

Für Prostatakarzinomzellen sind relativ niedrige α/β-Werte anzunehmen (Fowler 2001). Hoch-LET-Strahlen bieten hier strahlenbiologische Vorteile.

In einer kleinen randomisierten Studie zur Mixedbeam-Bestrahlung mit Photonen und Neutronen der RTOG (RTOG 77-04) wurde ein Vorteil für die Lokalkontrolle und das Gesamtüberleben für den Mixedbeam-Arm nachgewiesen (Laramore et al. 1993). Allerdings war die Patientenzahl klein.

In einer randomisierten Studie der Neutron Therapy Collaborating Working Group (NTCWG 85-23) war die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren im Neutronenarm zwar signifikant höher, die Überlebensrate blieb jedoch unbeeinflusst. Auch traten signifikant häufiger therapiebedingte Komplikationen auf (Russell et al. 1993).

An modernen Therapieanlagen konnte dagegen keine erhöhte Toxizität nach Neutronentherapie bei Patienten

mit Prostatakarzinomen gefunden werden (Forman u. Porter 1997).

Kohlenstoffionentherapie

Im Rahmen von Dosisfindungsstudien wurden am NIRS in Chiba Dosen von 54–72 GyE verabreicht. Teilweise wurden die pelvinen Lymphknotenstationen in das Bestrahlungsvolumen eingeschlossen. Nachdem bei Dosen über 66 GyE vermehrt schwere therapiebedingte Nebenwirkungen aufgetreten waren, wurde die Gesamtdosis in aktuelleren Studien auf 66 GyE in 20 Fraktionen und die Dosis an der vorderen Rektumwand auf 55 GyE reduziert. Bei Hochrisikopatienten wird zusätzlich regelmäßig eine antihormonelle Therapie eingeleitet.

Erste Ergebnisse bei 96 Patienten mit Tumoren der Stadien T1b–3 sind vielversprechend. Das biochemische rezidivfreie Überleben lag bei 82,5 % nach 5 Jahren für das Gesamtkollektiv. Insbesondere Patienten mit intermediärem und hohem Risiko profitierten von einer Kohlenstoffionentherapie. Das biochemische rezidivfreie Überleben lag bei 81,1 % für Patienten mit T2b–3-Tumoren und Risikofaktoren wie einem Gleason Score ≥ 7 und einem prätherapeutischen PSA von ≥ 20 ng/ml. Spätnebenwirkungen ≥ Grad 2 wurden lediglich bei einem Patienten beobachtet. Sie sind damit nicht häufiger als nach einer modernen Photonentherapie (Akakura et al. 2004).

Einschränkend ist zu bemerken, dass die meisten Patienten adjuvant hormonell behandelt wurden, so dass ein direkter Vergleich mit aktuellen Photonen-IMRT- und Protonenserien derzeit noch nicht möglich ist.

Literatur

Akakura K, Tsujii H, Morita S et al. (2004) Phase I/II clinical trials for carbon ion therapy for prostate cancer. Prostate 15, 61(1):103

Ares C, Hug EB, Lomax AJ et al. (2009) Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base : first long-term report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(4):1111–1118

Avery CM, Moody AB, McKinna FE et al. (2000) Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Int J Oral Maxillofac Surg 29(4):277–279

Batterman JJ, Breur K, Hart GA et al. (1981) Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60-gamma rays. Eur J Cancer 17:539–548

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE et al. (1995) Base of skull and cervical spine chordoma in children treated by highdose irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:577–581

Bert C, Gemmel A, Saito N, Rietzel E (2009) Gated irradiation with scanned particle beams. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(4):1270–1275

Boskos C, Feuvret L, Noel G et al (2009) Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(2):399–406

Breteau N, Wachter T, Kerdraon R et al. (2000) Use of fast neutrons in the treatment of the saliary glands: rationale, review of the literature and experience in Orleans. Cancer Radiother 4(3):181–190

Buchholz TA, Laramore GE, Griffin BR et al. (1992) The role of fast neutron radiation therapy in the management of advanced salivary gland malignant neoplasms. Cancer 69(11):2779–2788

Bush DA et al. (2002) Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. Neurosurgery 50(2):270–275

Bush DA, Slater JD, Bonnet R et al. (1999) Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. Chest 116(5):1313–1319

Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al. (2004) Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest 126(4):1198–1203

Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A et al. (2008) Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(2):330–337

Castro JR, Char DH, Petti PI et al. (1997) 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys39:989–996

Castro JR, Linstadt DE, Bahary JP et al. (1994) Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–1992. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:647–655

Catterall M, Bewley DK (1977) Second report on results of a randomized clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in the treatment of advanced tumous of the head and neck. Br Med J 1:1642

Catton C, O'Sullivan B, Bell R et al. (1996) Chordoma: Longterm follow-up after radical photon irradiation. Radiother Oncol 41:67–72

Char DH, Quivey JM, Castro JR et al. (1993) Helium ions versus ioding 125 brachytherapy in the management of uveal melanomna. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. Ophthal 100(10):1547–1554

Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y et al. (2005) Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : a retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res 11(10):3799–3805

Combs SE, Nikoghosyan A, Jaekel O, et al (2009) Carbon ion radiotherapy for pediatric patients and young adults treated for tumors of the skull base. Cancer 115(6):1348–1355

Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A et al. (2010) Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. Radiother Oncol 95:54–59

Debus J et al. (2000 a) High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. JCO 19(15):3547–3553

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. (2000 b) Stereotactic fractionated radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:591–596

DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX et al. (2009) Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(3):732–739

Desjardins L, Levy C, D'Hermies F et al. (1997) Initial results of proton therapy in chordoidal melanoma at the d'Orsay Center for Proton Therapy. Cancer Radiother 1(3):222–226

Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M et al. (2000) Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(3):551–557

Duncan W, Orr JA, Arnott SJ et al. (1987) Neutron therapy for malignant tumours of the salivary glands. A report of the Edinburgh experience. Radiother Oncol 8(2):97–104

Egger E, Zografos L, Munkel G et al. (1997) Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. Front Radiat Ther Oncol 30:111–122

Elsässer T, Scholz M (2006) Improvement of the local effect model (LEM) – implications of clustered DNA damage. Radiat Prot Dosimetry 122(1-4):475–477.
Fitzek MM et al. (1999) Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. J Neurosurg 1(2):251–260
Ford EC, Mageras GS, Yorke E et al. (2002) Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. Int J Radiat Oncol Biol 52(2):522–531
Forman JD, Porter AT (1997) The experience with neutron irradiation in locally advanced adenocarcinoma of the prostate. Semin Urol Oncol 15:239–243
Fowler J (2001) Is α/β for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(4):1021–1031
Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H et al. (2009) A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(3):831–836
Fuss M et al. (2000) Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(5):1381–1387
Fuss M, Hug EB, Schaefer RA et al. (1999) Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and standard photon technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45(5):1117–1126
Garden AS, Weber RS, Morrison WH et al. (1995) The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(3):619–626
Glanzmann C (1990) Long-term results of postoperative and primary radiotherapy of carcinoma of the salivary glands: importance of dosage and target volume. Strahlenther Onkol 166(3):183–189
Griffin BR, Laramore GE, Russell KJ et al. (1989) Fast neutron radiotherapy for advanced malignant salivary gland tumors. Radiother Oncol 12:105–111
Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G et al. (1999) Stereotactic irradiation of skull base meningiomas with high energy protons. Acta Neurochir (Wien) 141:933–940
Haberer T, Becher W, Schardt D et al. (1993) Magnetic scanning system for heavy ion therapy. Nucl Instr Meth Phys Res 330:296–305
Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, et al. (2008) Proton therapy in pediatric skull base and cervical cancal low-grade bone malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(3):672–675
Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH et al. (2000) Dose escalation for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(4):823–832
Hata M, Tokuuye K, Kagei K et al. (2007) Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(3):786–793
Hof H, Muenter M, Oetzel D, et al. (2007) Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). Cancer 110(1):148–155
Huber PE, Debus J, Latz D et al. (2001) Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? Radiother Oncol 59:161–167
Hug EB, Loredo LN, Slater JD et al. (1999) Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg 91:432–439
Hug EB, Adams J, Fitzek M et al. (2000 a) Fractionated, threedimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47(4):979–984
Hug EB et al. (2000 b) Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose 3D-conformal radiation therapy. J of Neuro-Oncology 48:151–160
Hug EB, Münter MW, Archambeau JO et al. (2002 a) Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. Strahlenther Onkol 178:10–17
Hug EB, Sweeney RS, Nurre PM et al. (2002 b) Proton radiotherapy in the management of pediatric base of skull tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1017–1024
Igaki H, Tokuuye K, Okumura T et al. (2004) Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(4):1120–1126
Imada H, Kato H, Yasuda S, et al. (2010) Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. Radiother Oncol Jun 23, epub ahead of print
Imai R, Kamada T, Tsuji H et al. (2004) Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. Clin Cancer Res 10:5741–5746
Imai R, Kamada T, Tsuji H et al. (2009) Effect of carbon ion radiotherapy for sacral chordoma : results of phase I-II and Phase II clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, in press
Kamada T, Tsujii H, Tsuji H et al. (2002) Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 15, 20(22):4466–4471
Kato H, Tsujii H, Miyamato T et al. (2004) Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(5):1468–1476
Koto M, Miyamato T, Yamamoto N et al. (2004) Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. Radiother Oncol 72(2):147–156
Krämer M, Scholz M (2000) Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose. Phys Med Biol 45:3319–3330
Krüll A, Schwarz R, Engenhart R et al. (1996) European results in neutron therapy of malignant salivary gland tumors. Bull Cancer Radiother 83 (Suppl):125–129
Krüll A, Schwarz R, Brackrock S et al. (1998) Neutron therapy in malignant salivary gland tumors: results at European centers. Recent Results Cancer Res 150:88–99
Laramore GE et al. (1993) Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27(2):235–240
Laramore GE, Krall JM, Thomas FJ et al. (1993) Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer: final report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial. Am J Clin Oncol 16:164–167
Levy RP et al. (1999) Stereotactic radiosurgery. The role of charged particles. Acta Oncologica 38(2):165–169
Lin R, Hug EB, Schaefer RA et al. (2000) Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1219–1226
Louis DN (2007). International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of tumors of the central nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer
Maire JP, Caudry M, Guerin J et al. (1995) Fractionated radiation therapy in the treatment of intracranial meningiomas: local control,

functional efficacy and tolerance in 91 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:315–321
Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C et al. (2001) Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1279–1286
Milosevic MF et al. (1996) Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34(4):817–822
Miralbell R, Bleher A, Guguenin P et al. (1997) Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:523–529
Miyamato T, Yamamoto N, Nishimura H et al. (2003) Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 66(2):127–140
Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N et al. (2007a) Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(3):750–758
Miyamoto T, Baba M, Sugane T et al. (2007b) Carbon ion radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. J Thorac Oncol 2(10):916–926
Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T et al. (2004) Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(2):358–364
Mizoe JE, Tsujii H, Hasegawa A et al. (2007) Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas : combined x-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):390–396
Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, et al. (2009) Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. Skull Base 19(3):219–224
Munzenrider JE, Liebsch NJ (1999) Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 175 (Suppl II):57–63
Munzenrider JE (1999) Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. Strahlenther Onkol 175 (Suppl II):68–73
Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD et al. (1998) Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:387–392
Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H (2006) High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(1):107–111
Noel G, Habrand JL, Jauffret E et al. (2003) Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and pattern of failure. Strahlenther Onkol 179(4):241–248
Noel G, Feuvret L, Ferraud R, et al. (2004) Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. Neurosurgery 55(6):1252–1260
Noel G, Habrand JL, Jauffret E, et al. (2005) Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and protons beams. Acta Oncologica 44:700–708
Noel G, Bollet MA, Calugaru V et al. (2005) Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(5):1412–1422
Oelfke U, Bortfeld T (2001) Inverse planning for photon and proton beams. Med Dosim 26(2):113–124
Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T et al. (2008) Atypical and malignant meningioma : partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(5):1388–1393
Pijls-Johannesma M, Grutters JP, Verhaegen F et al. (2010) Do we have enough evidence to implement particle therapy as standard treatment in lung cancer? A systematic literature review. Oncologist 15(1):93–103
Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5):1097–1105
Pötter R, Prott FJ, Micke O et al. (1999) Results of fast neutron therapy of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Strahlenther Onkol 175 (Suppl II):65–68
Pommier P, Liebsch N, Deschler D et al. (2006) Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 132:1242–1249
Romero J, Cardenes H, la Torre A et al. (1993) Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. Radiother Oncol 29:27–32
Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, et al. (1999) Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. Am J Surg Pathol 23(11):1370–1378.
Russell KJ, Kaplan RJ, Laramore GE et al. (1993) Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:47–54
Sauerwein W et al. (1999) Strahlentherapie intraokulärer Tumoren. Onkologe 5:781–791
Schneider U, Lomax A, Lombriser N (2000) Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. Radiat Res 154:382–388
Schoenekaes KG, Prott FJ, Micke O et al. (1999) Radiotherapy on adult patients with soft tissue sarcoma with neutrons or photons. Anticancer Res 19(3B):2355–2359
Scholz M, Kraft-Weyrather W, Ritter S et al. (1994) Cell cycle delays induced by heavy ion irradiation of synchronous mammalian cells. Int J Radiat Biol 66(1):59–75
Scholz M, Kellerer AM, Kraft-Weyrather W et al. (1997) Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation. Radiat Environ Biophys 36:59–66
Scholz M, Kraft G (1994) Calculation of heavy ion irradiation probabilities based on track structure, x-ray sensitivity and target size. Radiat Prot Dosim 52:29–33
Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, et al. (2007) Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordoms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(2), 449–457
Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, et al. (2007 b) Carbon ion radiotherapy in chondrosarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(1):171–177
Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, et al. (2005) Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. Cancer 104:338–344
Schwartz DL, Einck J, Bellon J et al. (2001) Fast neutron radiotherapy for soft tissue and cartilaginous sarcomas at high risk for local recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(2):449–456
Schwarz R, Krüll A, Lessel A et al. (1998) European Results of neutron therapy in soft tissue sarcomas. Rec Res Cancer Res 150:100–112
Serizawa I, Kagei K, Kamada T et al. (2009) Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(4):1105–1110
Shirato H, Shimizu S, Kunieda T et al. (2000) Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(4):1187–1195
Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT et al. (2004) Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(2):348–352

Slater J, Yonemoto L, Mantik D et al. (2005) Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:494–500

Steinberg GK et al. (1990) Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. N Engl J Med 323(2):96–101

Talcott JA, Rossi C, Shipley WU et at. (2010) Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. JAMA 303(11):1046–1053

Thornton AF, Fitzek MM, Vavares M et al. (1998) Accelerated hyperfractionated proton/photon irradiation for advanced paranasal sinus cancer. Results of a prospective phase I-II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:222

Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T et al. (2007) Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavourably located choroidal melanoma : a phase I/II dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:857–862

Tsujii H, Miyamato T, Mizoe J et al. (2002) Experience of carbon ion radiotherapy at NIRS. In: Kogelnik HD (ed) Progress in Radio-Oncology VII. Monduzzi Editore, Italy, pp 393–405

Vikram B, Strong EW, Shah JP et al. (1984) Radiation therapy in adenoid cystic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10(2):221–223

Weber DC, Rutz HP, Bolsi A et al. (2007) Spot scanning proton therapy in the curative treatment of adult patients with sarcoma: the Paul Scherrer institute experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3):865–871

Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D et al. (2000) Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(5):1363–1370

Wulf J, Hädinger U, Oppitz U et al. (2001) Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. Strahlenther Onkol 177:645–655

Yanagi T, Mizoe J, Hasegawa A et al. (2009) Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:15–20

Yeboah C, Sandison GA (2002) Optimized treatment planning for prostate cancer comparing IMPT, VHEET and 15 MV IMXT. Phys Med Biol 47(13):2247–2261

Zagars GK, Ballo MT (2003) Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(2):473–481

Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z et al. (1999) Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. Cancer 85(11):2460–2468

Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al. (2006) Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 176(4):1415–1419

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD et al (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294(10):1233–1239

Hyperthermie

S. E. Combs

11.1 Prinzip der Hyperthermie – 227

11.2 Physikalische Grundlagen der Hyperthermie – 227
11.2.1 Konduktive Hyperthermietechniken – 227
11.2.2 Elektromagnetische Wärmeerzeugung – 228
11.2.3 Kapazitive Hyperthermiesysteme – 228
11.2.4 Ultraschallhyperthermie – 229

11.3 Strahlenbiologische Grundlagen der Hyperthermie – 229
11.3.1 Unterschiedliche Thermosensibilität – 229
11.3.2 Molekulare Mechanismen – 230
11.3.3 Thermotoleranz – 231

11.4 Physiologische Effekte der Hyperthermie – 231
11.4.1 Effekte – 231
11.4.2 Nutzungsmöglichkeiten – 232

11.5 Definition verschiedener Hyperthermieformen – 233
11.5.1 Lokale Hyperthermie – 233
11.5.2 Regionale Hyperthermie – 235
11.5.3 Teilkörperhyperthermie – 235
11.5.4 Ganzkörperhyperthermie – 235

11.6 Thermometrie – 236
11.6.1 Physiologie und Theorie – 236
11.6.2 Qualitätsstandards und Praxis – 236
11.6.3 Auswertung – 237

11.7 Strahlentherapie und Hyperthermie – 237
11.7.1 Schwerionentherapie und Hyperthermie – 238

11.8 Chemotherapie und Hyperthermie – 238

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_11, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

11.9 Klinischer Einsatz der Hyperthermie – Indikationen und klinische Studien – 239

11.9.1 Mammakarzinome – 240
11.9.2 Rektumkarzinome – 240
11.9.3 Sarkome – 241
11.9.4 Kopf-Hals-Tumoren – 242
11.9.5 Ösophaguskarzinome – 242
11.9.6 Malignes Melanom – 242
11.9.7 Glioblastoma multiforme – 243
11.9.8 Zervixkarzinom – 243

11.10 Ausblick – 244

Literatur – 244

Überblick

Klinische Hyperthermie (Thermotherapie oder Wärmetherapie; griech. hyper: zuviel, mehr und thermos: Wärme) bedeutet invasive oder nichtinvasive technische Energieankopplung durch physikalische Energieträger an den Körper des Patienten.

Durch die Hyperthermie werden Tumoren und ihre Umgebung durch verschiedene technische Ansätze selektiv auf eine definierte supraphysiologische Temperatur von mehr als 40°C (40–44 C) über einen festgelegten Zeitraum gebracht. Hyperthermie wird selten alleine, sondern in Kombination mit Strahlen- bzw. Chemotherapie in multimodalen Konzepten in der onkologischen Therapie eingesetzt. Ziel ist es, diese Therapieformen in ihrer Wirkungsweise zu verstärken.

11.1 Prinzip der Hyperthermie

Die physiologische Körpertemperatur des Menschen ist ein gut regulierter Parameter und wird in einer eng gefassten Spannbreite von 37,0–37,5°C reguliert. Bei dieser Körpertemperatur arbeiten die zellulären und physiologischen Prozesse für den Menschen am effektivsten. In bestimmten Stresssituationen wie z. B. bei Infektionen reagiert der menschliche Körper ganz natürlich mit Fieber, einer Erhöhung der Körpertemperatur, um seine Abwehrmechanismen zu verbessern.

Von Hyperthermie im klassischen Sinne spricht man bis zu maximalen Temperaturen von 44–46 C. Oberhalb dieser Temperaturen kann eine Temperaturerhöhung per se schon einen zytotoxischen Effekt durch Koagulation ausüben. Hierbei spricht man von der Thermoablation, die mit Laser oder Radiofrequenz durchgeführt werden kann und zur kleinvolumigen Gewebszerstörung von Strukturen bis zu 3 cm Durchmesser eingesetzt wird.

Insgesamt jedoch kann auch eine geringere Erhöhung der Temperatur Körperzellen für bestimmte Therapien sensitivieren, insbesondere für die Radiotherapie und die Chemotherapie. Hierbei werden in der Regel keine irreversiblen Gewebeschädigungen erzeugt, sondern zahlreiche temperaturabhängige Wechselwirkungen auf zellulärer, molekularer und physiologischer Ebene ausgenützt, um die gewünschten antitumorösen Effekte zu erzielen.

Für onkologische Therapiekonzepte wird neben der direkten zytotoxischen Wirkung der Hyperthermie (> 42,5 C) der chemo- und strahlensensibilisierende Effekt sowie die direkte immunmodulatorische Wirkung im hyperthermen Gewebe ausgenützt.

11.2 Physikalische Grundlagen der Hyperthermie

Klinische Hyperthermie wird zumeist durch nichtionisierende Strahlenquellen, z. B. durch elektromagnetische Felder oder Ultraschallfelder, erreicht.

Obwohl diese Modalitäten die Energie durch verschiedene physikalische Mechanismen auf das Gewebe übertragen, weisen sie doch grundsätzliche Ähnlichkeiten auf. Alle Modalitäten reagieren empfindlich auf die heterogenen Gewebeeigenschaften, den Blutfluss im Gewebe und die rein praktischen Probleme, die bei der Ankopplung von Energiequellen an Gewebe entstehen. Die Energie, die durch elektromagnetische Felder oder Ultraschall übertragen wird, kann entweder invasiv oder nichtinvasiv appliziert werden.

11.2.1 Konduktive Hyperthermietechniken

Konduktive Hyperthermietechniken sind im Wesentlichen beschränkt auf die interstitielle Hyperthermieapplikation wegen der erforderlichen Nähe von Energiequelle und Gewebe.

In der Hyperthermie wird die Temperaturerhöhung über die Einbringung einer Leistungsdichte erzielt. Beim Durchgang durch Materie kann je nach Frequenz und Material Strahlungsenergie in unterschiedlichem Maße absorbiert und in Wärme umgewandelt werden. Wird die in Wärme umgewandelte Strahlungsenergie auf die Masse des betrachteten Körpers bezogen, so erhält man die spezifische Absorptionsrate SAR, die in Watt pro Kilogramm (W/kg) angegeben wird. Die Temperaturerhöhung pro Zeit ist dabei proportional zur SAR. In die Proportionalitätskonstante gehen die Wärmekapazität und die Dichte des Gewebes mit ein. Der Temperaturanstieg kann zur Bestimmung der Leistungsdichte genutzt werden. Die Temperaturzeitkurve verläuft nur am Anfang linear, danach geht sie in einen Gleichgewichtszustand über, der im Wesentlichen durch die Perfusion vorgegeben wird:

$$\mathrm{T[^{\circ}C]} = \mathrm{kSAR\ [W/kg]/Perfusion\ [ml/100\ g/min]\ mit}\ k \cong 1{,}5. \tag{11.1}$$

Auf die Variabilität der Perfusion wird im Verlauf dieses Kapitels noch hingewiesen. Die notwendigen SAR-Werte für die lokalen Hyperthermieformen sind in der Regel höher als für die regionale Hyperthermie, denn die Exposition kleiner Volumina kann eine höhere Perfusionsänderung zur Folge haben.

11.2.2 Elektromagnetische Wärmeerzeugung

Elektromagnetische Felder erzeugen beim Durchgang durch das Gewebe Wärme.

Die Strahlungsleistung pro Flächeneinheit wird auch als Strahlungsintensität bezeichnet und ist gleich dem vektoriellen Produkt aus elektrischer und magnetischer Feldstärke. Die Einheit der Strahlungsintensität ist Watt pro Quadratmeter (W/m^2). Beim Durchgang durch Materie kann je nach Frequenz und Gewebeeigenschaften die Strahlungsenergie der elektromagnetischen Welle in unterschiedlichem Maße absorbiert und in Wärme umgewandelt werden. Der Begriff Eindringtiefe kennzeichnet jene Weglänge in der Materie, nach der die Leistungsdichte auf etwa 37 % ihres Ausgangswertes (entsprechend 1/e) abgenommen hat.

Bezogen auf die Masse des Körpers kann die spezifische Absorptionsrate SAR in Watt pro Kilogramm (W/kg) berechnet werden.

Für eine definierte elektromagnetische Feldstärke ist die Energie, die im Gewebe deponiert wird, abhängig von der Leitfähigkeit dieses Gewebes, wobei dieser Wert sich in den verschiedenen Gewebetypen um den Faktor 50 unterscheiden kann. Die spezifische Absorptionsrate (SAR) ergibt sich also nach der Formel:

$$\mathrm{SAR}\,[\mathrm{W/kg}] = (\sigma/2\rho)^* E^2 \qquad (11.2)$$

(E: Betrag der elektrischen Feldstärke in V/m, σ: Leitfähigkeit in S/m, ρ: Dichte in kg/m^3). Dabei werden als Kenngrößen eines Lokalapplikators die Eindringtiefe und die effektive Feldgröße definiert.

In allen Gewebetypen jedoch steigt die Konduktivität mit der Frequenz des elektromagnetischen Feldes. Daraus folgt, dass die Eindringtiefe einer ebenen Welle mit der Wellenlänge oder mit fallenden Frequenzen zunimmt. Sie liegt für 100 MHz bei ungefähr 3–4 cm (50 % der Leistungsdichte). Diese Zusammenhänge gelten aber nur für eine ebene Welle, was bedeutet, dass die Applikatorabmessungen mindestens in der Größe der Wellenlänge der abgestrahlten Wellen liegen. Bei Applikatormessungen um 10–20 cm sind daher Frequenzen < 150 MHz nicht sinnvoll. Aus praktischen Gründen werden Applikatoren häufig mit 434 MHz betrieben, da diese eine zugelassene ISM-Frequenz ist (d. h. ohne Abschirmkabine in Industrie, Wissenschaft bzw. Science und Medizin nutzbar).

Die Fähigkeit, die Energiedeposition exakt zu lokalisieren, hängt jedoch von der Wellenlänge ab. Je größer die Wellenlänge, desto größer ist das Areal, in dem Wärme erzeugt wird. Daraus ergibt sich eine fundamentale Einschränkung der nichtinvasiven Hyperthermie mit elektromagnetischen Feldern:

Cave

Mit dieser Technik ist es nur eingeschränkt möglich, gezielte Wärmeapplikation in Tiefen von mehr als 2–5 cm zu erzielen.

Die Penetration in größere Tiefen hätte eine sehr große Wärmedeposition im gesunden Gewebe zur Folge. Es gibt eine Reihe elektromagnetischer Hyperthermiegeräte, die für die externe Applikation von Wärme entwickelt wurden. Generell kann man diese in 2 Kategorien unterteilen:

- Oberflächliche Applikatoren mit einer effektiven Gewebepenetration von 2–5 cm und
- Geräte für die Tiefenhyperthermie mit einer Eindringtiefe von > 5 cm.

Die Geräte für die Oberflächenhyperthermie arbeiten mit Applikatoren oder Antennen im Mikrowellenbereich, typischerweise bei 433, 915 oder 2450 MHz (Dewhirst 1988).

Um in der Tiefe und in einem großen Tumorvolumen Leistung deponieren zu können, muss die Möglichkeit der Interferenz von vielen abstrahlenden Antennen ausgenutzt werden. In einem homogenen Medium können bei normalen Querschnittsabmessungen und Leitfähigkeiten auf diese Weise homogene Verteilungen erreicht werden. In einem Frequenzbereich von 100 MHz entsteht dabei eine Konkurrenz von Steuerbarkeit und Eindringtiefe.

Am Patienten werden in der Regel unter der Einbeziehung von Anatomie und deren Inhomogenitäten durch Knochen und Fett höhere Frequenzen vorgezogen. Durch geeignete Ansteuerung der Antennen in Phase und Amplitude können dann Überhöhungen der SAR (Leistungsdichte) an Grenzflächen, die sog. »hot spots«, vermieden und trotzdem ausreichende Leistungsdichten in der Tiefe erreicht werden.

Cave

Zielstrukturen im unmittelbaren Abschirmbereich knöcherner Strukturen wie in der Präsakralregion beim Rektumkarzinom sind schwieriger zu erreichen als zentral gelegene Bezirke wie das Zervix- oder Prostatakarzinom.

Als Standardreferenz in der klinischen Praxis werden 100 MHz eingesetzt, wobei zur Ermittlung optimierter Einstellungen verschiedene Planungssysteme verwendet werden (Seebass et al. 2001).

11.2.3 Kapazitive Hyperthermiesysteme

Kapazitive Hyperthermiesysteme wurden v. a. von japanischen Arbeitsgruppen als Technik für die Tiefenhyperthermie eingesetzt.

Diese Systeme sind in einem homogenen Gewebe vergleichbar mit den Multiantennenapplikatoren, jedoch verhindern Inhomogenitäten wie z. B. eine Fettschicht von 1 cm adäquate Energieeinbringungen in tiefer gelegene Areale. Für Hyperthermieanwendungen im Oberbauch können mit kapazitiven Systemen jedoch gute Ergebnisse erzielt werden, da die Anatomie eher einem elektrisch homogenen Gewebe entspricht (Maehara et al. 1992).

11.2.4 Ultraschallhyperthermie

Die Ultraschallhyperthermie fällt unter die thermoablativen Verfahren, wobei mit hochfokussierten Ultraschallwellen (HIFU: »highly focussed ultrasound«) auf kleinem Raum deutlich höhere Energieeinträge erfolgen.

Diese können in Volumina von einigen ml bis max. 30 ml Temperaturen von über 50°C (– 90°C) erzeugen, die für eine Tumorvernichtung alleine ausreichen und demzufolge nicht zwingend einer weiteren Therapie bedürfen (Huber et al. 2001; Gilliams 2003).

Der fokussierte Ultraschall ermöglicht eine gezielte, nichtinvasive thermische Ablation aller ultraschallzugänglicher Gewebe von außerhalb des Körpers durch die intakte Haut, wobei im Gewebe durch die kurzzeitige (1–10 s) und kleinvolumige Erhitzung auf Temperaturen zwischen 60°C und 85°C eine sofortige Proteinkoagulation und eine irreversible Nekrotisierung des Gewebes entstehen (Hill u. Ter Haar 1995; Hynynen et al. 1993; Hynynen et al. 2001; Madersbacher et al. 1995; Ter Haar 1995; McDannold et al. 1999).

Tipp

Eine dichte, lückenlose Aneinanderreihung kleiner Einzelfoci kann es ermöglichen, auch größere Gewebsareale zuverlässig zu zerstören.

Das umliegende Gewebe kann dabei durch die scharfen Temperaturgradienten gut geschont werden.

Die Grenze zum gesunden Gewebe macht weniger als 10 Zellschichten aus und ist daher mit einer chirurgischen Schnittmethode direkt vergleichbar (Huber et al. 2001). Ultraschallapplikatoren wurden bisher hauptsächlich für ablative Methoden wie z. B. bei Mammatumoren eingesetzt (Huber et al. 2001; Hynynen et al. 2001).

Eine sichere Gewebeausschaltung erfolgt ab etwa 4 h bei 43°C, 2 h bei 44°C, 1 h bei 45°C, 30 min bei 46°C, 15 min bei 47°C, sodass oberhalb 50°C demnach in wenigen Minuten eine Tumorkontrolle erzielt werden kann.

Cave

Obgleich sich die Ultraschallwellen gut fokussieren lassen, gibt es größere Probleme in tieferen Körperregionen, in denen der Ultraschall Knochen und Luft passieren muss.

Hierbei treten Phänomene der Absorption und Kavitation im Gewebe auf, die eine klinische Anwendung einschränken.

Ähnlich der Ultraschallhyperthermie ist auch die kürzlich entwickelte magnetische Flüssigkeitshyperthermie, bei der implantierte Nanoteilchen für den Aufheizprozess genutzt werden (Jordan et al. 2001).

11.3 Strahlenbiologische Grundlagen der Hyperthermie

11.3.1 Unterschiedliche Thermosensibilität

Eine Temperaturerhöhung > 42,5°C führt zu einem zytotoxischen Effekt, der abhängig von der jeweiligen Temperatur und der Einwirkdauer einem Dosis-Wirkungs-Prinzip folgt.

Dies konnte an verschiedenen Zelllinien nachgewiesen werden (Bauer u. Henle 1979). Unterhalb dieses Temperaturbereichs behandelte Zellen verhalten sich gegenüber einer kontinuierlichen Temperatureinwirkung thermoresistent. Dieses zellphysiologische Phänomen ist reversibel und klingt 24–48 h nach der Hyperthermieanwendung wieder ab.

Humane Zelllinien haben eine unterschiedliche Hitzeempfindlichkeit. Grundsätzlich jedoch sind für die unterschiedliche Thermosensibilität nicht nur der Zelltyp, sondern auch der Temperaturbereich und die Dauer der Einwirkung ausschlaggebend (Armour et al. 1993; Hahn et al. 1989).

Tipp

Arrhenius konnte 1889 nachweisen, dass die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeit der Zuckerhydrolyse in Gegenwart verschiedener Aminosäuren einer logarithmischen Funktion folgt (Arrhenius 1889). Die physiologische Relevanz dieser Beobachtung zeigt sich u. a. darin, dass der Zellmetabolismus mit ansteigender Temperatur bis zu einem bestimmten Punkt beschleunigt wird, an dem ein Hitzeschaden entsteht (Streffer 1985). Dieser zytotoxische Wärmeeffekt ist durch eine Schwellenenergie in der Arrhenius-Formel gekennzeichnet.

In der klinischen Hyperthermie kann dieses Konzept von Arrhenius verwendet werden, um die Rate des Zelltods in Abhängigkeit von verschiedenen Temperaturen zu beschreiben.

Dazu werden die Zellüberlebenskurven als Funktion der Temperatur in einer Grafik aufgetragen (Roizin-Towle u. Pirro 1991). Die Überlebenskurven sind in Abhängigkeit von einem Temperatur-Zeit-Produkt von Zelltyp zu Zelltyp sehr variabel und werden durch eine Reihe weiterer Faktoren wie z. B. die Zellumgebung beeinflusst. Die Thermosensitivität ist eine für die jeweilige Zellart und Umgebung charakteristische Eigenschaft. Eine vorübergehende Abnahme der Temperaturempfindlichkeit ist jedoch bei den meisten Zellen nach einem sog. Hitzeschock nachzuweisen (Thermoresistenz durch Bildung von Hitzeschockproteinen). Dieser Effekt klingt jedoch nach 48 bis 72 h wieder ab.

Sapareto und Dewey nutzen diese Erkenntnis, um die thermischen Daten für Hyperthermieanwendungen zu normalisieren (Raaphorst et al. 1994), da bei Hyperthermieanwendungen in jedem Patienten und in jedem individuellen Tumor unterschiedliche Zeit-Temperatur-Zusammenhänge entstehen und es kaum möglich ist, konstante Temperaturen in den Zielgeweben zu erreichen. Die kumulativen Behandlungsminuten bei 43°C (»cumulative equivalent minutes at 43°C«: CEM 43°C) können berechnet werden nach der Formel:

$$\text{CEM } 43\ ^\circ\text{C} = t\,R^{(43-T)} \tag{11.3}$$

Dabei ist t die Behandlungszeit, T die mittlere Temperatur während der Behandlungszeit und R eine Konstante (> 43°C $R=0{,}5$; < 43°C $R=0{,}25$).

Dieses **thermische Isoeffektdosiskonzept** (TID) ermöglicht es, mit Hilfe der in vitro beobachteten Abtötungsraten der Zellen bei unterschiedlichen Temperaturen sog. **thermische Äquivalenzdosen** zu berechnen (Dewey 1994; Oleson et al. 1993). Dieses System ist in klinischen Studien weit verbreitet, um die Wirksamkeit der Wärmeanwendung zu berechnen.

In vivo ist die Thermoempfindlichkeit der Zellen in hohem Maße von externen Milieufaktoren wie pH-Wert, Sauerstoff- und Nährstoffversorgung abhängig (Vaupel u. Kelleher 1995). So weisen Zellen bei niedrigem pH-Wert eine größere Empfindlichkeit gegenüber einer Wärmebehandlung auf (Wahl et al. 1997; Song et al. 1994; Mueller-Klieser et al. 1996; Leeper et al. 1994; Gerweck 1977; Gerweck et al. 1982; Engin et al. 1994). Gleiches gilt für hypoxisches Gewebe und Zellen mit Nährstoffverarmung. Da sich solche Milieufaktoren bei soliden Tumoren in Abhängigkeit von ihrer Größe, Durchblutung und der Wachstumsgeschwindigkeit ändern, verhält sich das Tumorgewebe hinsichtlich der Effektivität der Hyperthermie heterogen.

Tipp

Besonders thermoempfindlich sind die radio- bzw. chemoresistenten Tumorareale, die während der Hyperthermiebehandlung vermindert perfundiert und hypoxisch bleiben.

In diesen Tumorbereichen werden aufgrund der schlechteren Durchblutung auch höhere Temperaturen erreicht.

Typischerweise kommt es unter Hyperthermie in Teilbereichen auch zu einer Perfusionssteigerung, allerdings in geringerem Maße als im umgebenden Normalgewebe. Bei regionaler Perfusionssteigerung entsteht durch eine höhere Anflutung von Zytostatika oder durch eine verstärke Reoxygenierung des Tumors zusätzlich ein positiver Effekt für die jeweilige Kombinationstherapie.

11.3.2 Molekulare Mechanismen

Die molekularen Mechanismen, die in der Zelle während einer Temperaturerhöhung zu einer thermischen Stressantwort führen, sind z. T. bekannt (Streffer 1995).

Die Hyperthermie führt schon bei einer Temperatur >41°C v. a. zu Proteindenaturierungen in den unterschiedlichen Zellkompartimenten (Raaphorst 1990). Entscheidende Hinweise hierfür wurden von Arrhenius gefunden, der die Zelltodrate in Abhängigkeit von verschiedenen Temperaturen analysierte (Dewey et al. 1977). Ein weiterer Hinweis auf die entscheidende Rolle von Proteinen als wesentlichem Target sind »heat shock proteins« (HSP). Die meisten Mitglieder der HSP-Familie sind molekulare Chaperone, die eine Rolle bei der Proteinfaltung, im Proteintransport und dem Zusammenbau von Multiproteinkomplexen spielen (Morimoto et al. 1996; Kampinga u. Dikomey 2001). Des Weiteren sind sie bekannt als Mediatoren der **Thermotoleranz** (Li et al. 1995).

Unter Hyperthermiebedingungen wird die Proteinsynthese herunterreguliert, während die Synthese der HSP hochreguliert wird (Hendrick u. Hartl 1993; Morano u. Thiele 1999). Das Auftreten denaturierter Proteine und deren Aggregation im Zellkern wird als Triggersignal für die HSP-Induktion durch Aktivierung von Hitzeschockfaktoren gesehen (Morimoto et al. 1992).

Warum die HSP selbst während eines zellulären Stresszustandes weiterhin translatiert werden, ist nicht geklärt.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben herausgefunden, dass die Expression verschiedener HSP in Tumorgeweben mit einer spezifischen T-Zell-Antwort korreliert (Wells u. Malkovsky 2000). Der Nachweis einer hitzeinduzierten Synthesesteigerung und Oberflächenexpression von HSP-70 auf Tumorzellen sowie Immunogenitätsänderungen

hyperthermierter Zielzellen stehen im Einklang mit dem Konzept einer Modulation der Antigenpräsentation (Multhoff et al. 1997; Tamura et al. 1997; Multhoff et al. 1995; Srivastava u. Amato 2001).

Entstehende Konformationsänderungen haben einen Einfluss auf die Stabilität, Fluidität und die Transporteigenschaften von zellulären Membransystemen wie Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum; diese führen zu Beeinträchtigungen des Zytoskeletts und des Spindelapparates. Der intrazelluläre Mechanismus hängt jedoch auch entscheidend von der Kombinationssequenz von Radiotherapie und Hyperthermie ab. Nach einem Strahleninsult greift die Erwärmung inhibierend in den Reparaturprozess der DNA ein, sodass eine höhere Rate an DNA-Doppelstrangbrüchen entsteht. Findet die Hyperthermie jedoch vor einer Strahlenapplikation statt, scheinen Veränderungen der tertiären oder quartären Chromatinstruktur für die verminderte Reparatur ausschlaggebend zu sein.

Der strahlensensibilisierende Effekt der Hyperthermie kann in allen Zellzyklusphasen beobachtet werden. Während der verschiedenen Phasen des Zellzyklus jedoch weisen Zellen eine unterschiedliche Thermosensibilität auf:

Tipp

Mitose und S-Phase sind gegenüber Hitze am empfindlichsten.

Neben der direkten zytotoxischen Wirkung mit nachfolgender Nekrose ist auch die Induktion von Apoptose (programmierter Zelltod) für den hyperthermiebedingten Zelluntergang verantwortlich (Sakaguchi et al. 1995), der durch Temperaturerhöhung gefördert bzw. dessen Hemmung unterbrochen werden kann (Shchepotin et al. 1994).

11.3.3 Thermotoleranz

Als Thermotoleranz wird die vorübergehende Anpassung von überlebenden Zellen an erhöhte Temperaturen bezeichnet, was zu einer gesteigerten Resistenz gegenüber Hitzestress führt.

Thermotoleranz kann sich entweder während oder nach einer Wärmeapplikation bilden und kann über mehrere Tage anhalten.

Tipp

Je höher der Hitzeschock auf die Zellen ist, desto länger dauert die Thermotoleranz der überlebenden Zellen an.

Diesen Effekt wiesen Burgman, Nussensweig und Li nach (Burgman et al. 1995).

Der Effekt der Thermotoleranz hat einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Studien zum Effekt der Hyperthermie gehabt und dazu geführt, dass in den meisten Studien mindestens 48 h zwischen den einzelnen Hyperthermiefraktionen liegen, um Wärmetherapie in der Phase der Thermotoleranz zu vermeiden. Dieses Behandlungsschema lässt es jedoch nicht zu, die maximale Interaktion von Hyperthermie und Strahlentherapie auszunützen, da hierfür eine tägliche Hyperthermieapplikation begleitend zur Radiotherapie notwendig wäre. Um dies zu umgehen, wurden in frühen Studien sehr hohe Einzeldosen in der Radiotherapie von bis zu 4 Gy in einer wöchentlichen Fraktionierung von 2–3 pro Woche eingesetzt, um mit jeder Radiotherapiefraktion eine Hyperthermieapplikation durchführen zu können (Overgaard et al. 1996; Vernon et al. 1996; Perez et al. 1989). Diese Fraktionierungsschemata wurden im Bezug auf Normalgewebstoleranz und Limitierung der möglichen Gesamtdosis stark kritisiert. In den letzten Jahren hat man sich daher mehr auf die Radiosensibilisierung durch Wärme konzentriert und den zytotoxischen Effekt der Hyperthermie und die Thermotoleranz in den Hintergrund gestellt (Armour et al. 1991).

Die Wechselwirkungen der Hyperthermie mit immunologischen Prozessen ist derzeit im Fokus wissenschaftlicher Studien. Schon früh wurden Verstärkungen von Antikörper- und T-Zell-abhängigen Immunantworten durch Temperaturerhöhung beobachtet. Die durch Hitzeschockproteine induzierte antitumorale Immunantwort wird bislang als tumorindividuell beschrieben, weil in murinen Tumormodellen eine protektive Immunantwort nur gegen den Tumor, aus dem die HSP-Peptidkomplexe isoliert wurden, erreicht wurde. Der Nachweis der MHC-Klasse-I-restringierten Cross-Präsentation und T-Zell-Stimulation für ein »shared« Tumorantigen eröffnet die neue Perspektive, HSP-70-Isolate aus humanen Zelllinien mit einem definierten Antigenspektrum herzustellen. Als patientenübergreifende allogene Vakzine könnte die Anwendung für Patienten, deren Tumoren ein vergleichbares Antigenspektrum aufweisen, eine therapeutische Bedeutung gewinnen (Srivastava u. Amato 2001; Milani et al. 2002).

11.4 Physiologische Effekte der Hyperthermie

11.4.1 Effekte

Die Durchblutung und der Stoffwechsel des Tumorgewebes haben einen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität der Hyperthermie.

Tab. 11.1 Strahlenbiologische, physiologische und immunologische Effekte der Hyperthermie

Strahlenbiologische Effekte	Physiologische Effekte	Immunologische Effekte
Zytotoxizität	Perfusionserhöhung, Reoxygenierung	Antigenpräsentation, Modulation von Tumorzellepitopen
Sensibilisierung, Reduktion von Radioresistenz und Chemoresistenz	Perfusionserniedrigung, vaskulärer Zusammenbruch	Aktivierung von Lymphozyten (natürliche Killerzellen, dendritische Zellen)
Steigerung der Apoptose		Lymphozytenrekrutierung
Veränderung der Genexpression		Zytokinausschüttung

Auf der anderen Seite können die physiologischen Auswirkungen der Hyperthermie die Wirksamkeit begleitender onkologischer Therapien beeinflussen. Beispielsweise führt die Hyperthermie zu einer Zunahme des Blutflusses, was eine Veränderung der Tumoroxygenierung nach sich ziehen kann und somit den Effekt der Strahlentherapie modifizieren könnte. Des Weiteren können Veränderungen in Perfusion und Permeabilität die Verfügbarkeit von pharmakologischen Substanzen modifizieren. Aus einer Reihe von Untersuchungen ist bekannt, dass Tumoren mit einem azidotischen Extrazellularraum empfindlicher gegenüber Schädigung durch Hyperthermie sind als Gewebe mit einem normalen physiologischen pH-Wert (Engin et al. 1994).

Im Folgenden soll der Zusammenhang zwischen der Hyperthermie und der Physiologie des Tumorgewebes beschrieben werden (Tab. 11.1).

Bei Hyperthermiepatienten wurde durch die klinisch erreichten Temperaturerhöhungen von 40–42°C nicht nur im Normalgewebe, sondern auch in den Tumoren eine Erhöhung der Perfusion um 50–100 % des basalen Wertes nachgewiesen, die über mehrere Stunden anhalten kann (Roemer et al. 1985). Dieses Phänomen konnte auch in mehreren tierexperimentellen Studien beobachtet werden (Shakil et al. 1999). Die Temperaturschwelle für diese Perfusionsveränderungen liegt in der Haut bei 41,0–41,5°C (Dewhirst 1986).

Des Weiteren treten Veränderungen in der Gefäßpermeabilität auf, die zur Ödembildung im erwärmten Gewebe führen können, aber auch vaskuläre Stase oder Blutungen. Insgesamt jedoch reagiert gesundes Gewebe wesentlich empfindlicher auf Wärme als Tumorgewebe. Der Mechanismus der vaskulären Stase ist bisher noch nicht vollends aufgeklärt, möglicherweise können jedoch arteriovenöse Shuntbildung, Thrombenbildung oder Leukozytenaggregation den Blutfluss zum Erliegen bringen (Reinhold 1988). Blutungen im hyperthermen Gewebe können durch vergrößerte Gapformationen zwischen Endothelzellen oder durch Verlust der Endothelzellintegrität auf der Basalmembran verursacht werden.

11.4.2 Nutzungsmöglichkeiten

Die physiologischen Effekte der Hyperthermie können auf verschiedene Weise in der onkologischen Therapie ausgenutzt werden:

Beispielsweise findet unter Normothermie eine geringe Extravasation von Albumin statt; unter hyperthermen Bedingungen kann dieser Effekt um bis zu 25 % gesteigert werden. Liposome sind spezielle Carrier, in denen Therapeutika in hohen Konzentrationen verpackt und an ihren Zielort transportiert werden können. Unter Normalbedingungen treten Liposome mit einem Durchmesser von 100 nm nicht aus Gefäßen aus. Unter Hyperthermie ist ihre Extravasation jedoch vergleichbar mit der von Albumin. In geringerem Maße kann auch die Extravasation von größeren Liposomen (200 nm, 400 nm) durch Wärmeapplikation gesteigert werden (Kong et al. 2000).

Cave

Eine weitere Temperatursteigerung über 42°C führt zu keiner weiteren Steigerung der Liposomenextravasation, sondern zum Erliegen des Blutflusses und zu Blutungen.

Hypertherme Erwärmungen könnten somit zu einem gesteigerten Transport von Chemotherapeutika an ihr Zielgewebe führen.

Obwohl die Veränderungen der Perfusion unter Hyperthermie im Tumorgewebe vergleichsweise gering sind, haben mehrere Ansätze versucht, diesen Effekt für Chemotherapieapplikationen auszunutzen.

Bei einer Reihe kleinerer chemotherapeutischer Moleküle konnte durch Wärmetherapie eine gesteigerte Aufnahme in die Zellen nachgewiesen werden (Dahl 1995). Für kleinere chemotherapeutische Substanzen ist der Konzentrationsgradient an der Gefäßwand der maßgebliche Mechanismus für die Diffusion, die ihrerseits durch Temperatur kaum modifiziert werden kann. Größere Moleküle > 1000 Dalton jedoch werden in erster Linie durch Konvektion über Membranen hinweg transportiert; die treibende Kraft hierfür ist der Druckgradient über die

Membran. Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass Hyperthermie den transvaskulären Transport von großen Molekülen wie z. B. monoklonalen Antikörpern oder polymeren Peptiden als Träger therapeutischer Substanzen beschleunigen kann (Meyer et al. 2001; Hauck et al. 1995).

Extensive Grundlagenforschung konnte zeigen, dass der Einfluss von Wärme auf den Energiemetabolismus einen größeren Effekt auf aerobe Stoffwechselvorgänge als auf anaerobe Stoffwechselvorgänge hat (Streffer 1985).

Umfangreiche tierexperimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass Hyperthermieanwendungen die Tumoroxygenierung verbessern (Vujaskovic et al. 2000; Brizel et al. 1996). In Patientenstudien zur Hyperthermie von Weichteilsarkomen jedoch zeigte sich, dass eine eingeschränkte Reoxygenierung nach Hyperthermieanwendungen zu geringeren Remissionsraten zum Zeitpunkt der chirurgischen Resektion führte (Brizel et al. 1996).

Tipp

Durch klinisch erreichte Temperaturerhöhungen von 40–42°C konnte bei Hyperthermiepatienten in Tumoren eine Perfusionserhöhung von 50–100 % des basalen Wertes erreicht werden. Diese kann über mehrere Stunden anhalten.

Ähnliche Phänomene wurden auch in Tierversuchen mit moderater Hyperthermieanwendung beobachtet (Shakil et al. 1999).

Es ist denkbar, dass auf diese Weise in den Tumoren eine Erhöhung des pO_2 erfolgt, was eine Radiosensibilisierung speziell hypoxischer Areale zur Folge hätte. Interessanterweise erfolgte die überzeugendste randomisierte Studie für die regionale Hyperthermie bei Zervixkarzinomen, für die der pO_2 als prognostischer Indikator nachgewiesen wurde (Nockel et al. 1993).

Tipp

Die nachgewiesene Veränderung der Perfusion unter und nach moderater Hyperthermie mit möglicher verbesserter Oxygenierung würde einen Einsatz der Hyperthermie direkt vor einer Bestrahlung favorisieren.

Die günstigste Sequenz von Radiotherapie und Hyperthermie ist bisher noch nicht festgelegt.

Dabei sind Empfehlungen sicherlich abhängig von den erreichbaren Temperaturen. Oberhalb einer kritischen Temperatur kann es zu einer Perfusionserniedrigung in Tumoren kommen, bis hin zum vaskulären Zusammenbruch. Ein vaskulärer Stopp kann auch in schon minderperfundierten Tumorarealen, den Nekrosen, gefunden werden. Dieses Phänomen wird mit modernen Techniken allerdings kaum beobachtet.

Cave

Entstehen minderperfundierte Areale im Tumor, wird eine Radiatio nach Hyperthermie nicht präferiert.

Eine optimale, differenzierte Möglichkeit, diese Phänomene zu evaluieren, wird durch den zunehmenden Einsatz des nichtinvasiven MR-Monitorings während der Hyperthermie entstehen, da somit die Perfusion in ihrer räumlichen Verteilung dargestellt werden kann.

11.5 Definition verschiedener Hyperthermieformen

Je nach der Größe des zu therapierenden Volumens und der eingesetzten Technik können verschiedene Hyperthermieformen und -techniken unterschieden werden (Tab. 11.2 und Tab. 11.3).

Obwohl in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Hyperthermieformen entwickelt und etabliert wurden, gibt es keine universell einsetzbare Technik, mit der unterschiedliche Tumoren einfach und reproduzierbar durch Erhitzung auf definierte Temperaturen therapiert werden können.

Grundsätzlich muss zwischen invasiven und nichtinvasiven Hyperthermieformen unterschieden werden (Hand 1990). Nichtinvasive Hyperthermieverfahren applizieren die Energie mittels Bolus durch die Hautoberfläche, während invasive Techniken die Wärme unmittelbar im Gewebe durch speziell eingebrachte Applikatoren erzeugen. Die Energiedeposition kann dabei intrakavitär in vorgeformten Körperhöhlen oder direkt interstitiell im Gewebe erfolgen. Häufig verwendete Hyperthermietechniken sind die Radiofrequenzhyperthermie mit resistiv oder kapazitiv angekoppelten Elektroden und die Mikrowellenhyperthermie mit radiativ wirksamen koaxialen Antennen. Als neuere Methoden zur Verfügung stehen

- die Hot-source-Hyperthermie mit konduktiv wirksamen Heißwasserapplikatoren,
- die ferromagnetischen Seeds- und
- die Ultraschallhyperthermie.

11.5.1 Lokale Hyperthermie

Bei der lokalen Hyperthermie werden oberflächliche Tumoren mit aufgesetzten Applikatoren erwärmt. Diese Technik erlaubt behandelbare Volumina von bis zu einigen 100 ml.

Tab. 11.2 Definition verschiedener Hyperthermieformen

Definition verschiedener Hyperthermieformen	
Lokale Hyperthermie	Das Einsatzgebiet sind vorwiegend oberflächliche Tumoren wie z. B. Brustwandtumoren, Mammakarzinomrezidive oder einzelne Halslymphknotenmetastasen; die Größe des Behandlungsbezirks und die Tiefenwirkung hängen hier entscheidend von den verwendeten Techniken und den Größen der Applikatoren ab, die in der Regel immer größer sein sollten als das zu behandelnde Areal
Regionale Hyperthermie	Überwiegend für größere Tumorareale von etwa 30–40 cm Größe im Becken, Abdomen, Oberschenkel; zum Einsatz kommen meistens Vielantennensysteme mit Phasensteuerung; begrenzt wird die erreichbare Feld- und Temperaturverteilung durch elektrische Grenzflächen an Knochen, Luft oder Fett; aus diesem Grund ist die regionale Hyperthermie im Thoraxbereich begrenzt einsetzbar
Ganzkörperhyperthermie	Hierbei wird der gesamte Körper erwärmt und bietet damit die Möglichkeit, auch metastasierte Tumoren gut zu behandeln; diese Methode wurde bis dato nur in Kombination mit Chemotherapie und nicht mit Radiotherapie eingesetzt

Tab. 11.3 Technische Verfahren der Wärmeapplikation

Technische Verfahren der Wärmeapplikation	
Interstitielle Hyperthermie	Einsatz in präformierten Höhlen oder innerhalb von knöchern umschlossenen Organen (z. B. Gehirn) durch implantierbare Katheter mittels Mikrowellenantennen
Hypertherme Perfusion	Einleitung einer überwärmten Flüssigkeit wie Zytostatika in die Gefäße der Patienten, um ein Körperteil zu erwärmen; der gewählte Körperteil muss eine eigene separate Blutversorgung haben, da sonst die Selektivität dieses Verfahrens nicht gewährleistet ist (z. B. Extremitäten); wird unter Operationsbedingungen durchgeführt
Thermoablation	Koagulation von Gewebe mit Temperaturen über 50°C durch Laser- oder Radiofrequenzablation
Kapazitive Erwärmung	Positionierung der Patienten zwischen 2 Metallplatten mit einem elektrischen Wechselfeld mit Frequenzen zwischen 20 und 70 MHz; gilt in Deutschland als ungesichertes Verfahren
Induktive Erwärmung	Der Patient wird von einer Spule umgeben oder zwischen 2 Spulen gelagert; die stromdurchflossenen Spulen erzeugen Magnetfelder mit Frequenzen im Radiowellenbereich
Ganzkörpererwärmung	Aufheizen des Blutes durch Infrarotsysteme, infrarotähnliche Systeme (Aquatherm) oder dialyseähnliche Systeme; Einsatz v. a. bei metastasierten Tumoren oder bei lokal schwer erwärmbaren Tumoren; Behandlung in der Regel in Narkose
Magnetfeldhyperthermie	Ein wechselndes Magnetfeld erwärmt ferromagnetische oder ferrimagnetische Materialien; Einsatz von Seeds oder von magnetischen Flüssigkeiten; ist noch in der klinischen Evaluierung

Die lokale Hyperthermie sollte gemäß den Leitlinien der ESHO (European Society of Hyperthermic Oncology) durchgeführt werden (Hand et al. 1989). Bei der lokalen Hyperthermie kommen insbesondere zum Einsatz:

- Radiowellen,
- Mikrowellen abstrahlende oder einkoppelnde Antennen oder Elektroden,
- Infrarotstrahler oder
- Ultraschalltransducer (Hand 1990).

Das System für die lokale Hyperthermie besteht aus einem Verstärker mit einem Prozessrechner, über den in einer Steuerungssoftware die Leistung über die gemessenen Temperaturen geregelt und gesteuert werden kann. Die entscheidende Komponente des Hyperthermiesystems ist der Applikator bzw. die Antenne, über welche die Leistungseinstrahlung in das Gewebe erfolgt. Für den klinischen Einsatz sind Wellenleiterapplikatoren, Spiralapplikatoren und Stromflächenapplikatoren erprobt. Die durch die Applikatoren unter standardisierten Bedingungen einer ebenen Eintrittsfläche erzeugte Leistungsverteilung (Phantommaterial mit gewebeäquivalenten elektrischen Eigenschaften) muss dem Anwender bekannt sein.

In der Regel werden Antennen im Radiowellenbereich (100–300 MHz) oder im Mikrowellenbereich (> 300 MHz) eingesetzt. Da die Eindringtiefe elektromagnetischer Wellen mit steigender Frequenz abnimmt, eignen sich diese Frequenzbereiche nur für oberflächliche Tumoren. Bei 915 und 434 MHz beträgt die theoretische Eindringtiefe in das Muskelgewebe 1 cm. Diese Eindringtiefe ist definiert als die Tiefe im Gewebe, an der noch 50 % der applizierten Leistung vorhanden ist. Die therapeutisch nutzbare Ein-

dringtiefe bei diesen Frequenzen liegt bei 3–4 cm. Durch mehrere synchron gesteuerte Applikatoren bzw. Antennen können Steuerbarkeit und Eindringtiefe erhöht werden.

11.5.2 Regionale Hyperthermie

Technisch aufwendiger ist die lokale Tiefenhyperthermie, die zur Therapie tief liegender Tumoren des Abdomens oder Beckens und von tief liegenden Tumoren am Körperstamm oder den Extremitäten eingesetzt wird.

Aufgrund der erforderlichen Eindringtiefe werden Frequenzen unter 100 MHz gewählt. Mittels Kondensatorplatten kann eine kapazitive Ankopplung der Wellen (< 30 MHz) an den Körper gewählt werden.

Unter den regionalen Hyperthermietechniken haben sich neben den kapazitiven (van Rhoon et al. 1988; Hiraoka et al. 1985; Franconi 1987) und induktiven Radiofrequenzmethoden (Storm et al. 1981; Oleson 1984) im europäischen und amerikanischen Raum v. a. radiative Applikatoren in der Behandlung tief gelegener Tumoren des Abdomens etabliert (Molls 1989). Die Verwendung dieser radiativen Antennen erbrachte einen wesentlichen medizinischen Fortschritt. Die klinisch eingesetzten Applikatoren sind v. a. der Annular-phase-Array (APA) und der Sigma-60-Ringapplikator des BSD-Systems (Turner u. Schaefermeyer 1989) sowie der TEM-Applikator einer niederländischen Arbeitsgruppe (De Leeuw u. Lagendijk 1987). Die einzelnen Systeme unterscheiden sich bezüglich Frequenz, Behandlungsvolumen, Patientenlagerung, Antennendesign, -anordnung und -ankopplung.

Beim Einsatz radiativer Antennen reicht der Frequenzbereich der Geräte von 27 bis etwa 120 MHz. Die Energieeinstrahlung erfolgt über phasengesteuerte Vielantennensysteme, die um den tumortragenden Querschnitt zirkulär angeordnet sind (Annular-phase-array-Systeme). Beim BSD-2000 (Sigma-60-Applikator, USA) umgeben 4 Antennenpaare den Körperquerschnitt, wobei durch die Phasensteuerung der Antennenpaare die Leistungsverteilung innerhalb des Zielgebiets fokussiert werden kann. Der Durchmesser des Fokus ist frequenzabhängig und beträgt bei 60 MHz etwa 10–15 cm, bei 100 MHz etwa 5–8 cm. Durch Phasen- und Amplitudenverschiebung wird eine Fokussierung der Welleneinstrahlung auch auf exzentrisch gelegene, d. h. außerhalb der Körperachse liegende Tumoren erreicht. Die neuere Entwicklung integriert 12 Antennen in longitudinaler Anordnung (Sigma-Eye), wodurch die Tiefenhyperthermie bei entsprechender Ansteuerung des Applikators auch für Teilkörperbereiche (Abdomen, Becken) möglich wird.

11.5.3 Teilkörperhyperthermie

Die Teilkörperhyperthermie wird in der Regel mit simultaner Magnetresonanztomographie (MRT) zur bildgebenden Therapieüberwachung durchgeführt.

Die MRT ermöglicht es, während der Hyperthermiebehandlung therapiebedingte Veränderungen wie Koagulationsnekrosen nachzuweisen (Peller et al. 1999). Weiterentwickelt wird diese Methode derzeit durch intensive Forschungsarbeiten zur MRT-gestützten Thermometrie (Carter et al. 1998). Durch MRT-integrierte Hyperthermiesysteme (sog. Hybridsysteme) kann eine simultane Tiefenhyperthermie und MRT-Bildgebung für die Teilkörperbereiche durchgeführt werden.

Eine Sonderform der Tiefenhyperthermie für spezielle Lokalisationen (z. B. Gehirn, HNO- oder Urogenitalbereich) wird mit multiplen interstitiellen Applikatoren erreicht, die mit radiologischer Steuerung in das Tumorgewebe eingebracht werden. Hierzu ist eine exakte Bestimmung der Tumorgrenzen und eine daran ausgerichtete kontrollierte Implantation der Einzelkatheter notwendig. Nach Implantation können sowohl eine interstitielle Radiotherapie mit einer Iridiumquelle als auch eine interstitielle Thermotherapie mit Mikrowellenantennen über den jeweiligen Katheter durchgeführt werden (Emami et al. 1987).

11.5.4 Ganzkörperhyperthermie

Durch die Technik der Ganzkörperhyperthermie ist es möglich, eine homogene Erwärmung des gesamten Körperkerns auf 42°C über einen Zeitraum von 60 min zu erreichen.

Dies ist ein Vorteil gegenüber den lokoregionären Hyperthermiesystemen, mit denen Temperaturverteilungen in dieser Höhe und Homogenität nicht erreicht werden können.

Cave
Ergebnisse aus der klinischen Anwendung der Ganzkörperhyperthermie waren bis heute nicht überzeugend.

Dies wurde v. a. dadurch erklärt, dass eine Temperatur von 42°C in den Zielstrukturen noch zu keinen ausreichend hohen zytotoxischen und sensibilisierenden Effekten führt.

Bei der Ganzkörperhyperthermie erfolgt eine Einstrahlung von allen Körperseiten auf die Körperoberfläche. Daraus resultiert eine Vasodilatation, die als physiologische Körperreaktion eine Überhitzung der oberflächlichen Strukturen verhindert. Hierbei wird jedoch ein

zusätzliches Blutvolumen von 50 % benötigt, was unweigerlich zu einer Erhöhung des kardialen Index von 5 l/m²/min auf 7,5 l/m²/min führt. Dies kann, insbesondere bei untrainierten Patienten, zu einer Steigerung der Herzfrequenz auf bis zu 120/min führen. Die Wärmeabgabe des Körpers kann dabei durch Schweißbildung von bis zu 1 l/h unterstützt werden. Dieser Flüssigkeitsverlust muss durch externe Flüssigkeitssubstitution ausgeglichen werden (Kerner et al. 1999; Wust et al. 2000).

Cave

Durch die Vasodilatation wird die Mehrperfusion in oberflächliche Hautschichten gelenkt: Im Tumorbereich findet keine entscheidende Mehrperfusion und damit keine gesteigerte Anflutung antitumoröser Substanzen statt (z. B. Chemotherapeutika).

11.6 Thermometrie

11.6.1 Physiologie und Theorie

Wichtiger Bestandteil der Hyperthermie ist die Messung der Temperaturverteilung im Tumor und im umliegenden Gewebe, um eine effektive Feldeinstellung überprüfen zu können und eine Qualitätskontrolle zu ermöglichen (Issels et al. 2002).

Nichtinvasive Thermometrieverfahren wie die Mikrowellenradiometrie und die Ultraschall- Thermometrie sind noch nicht alle routinemäßig einsetzbar. Die MR-Thermometrie zusammen mit CT sowie PET-Bildgebung ermöglichen heute nicht nur dreidimensionale Bestrahlungsplanung für die Strahlentherapie, sondern auch für die Wärmeapplikation. In der MR-Technik werden ein Reihe von Methoden evaluiert, um Wärme zu messen, wobei jedoch die Korrelation der Protonen-Resonanz-Frequenz-Änderung mit der Temperaturänderung am meisten eingesetzt wird. Moderne Geräte verbinden somit MR-Bildgebung mit Hyperthermieeinheiten (Hybridsysteme), und stellen die gemessene Wärmeverteilung als bunt hinterlegte »Wärmekarten« in Bezug auf die Patientenanatomie dar. Da Wärmeverteilung nicht nur von der Anatomie des Patienten abhängt, sondern auch von Physiologischen Faktoren, wie z. B. der Perfusion eines Gewebes, kann die zusätzliche Bildgebung hier auch entscheidende notwendige Informationen liefern.

Die klassischen über viele Jahr eingesetzten invasiven Thermometrietechniken verwenden

- Thermocouples,
- Thermistoren und
- faseroptische Techniken.

In der Regel werden für die invasive Temperaturmessung 2 dünne Kunststoffkatheter in den Tumor implantiert, in die Thermistoren für die Temperaturmessung eingeführt werden. Die Einbringung des Katheters in den Tumor erfolgt so unter Lokalanästhesie (ggf. Ultraschall- oder CT-gesteuert), dass repräsentative Tumoranteile und Temperaturgradienten erfasst werden können. Die Temperaturfühler lassen sich entlang des Katheters verschieben. Auf diese Weise wird ein Temperaturprofil entlang der Verlaufsstrecke des Katheters erstellt (»thermal mapping«).

In Regionen mit Tumornekrosen, die sich computertomographisch hypodens darstellen, können die höchsten Temperaturen erwartet werden (Feldmann et al. 1992; Samulski et al. 1987). In gut vaskularisierten Regionen und in Tumorlokalisationen, die durch Knochen vom elektrischen Feld abgeschirmt sind, können eher niedrige Temperaturen gemessen werden (Feldmann et al. 1992; Feldmann u. Sack 1993; Molls u. Feldmann 1991). Diese Unterschiede sind bei der Platzierung der Katheter zu berücksichtigen. Die Katheter verbleiben zumeist über den gesamten Zeitraum der Thermoradiotherapie im Tumor.

Neben der direkten Thermometrie im Tumorgewebe wird oft bei soliden Tumormanifestationen, die topographisch-anatomisch eine Beziehung zu Körperhöhlen aufweisen (z. B. Blase, Zervix, Rektum, Magen, Ösophagus), ein endoluminaler Thermistor gelegt. Die Temperaturmessung in dem paratumoralen Hohlraum dient dabei als indirekte Referenzmessung während der Hyperthermiebehandlung. Eine Erfassung behandlungsinduzierter Veränderungen wie Koagulationsnekrosen ist in tief liegenden Geweben mit der simultanen MRT zur Kontrolle der Hyperthermiebehandlungen z. B. bei Teilkörperhyperthermie möglich und wird derzeit für die nichtinvasive Temperaturmessung eingesetzt (Peller et al. 1999).

11.6.2 Qualitätsstandards und Praxis

Die European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO) hat Qualitätsstandards für die Thermometrie und die Durchführung von Hyperthermiebehandlungen entwickelt.

Vor jeder Behandlung werden in die Katheter Temperatursonden eingeführt, die mit Einzelsensoren oder Multisensorarrays die Temperatur messen. Somit werden routinemäßig Temperaturzeitkurven erstellt, die Aussagen über biophysikalische und physiologische Bedingungen in der Nähe des Temperaturmesspunktes machen. Damit können relevante Informationen für die technische Durchführbarkeit und Qualität der jeweiligen Hyperthermiebehandlungen gewonnen werden.

Für alle Hyperthermieanwendungen gilt, dass mindestens ein tumorbezogener Temperaturmesspunkt im

Tumor oder in unmittelbarer Nachbarschaft vorhanden sein muss. Die Temperaturmessung mit einem Thermistor, Thermoelement oder faseroptischen Sensor muss mit ±0,2°C oder genauer erfolgen. Aus dem Temperaturanstieg über die Zeit unmittelbar nach dem Einschalten des Hyperthermiesystems kann auf die Leistungsdichte im Referenzpunkt geschlossen werden.

Tipp

Ein Anstieg von mehr als 0,2°C pro Minute ist im Allgemeinen für eine effektive Hyperthermie mindestens erforderlich.

Sofern durch Implantation oder Einlage endoluminaler Katheter mehrere tumorbezogene Temperaturmesspunkte spezifiziert werden können, sollten mindestens im 5- bis 10-Minuten-Takt sämtliche Temperaturmesspunkte abgescannt werden, um sog. Mapping-Kurven zu erstellen.

11.6.3 Auswertung

Eine statistische Auswertung dieser Temperaturortskurven, z. B. durch Ermittlung der mittleren minimalen Temperatur, maximalen Temperatur oder dazwischen gelegener Indextemperaturen (T90, T50 etc.) und die Ableitung von »thermischen Dosen« aus den Temperatur-Zeit-Kurven führt erfahrungsgemäß zu Parametern, die prognostische Relevanz im Hinblick auf das lokale Ansprechen der Tumoren haben.

Es ist insofern sinnvoll, diese Parameter zu ermitteln und ggf. in die Indikationsstellung für die Hyperthermie mit einzubeziehen. Insgesamt gilt:

Tipp

Je höher und homogener die Temperatur im Planungszielvolumen ist, desto besser stellt sich das therapeutische Ergebnis der Gesamttherapie dar.

11.7 Strahlentherapie und Hyperthermie

Durch die Kombination von Strahlentherapie und Hyperthermie können komplementäre Effekte erzeugt werden.

Strahlenbiologische Grundlagenforschung konnte zeigen, dass Zellen in der S-Phase des Zellzyklus insgesamt radioresistenter sind. Durch die Hyperthermie können Zellen ebenfalls sehr radiosensitiv gemacht werden. Während es unter physiologischen Körpertemperaturen deutliche Sensibilitätsunterschiede zwischen hypoxischen und euoxischen Zellen gibt, gibt es bei der Hyperthermie keine vergleichbaren biologischen Unterschiede zwischen euoxischen und hypoxischen Zellen. Darüber hinaus gibt es entscheidende Hinweise aus Studien an Weichteilsarkomen, aber auch aus verschiedenen tierexperimentellen Studien anderer Tumorentitäten, dass die Hyperthermie selbst zu einer Reoxygenierung von Gewebe führen und somit den biologischen Effekt der Strahlentherapie verstärken kann (Vujaskovic et al. 2000; Brizel et al. 1996; Song et al. 2001). Des Weiteren inhibiert die Hyperthermie die Reparaturmechanismen, die sowohl subletale als auch potenziell letale Schäden durch die Strahlentherapie reparieren könnten, indem wichtige DNA-Reparaturkaskaden inhibiert werden (Raaphorst et al. 1994, 1999; Mivechi u. Dewey 1985).

Bei der Kombination von Hyperthermie und Radiotherapie sollten mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Die Interaktion zwischen der Hyperthermie und der Strahlentherapie wird als »thermal enhancement ratio« (TER) bezeichnet. In Analogie zu anderen dosismodifizierenden Einflüssen gibt die TER in verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten von Radiotherapie und Hyperthermie ein Dosisverhältnis an, bei dem Isoüberlebenskurven der behandelten Gewebe erzielt werden können.

Tipp

Um den optimalen therapeutischen Effekt mit dem für das Normalgewebe schonendsten Therapieschema zu kombinieren, sollte die TER_{Tumor} größer sein als die $TER_{Normalgewebe}$.

Tipp

Der beste therapeutische Effekt kann erzielt werden, wenn etwa 3–4 h zwischen der Applikation von Strahlentherapie und Hyperthermie liegen.

Dies konnte in einer ganzen Reihe von Studien gezeigt werden (Thrall et al. 1975; Overgaard 1980, 1981, 1982).

In klinischen Studien, in denen ein kürzerer Abstand zwischen Hyperthermie und Strahlentherapie festgelegt wurde, ließen die Daten nicht eindeutig auf eine höhere Wirksamkeit schließen.

Daraus könnte man schließen, dass auch die Inhibition der DNA-Reparatur nicht der entscheidende Faktor für die Wirksamkeit bei humanen Tumoren unter den derzeitigen klinischen Bedingungen ist, die keine einheitliche

Temperaturerhöhung in Normalgewebe und Tumorgewebe aus 41°C gewährleisten. Zudem gab es sehr wenige technische Möglichkeiten, beide Modalitäten simultan zu applizieren. Mehre neuere Studien evaluieren die klinische Anwendbarkeit der simultanen Radiotherapie und Hyperthermie (Straube et al. 2001; Myerson et al. 1999; Moros et al. 1995).

11.7.1 Schwerionentherapie und Hyperthermie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Strahlentherapie mit Ionenstrahlen (Partikeltherapie) immer weiter ausgebreitet. Ionenstrahlen zeichnen sich durch besondere physikalische und biologische Eigenschaften aus, die in der Behandlung von bestimmten Tumorarten entscheidende Vorteile bieten können. Sie zeichnen sich unter anderem durch eine niedrige Dosisdeposition im Eingangskanal des Strahls aus; im sog. »Bragg Peak« erfolgt dann eine hohe lokale Energiedeposition mit einem steilen Dosisabfall dahinter; so kann Normalgewebe vor dem Tumor sowie hinter dem Tumor effektiv geschont werden. Schwerionen zeichnen sich gegenüber Protonen (und auch konventionellen Röntgenstrahlen) durch eine höhere relative biologische Wirksamkeit aus (RBW). Im Rahmen von klinischen Studien konnte durch japanische Arbeitsgruppen sowie durch die Therapieergebnisse des Universitätsklinikums Heidelberg für eine Reihe von Tumorarten ein gesteigertes Therapieansprechen demonstriert werden. Um die Therapievorteile der Ionenstrahlen weiter auszubauen, könne der zusätzliche Einsatz der Hyperthermie in Kombination mit Ionenstrahlen erfolgsversprechend sein.

11.8 Chemotherapie und Hyperthermie

Die Verstärkung des zytotoxischen Effekts durch die Hyperthermie ist bei gleichzeitiger Kombination mit Chemotherapie am stärksten ausgeprägt und verliert sich etwa 3–5 h nach der kombinierten Anwendung.

Für die Wirkungspotenzierung zytostatischer Substanzen sind die Mechanismen, welche die Interaktion mit der Hyperthermie beeinflussen, vielgestaltig. Für die Potenzierung verantwortlich sind u. a.

- erhöhte Zytostatikaanflutung (Perfusionserhöhung),
- beschleunigter Transport in die Zelle (Membranveränderungen),
- gesteigerte Aktivierung,
- gesteigerte Bildung von Sauerstoffradikalen,
- Zunahme der DNA-Schädigung und
- Inhibition der DNA-Reparatur (Dahl 1995).

Zellkulturen und Tierexperimente erlauben es, Dosis-Wirkungs-Kurven zu erstellen und die Art der Interaktion für verschiedene Zytostatika zu beschreiben.

Eine Reihe von Chemotherapeutika üben **in vitro** und **in vivo** einen synergistischen Effekt mit Hyperthermie aus. Zu diesen gehören

- Cisplatin,
- Melphalan,
- Cyclophosphamide,
- Nitrosoharnstoffe,
- Anthracycline,
- Bleomycin und
- Mitomycin C (Hand et al. 1987).

Erstaunlicherweise konnten für antimetabolitisch wirkende Zytostatika wie 5-Fluoruracil oder Methotrexat meist keine oder nur sehr geringe Wirkungssteigerungen unter hyperthermen Bedingungen nachgewiesen werden (Dahl 1995; Ning u. Hahn 1991). In ähnlicher Weise zeigen auch Taxane wie Paclitaxel oder Docetaxel nur wenig Wirkungsverstärkung (Leal et al. 1999; Cividalli et al. 1999). Bei alkylierenden Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid) und Nitrosoharnstoffverbindungen (BCNU) konnte ein weitgehend linearer Anstieg der Wirkung mit Erhöhung der Temperatur im Sinne eines additiven Effekts nachgewiesen werden (Parsons 1984; Hettinga et al. 1997; de Graeff et al. 1988; Da Silva et al. 1991).

Für andere Zytostatika wie Cisplatin konnte sogar eine exponentielle Zunahme der zytostatischen Effektivität (synergistische Wirkung) nachgewiesen werden (Vaden et al. 1994).

Insgesamt ist die Interaktion zwischen chemotherapeutischen Substanzen und Hyperthermie sowohl von der gewählten Temperatur als auch von der Zelllinie abhängig (Dahl 1995).

Es gibt eine Reihe von Substanzen, die unter normothermen Bedingungen keinen großen zytostatischen Effekt ausüben, bei höheren Temperaturen aber eine ausgeprägte Zytotoxizität entwickeln (de Graeff et al. 1988). Diese Eigenschaft könnte in Zukunft zur kombinierten Hyperthermie und Chemotherapie eingesetzt werden, um das erwärmte Tumorgewebe optimal zu therapieren, während das normotherme gesunde Gewebe hinsichtlich des zytotoxischen Effekts der chemotherapeutischen Substanz geschont werden kann.

Von besonderem klinischem Interesse ist die Beobachtung, dass auch primär chemoresistente Zellen eine unverändert hohe Thermosensibilisierung für Zytostatika aufweisen und eine chemisch induzierte Chemoresistenz (z. B. Mitomycin-C, Cisplatin, Anthracycline, BCNU) unter hyperthermen Bedingungen überwunden werden kann (Towle 1994).

Tab. 11.4 Auswahl randomisierter Studien

Autoren	Tumorentität	Studienarme	Patienten (*n*)	Endpunkt
Sneed (1998)	Glioblastoma multiforme	IRT mit oder ohne IHT	79	Überleben
Datta (1990)	HNO-Tumoren	RT mit oder ohne LHT	65	Ansprechen
Valdagni (1993)	N-2/3-Lymphknoten von HNO-Tumoren	RT mit oder ohne LHT	44	Ansprechen, Überleben
Kitamura (1995)	Ösophaguskarzinome	RCHT mit oder ohne LHT	66	pCR
Sugimachi (1994)	Ösophaguskarzinome	CHT mit oder ohne LHT	40	Ansprechen
Berdov (1990)	Rektumkarzinome	RT mit oder ohne IHT	115	Resektabilität, Überleben
Harima (2001)	Zervixkarzinome	RT mit oder ohne RHT	40	Ansprechen
van der Zee (2000)	Zervixkarzinome	RT mit oder ohne RHT	114	Ansprechen
Vasantan (2005)	Zervixkarzinome	RT mit oder ohne RHT	110	Lokale Kontrolle, Überleben
van der Zee (2000)	Blasenkarzinome	RT mit oder ohne RHT	102	Ansprechen
Vernon (1996)	Mammakarzinomrezidive	RT mit oder ohne LHT	307	Ansprechen
Emami (1996)	Oberflächliche Tumoren	IRT mit oder ohne IHT	184	–
Perez (1991)	Oberflächliche Tumoren	RT mit oder ohne LHT	245	Ansprechen
Overgaard (1996)	Maligne Melanome (Rezidiv, in transit)	RT mit oder ohne LHT	68 (128 Läsionen)	Ansprechen, lokale Kontrolle
EORTC-62961/ESHORHT95 Issels, 2010	Weichteilsarkome	CHT mit oder ohne RHT	341	Ansprechen, lokale Kontrolle

pCR pathologische komplette Remission. *IRT* interstitielle Radiotherapie. *IHT* interstitielle Hyperthermie. *LHT* lokale Hyperthermie. *RHT* regionale Hyperthermie. *CHT* Chemotherapie. *RCHT* Radiochemotherapie. *RT* Radiotherapie.

11.9 Klinischer Einsatz der Hyperthermie – Indikationen und klinische Studien

Aufgrund der historischen Entwicklung der präklinischen Hyperthermieforschung im Bereich der Radiobiologie wurden bereits Mitte der 80er-Jahre zahlreiche klinische Studien mit der Kombination von Hyperthermie und Strahlentherapie durchgeführt.

Phase II-Studien erfolgten v.a. bei

- Hautmetastasen von malignen Melanomen,
- Lokalrezidiven von Mammakarzinomen und
- lokal fortgeschrittenen Tumoren im HNO-Bereich mit regionalen Lymphknotenmetastasen.

Randomisierte Studien konnten zeigen, dass mit den verfügbaren Systemen für die lokoregionäre Hyperthermie die Strahlentherapie bei einigen Tumorgruppen lokal effektiver werden kann. Die Ergebnisse der Thermoradiotherapie oberflächlicher Tumoren zeigen, dass für verschiedene Tumorlokalisationen die Tumoransprechrate (komplette Remission und partielle Remission) bei konstanter Strahlendosis durch die Hyperthermie um den Faktor 1,5 gesteigert wird.

Außer den verbesserten Ansprechraten der Tumoren auf die Strahlentherapie konnte in einigen Fällen sogar die Gesamtüberlebenszeit verlängert werden. Neben den Ergebnissen von kleineren Studien liegen auch neuere Ergebnisse von Phase-III-Arbeiten der ESHO (European Society for Hyperthermic Oncology) vor.

Eine Auswahl randomisierter Studien ist in Tab. 11.4 zusammengestellt. Im Folgenden findet sich eine Auswahl an Indikationen, bei denen sich die Hyperthermie im klinischen Einsatz als effektiv erwiesen hat.

11.9.1 Mammakarzinome

Eine sehr große klinische Erfahrung liegt in der Behandlung von Brustwandrezidiven vor, bei denen auch randomisierte Studien mit Matched-pair-Läsionen durchgeführt wurden.

Durch die Kombinationsbehandlung von Radiotherapie und Hyperthermie ergab sich eine durchschnittliche Steigerung der lokalen Tumorkontrolle um 35 % (Bicher et al. 1986; Gonzalez et al. 1988; Scott et al. 1984; Kjellen et al. 1988; Perez et al. 1986; Lindholm et al. 1987; Li et al. 1985).

In einer Metaanalyse wurde der Therapieeffekt aus 5 randomisierten kontrollierten Studien zur Thermoradiotherapie bei Patientinnen mit makroskopischen Brustwandrezidiven des Mammakarzinoms untersucht. Obwohl die eingesetzten Hyperthermietechniken der einzelnen Studien unterschiedlich waren, konnte eine Odd-Ratio von 2,3 mit einem Konfidenzintervall von 1,4–3,8 zeigen, dass die Hyperthermie für die Patientinnen einen deutlichen Therapievorteil bietet (Vernon et al. 1996).

Weitere nichtrandomisierte Studien konnten den Vorteil der Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie bei vorbestrahlten Brustwandrezidiven bestätigen; auch nach einer Strahlendosis von 30 Gy können mit der Thermoradiotherapie noch bei über 50 % der Patientinnen komplette Remissionen erreicht werden (Bicher et al. 1986; Kapp et al. 1991; van der Zee et al. 1988). In einer aktuellen Arbeit konnten van der Zee und Kollegen von der Erasmus Universität in Rotterdam zeigen, dass 65–90 % komplette Remission durch die Kombination von Bestrahlungs und Hypertheramie erzielt werden können bei Patientinnen mit Brustkrebsrezidiven. Dabei haben die Autoren gezeigt, dass es vorrangig wichtig ist, hierbei das gesamte Bestrahlungsfeld zu erwärmen, und dass keine erhöhten Nebenwirkungsraten auftreten.

Eine Arbeitsgruppe der Stanford University evaluierte in einer Phase-I/II-Studie die Effektivität und Toxizität der Thermoradiotherapie bei Patientinnen mit möglichem oder histologisch gesichertem mikroskopischem Tumorrest. Dabei wurden über 6 Jahre 89 Patientinnen mit lokoregionären Mammakarzinomrezidiven behandelt. Mit einer medianen Dosierung von 42,4 Gy Strahlentherapie und 1–6 Hyperthermieanwendungen konnte eine lokale Kontrollrate von 68 % nach 3 Jahren erreicht werden (Kapp et al. 1992).

Ein Therapievorteil der Kombinationstherapie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenen Mammakarzinomen konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Lyng et al. 1991; Hofmann et al. 1989; Masunaga et al. 1990). Der Effekt der Hyperthermie hing in diesen Studien in erster Linie vom Tumorvolumen und von der angewandten Technik ab. Die Effizienz der additiven Hyperthermie war eingeschränkt bei tief infiltrierenden Mammakarzinomen, großen Nodi im axillären und supraklavikulären Bereich und beim Cancer en cuirasse.

11.9.2 Rektumkarzinome

Durch den Einsatz der Hyperthermie zur Behandlung von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen sollte die Effektivität der Bestrahlung alleine oder in Kombination mit Chemotherapie verbessert werden. Eine aktuelle Cochrane Analyse konnt hierzu 6 klinische Studien identifizieren, im Rahmen derer 520 Patienten behandelt wurden (De Haas-Koch et al., 2009). Hiervon wurden 258 Patienten mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt, und bei 262 Patienten wurde eine Radiochemotherapie durchgeführt. Insgesamt zeigte sich bei allen evaluierten Studien ein verlängertes Gesamtüberleben nach 2 Jahren durch den Einsatz der Hyperthermie, wobei dieser Effekt nach 3,4, und 5 Jahren nicht mehr nachzuweisen war. Im Bezug auf den behandelten Tumor konnte durch den Einsatz der Hyperthermie signifikant häufiger eine komplette pathologische Remission erreicht werden, in Bezug auf die lokale Kontrolle zeigte sich jedoch insgesamt eher kein Vorteil durch die Hyperthermie.

Eine Arbeitsgruppe der Berliner Humboldt-Universität führte eine prospektive Phase-II-Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms mit präoperativer Radiochemotherapie mit bzw. ohne Hyperthermie durch.

Im Rahmen dieser Studie wurden 37 Patienten mit T3- oder T4-Tumoren mit einer systemischen Chemotherapie (50 mg/m^2 Leucovorin, 250 mg/m^2 5-Fluoruracil, Tag 1–5 bzw. Tag 22–26), einer Strahlentherapie über 5 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy und einer wöchentlichen Hyperthermiefraktion mittels Sigma-60-Applikator (BSD 2000) behandelt. Die Behandlung wurde von den Patienten insgesamt sehr gut toleriert, die Inzidenz von Grad-III-Toxizitäten lag bei 16 %. Zum Zeitpunkt der Publikation lagen keine schwerwiegenden Spätnebenwirkungen vor (Rau et al. 1998, 2000 a). Nach operativer Resektion konnte gezeigt werden, dass bei 5 Patienten eine pathologisch komplette Remission erreicht werden konnte. Nach 38 Monaten Beobachtungszeit lag das Gesamtüberleben bei 86 % ohne Lokalrezidive. Es waren jedoch bei 5 Patienten Fernmetastasen aufgetreten.

Aufbauend auf diese Phase-II-Ergebnisse wurde eine randomisierte multizentrische Studie zur Wirksamkeit einer präoperativen Radiochemotherapie plus regionale Hyperthermie vs. alleiniger Radiochemotherapie bei primären, lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (T3, T4) durchgeführt. Dabei wird eine systemische Chemotherapie (50 mg/m^2 Leucovorin, 250 mg/m^2 5-Fluoruracil, Tag 1–5 bzw. Tag 22–26) mit einer Strahlentherapie über 5

Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy mit bzw. ohne regionale Hyperthermie vor der chirurgischen Resektion appliziert. In Abhängigkeit von der chirurgischen Resektion wird postoperativ eine systemische Chemotherapie mit lokaler Aufsättigung der Strahlendosis fortgeführt. Ein verbessertes Ansprechen von 66 % partiellen und kompletten Remissionen im Hyperthermiearm gegenüber 49 % im Kontrollarm und eine verlängerte Zeit bin zum Auftreten von Lokalrezidiven (28 Monate vs. 20 Monate) konnte schon in einer Zwischenauswertung zeigen, dass die Patienten von der zusätzlichen Hyperthermieanwendung zu profitieren scheinen. Signifikant höhere Raten an Gesamtüberleben und lokaler Kontrolle konnten jedoch nicht nachgewiesen werden, zumal in beiden Therapiearmen sehr gute Ergebnisse erzielt werden konnten: in beiden Armen 93 % lokale Kontrolle (Rau et al. 2001; Rau et al. 2000 b).

11.9.3 Sarkome

Interessante Studienergebnisse zeigten sich in der Therapie von Hochrisikoweichteilsarkomen (Issels et al. 1990, 2001) und Keimzelltumoren (Schneider et al. 2001; Wessalowski et al. 1998). In der Zwischenzeit sind eine Reihe von klinischen Phase II Studien publiziert worden, die letztendlich auch in die Druchführung einer Phase III Studie mündeten. Die erste Phase III Studie zur Evaluation der Hyperthermie in der Onkologie wurde im Juni 2010 in der Zeischrift Lancet Oncology von Issels und Kollegen publiziert (Issels, Lancet Oncology, 2010).

Die Arbeitsgruppe hat bei Ihrem Studiendesign auf die in der Vergangenheit durchgeführten kleineren Untersuchungen zurückgegriffen: Zwischen 1984 und 1996 behandelte eine Arbeitsgruppe an der Duke University 97 Sarkompatienten mit präoperativer Hyperthermie und Strahlentherapie. Die Mehrzahl dieser Patienten litt unter Extremitätensarkomen (78 von 97). Es handelte sich bei allen Patienten um High-grade-Tumoren und der maximale Tumordurchmesser betrug bei 44 Patienten mehr als 10 cm. Das aktuarische Überleben nach 10 Jahren betrug 50 %, das progressionsfreie Überleben 47 %. Die aktuarische lokale Kontrollrate lag bei 94 % nach 10 Jahren. Die Mehrzahl der auftretenden Metastasen waren Lungenmetastasen (Prosnitz et al. 1999).

Während der Therapie wurde durch In-vivo-Messungen der P_{O2} im Tumor gemessen, wobei ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorhypoxie und der Entwicklung von Fernmetastasen nachgewiesen wurde. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch die Hyperthermieanwendung die Tumoroxygenierung über etwa 24 h verbessert werden konnte. Die prozentuale Zunahme der Oxygenierung durch die Hyperthermiefraktionen war eng korreliert mit dem Ausmaß der Nekrose im histopathologischen Präparat nach chirurgischer Entfernung. Diese Studie konnte eindrucksvoll die Rolle der Hyperthermie als Modulator der Oxygenierung zeigen.

Zwei europäische Phase-II-Studien untersuchten die Rolle der Hyperthermie bei Hochrisikoweichteilsarkomen: Die RHT-91-Studie untersuchte neoadjuvante EIA-Chemotherapie (Etoposid, Ifosfamid, Doxorubicin) in Kombination mit regionaler Hyperthermie gefolgt von chirurgischer Resektion und nachfolgender adjuvanter Radiotherapie (Issels et al. 2001). In die Studie wurden Patienten mit Extremitätensarkomen ($n=28$), mit Primärtumoren > 8 cm oder extrakompartimentaler Lokalisation eingeschlossen ($n=31$) sowie Patienten mit Sarkomen des Abdomens und Beckens ($n=31$).

Eine große randomisierte Studie der EORTC und der ESHO (EORTC 62961, ESHO-RHT 95 Intergroup Study) evaluiert die präoperative Radiotherapie mit EIA (Etoposid 250 mg/m^2, Ifosfamid 6 g/m^2, Adriamycin 50 mg/m^2) allein oder in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei Patienten mit High-risk-Weichteilsarkomen an 340 Patienten. Eine Zwischenauswertung konnte zeigen, dass die neoadjuvante Kombination von Chemotherapie nach dem EIA-Schema in Kombination mit regionaler Hyperthermie von den Patienten gut toleriert wurde und die Ergebnisse eine lokale progressionsfreie Überlebensrate von 86,6 % für Extremitätentumoren und ein Gesamtüberleben von 77,3 % für diese Patientengruppe zeigten (Lindner et al. 2004).

In der neuesten Arbeit von Issels et al wurden in 9 Behandlungszentren in Europa und Nordamerika Patienten mit lokalisierten High-risk Weichteilsarkomen entweder im Standard-Therapiearm mit alleiniger Chemotherapie mit Etoposide, Ifosfamide und Doxorubicin (EIA) oder im Experimentalarm mit gleicher Chemotherapie jedoch in Kombination mit Hyperthermie behandelt (Issels et al., 2010). Dabei konnte an 341 eingeschlossenen Patienten gezeigt werden, dass das lokale progressionsfreie Überleben durch die Kombination mit Hyperthermie siginifikant von 55 % auf 66 % nach 5 Jahren verlängert werden konnte; gleiches zeigte sich für das Krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben blieb jedoch unverändert. Insgesamt zeigte sich auch ein signifikant verbessertes Therapieansprechen von 28,8 % im Vergleich zu 12,7 % durch den Einsatz der Hyperthermie. Nebenwirkungen, die mit dem Einsatz der Hyperthermie einhergingen, waren Schmerzen, Brennen der Haut sowie eine Druckgefühl, die jedoch in den überwiegenden Fällen schwach ausgeprägt waren. Insgesamt konnte diese große Arbeit erstmals zeigen, dass die Therapieergebnisse der Chemotherapie durch die Kombination mit Hyperthermie verstärkt werden können und ein verbesserter Therapieerfolg erzielt werden kann.

11.9.4 Kopf-Hals-Tumoren

Als relativ strahlenunempfindliche Tumoren gelten auch die fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen von Kopf-Hals-Tumoren, insbesondere oberhalb einer Ausdehnung von 4–5 cm.

In einer kleinen italienischen Phase-III-Studie konnte ein großer Vorteil für Patienten nachgewiesen werden, die zusätzlich zur Radiotherapie mit 60 Gy eine Hyperthermie erhielten (Valdagni et al. 1988). Die erhöhte Ansprechrate im Studienarm mit Hyperthermie konnte durch den Nachweis einer verbesserten 5-Jahreskontrollrate der Lymphknotenmetastasierung und einer erhöhten 5-Jahres-Überlebensrate gezeigt werden ($p=0{,}02$).

Eine weitere randomisierte Studie konnte ebenfalls einen Benefit der Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie zeigen. Datta et al. behandelten 65 Patienten mit Radiotherapie alleine vs. Radiotherapie in Kombination mit Strahlentherapie. Die Strahlentherapie wurde bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy auf die Primärtumorregion einschließlich der regionären Lymphabflusswege innerhalb von 5 Wochen appliziert, gefolgt von einem Boost auf Resttumorareale in einer Gesamtdosis von 10–15 Gy in 2-Gy-Einzeldosen. Die Hyperthermie wurde zweimal pro Woche appliziert, mit mindestens 72 h Abstand zwischen den Behandlungen. Bei Patienten mit Frühstadien der Erkrankung ($n=13$) konnte die zusätzliche Hyperthermiebehandlung keinen Therapieeffekt bewirken. Im Stadium III und IV jedoch zeigte der Studienarm ein erhöhtes Therapieansprechen: Bei Patienten mit Stadium III konnte die Rate an Komplettremissionen durch die Addition von Hyperthermie von 20 auf 58 % gesteigert werden; die Gruppe der Patienten im Stadium IV zeigte durch Strahlentherapie und Hyperthermie eine Komplettremissionsrate von 38 % im Vergleich zu 7 % nach alleiniger Radiotherapie.

11.9.5 Ösophaguskarzinome

Es gibt 2 randomisierte Studien, die den positiven Therapieeffekt der Hyperthermie in Kombination mit Radiochemotherapie oder in Kombination mit alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen zeigen (Sugimachi et al. 1992, 1994).

Es wurden 53 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus vor der chirurgischen Resektion des Tumors mit kombinierter Hyperthermie-Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie alleine behandelt. Die Chemotherapie bestand aus i. v.-Bleomycin (5 mg), das parallel zur Hyperthermie appliziert wurde. Bei der Hyperthermie wurden Temperaturen von 42,5–44°C über 30 min angewandt. Hyperthermie und Chemotherapie wurden 1 h vor der Strahlentherapie appliziert. Die Strahlentherapie erstreckte sich über 3 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 31,8 Gy. Das klinische und pathologische Ansprechen des Tumors war in der trimodal behandelten Patientengruppe signifikant verbessert, mit einem »mikroskopischen Ansprechen« von 25,9 % im Studienarm im Vergleich zu 7,7 % im Kontrollarm (Sugimachi et al. 1992).

Aufgrund der guten Ergebnisse wurden in einer Nachfolgestudie 40 Patienten mit gleicher Histologie mit präoperativer Chemotherapie bestehend aus Bleomycin und Cisplatin im Kontrollarm behandelt. Bleomycin wurde als Suspension direkt auf die Oberfläche des Primärtumors appliziert. Der Studienarm bestand aus der Chemotherapie mit zusätzlicher Hyperthermie. Die lokale Hyperthermie wurde parallel zur Bleomycinapplikation in 6 Fraktionen über einen Zeitraum von 3 Wochen angewandt. Die intravenöse Applikation von Cisplatin in einer Dosierung von 15 mg/m^2 erfolgte parallel zur Gabe von Bleomycin einmal pro Woche. Obwohl der Therapieansatz des Kontrollarms sicherlich nicht der Standardtherapie des Ösophaguskarzinoms entspricht, konnte die vorliegende Studie erneut eine Steigerung des histopathologischen Ansprechens zeigen: Durch Addition von Hyperthermie stieg es von 18,8 % auf 41,2 % an (Kitamura et al. 1995).

Die guten Ergebnisse der japanischen Studien konnten jedoch in Europa bisher nicht wiederholt werden (Schlag et al. 1999).

11.9.6 Malignes Melanom

Schon vor einigen Jahren konnten klinische Studien zeigen, dass die Thermoradiotherapie bei Patienten mit oberflächlich lokalisierten Rezidiven des malignen Melanoms eine günstige Wirkung hat (Kim et al. 1982; Gonzales et al. 1986).

Daher führte die ESHO eine randomisierte Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der Hyperthermie durch (Overgaard et al. 1995). Overgaard et al. behandelten 70 Patienten mit 134 Metastasen oder Rezidiven eines malignen Melanoms mit Strahlentherapie (3 Fraktionen mit 8 oder 9 Gy Einzeldosis) mit und ohne Hyperthermie (43°C über 60 min). Dabei war die Hyperthermie insgesamt gut verträglich, sie konnte jedoch durch technische Defizite nur bei 14 % der Patienten nach dem Protokoll appliziert werden. Trotz dieser Einschränkung zeigte sich eine aktuarische Kontrollrate (5 Jahre) von 46 % mit Hyperthermie im Vergleich zu 28 % bei alleiniger Strahlentherapie (Overgaard et al. 1996). Zusätzlich konnte durch die Hyperthermie eine Rate an Komplettremissionen von 62 % erreicht werden im Vergleich zu 35 % mit alleiniger Radiatio.

11.9.7 Glioblastoma multiforme

Eine US-amerikanische Studie untersuchte den Einfluss der interstitiellen Hyperthermie auf die Therapie des Glioblastoma multiforme (GBM).

Diese prospektive randomisierte Studie rekrutierte über einen Zeitraum von 5 Jahren 112 Patienten mit primärem supratentoriellem GBM (Sneed et al. 1998). Die Tumorgröße durfte 5 cm nicht überschreiten. Die Patienten wurden in 2 Gruppen geteilt: Beide Gruppen erhielten eine Brachytherapie und ein Therapiearm erhielt zusätzlich 30 min vor und nach der Brachytherapie Hyperthermieanwendungen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen die prinzipielle Wirksamkeit von Hyperthermieanwendungen bei Patienten mit GBM. Die Studie konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 33 auf 49 Wochen und eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 9 Wochen durch die zusätzlichen Hyperthermieanwendungen zeigen (Sneed et al. 1998). Das 2-Jahresgesamtüberleben konnte auf knapp 10 % im Hyperthermiearm gegenüber 0 % im Kontrollarm gesteigert werden. Insgesamt jedoch war der Aufwand für die Therapie sehr hoch. Daher wurde diese Technik trotz der positiven Ergebnisse von der Arbeitsgruppe nicht fortgeführt.

11.9.8 Zervixkarzinom

Eine Reihe von Studien hat den Einfluss der Hyperthermie auf die Therapie des Zervixkarzinoms evaluiert. Eine kürzlich publizierte Cochrane-Übersicht über den Einsatz der Hyperthermie zur Behandlung des Zervixkarzinoms konnte 6 klinische Phase II und III Studien identifizieren (Lutgens L, 2010; The Cochrane Library).

Besonders bemerkenswert ist eine große randomisierte Studie zur regionalen Hyperthermie in Kombination mit einer konventionellen Radiotherapie, die von den niederländischen Hyperthermiearbeitsgruppen durchgeführt wurde (van der Zee et al. 2000). Die Studie zeigte einen hochsignifikanten Einfluss der Hyperthermie auf die Therapieergebnisse. Es wurde gezeigt, dass bei 114 Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen FIGO IIB–IV mit hohen Risikofaktoren nicht nur eine höhere Rate an kompletten Remissionen von 87 % vs. 57 % im Kontrollarm erreicht werden konnte ($p=0{,}003$), sondern auch das 3-Jahresüberleben von 27 % auf 51 % gesteigert werden konnte ($p=0{,}009$). Im Studienarm gab es keine höhere Nebenwirkungsrate, insbesondere die Rate an Spättoxizitäten war nicht erhöht. Bei 11 % der Patientinnen aus der Hyperthermiegruppe traten oberflächliche oder subkutane Verbrennungen auf, die jedoch lokal sehr begrenzt waren und unter konservativer Therapie schnell ausheilten. Insgesamt schneidet der Kontrollarm mit der alleinigen Radiotherapie jedoch etwas schlechter ab als es – Bezug nehmend auf Daten in der Literatur – erwartet wurde. Dies wurde auf die Anwesenheit der Risikofaktoren wie Tumorgröße zurückgeführt. Mehrere Phase-II- und -III-Studien konnten den signifikanten Vorteil der Thermoradiotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen ebenfalls belegen (Dinges et al. 1998; Harima et al. 2001; Hornback et al. 1986; Sharma et al. 1990).

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie wurden 50 Patientinnen mit FIGO-II- und -III-Zervixkarzinomen mit Radiotherapie vs. Radiotherapie ($n=25$) plus lokaler Hyperthermie ($n=25$) behandelt. Die Hyperthermie wurde durch intrakavitäre Brachyhyperthermie mit einem Endotractapplikator verabreicht (Sharma et al. 1990). Die Hyperthermiegruppe zeigte insgesamt eine höhere lokale Kontrollrate (14 von 20 auswertbaren Patientinnen) im Vergleich zur Kontrollgruppe (11 von 22 auswertbaren Patientinnen). Eine weitere kleinere japanische Studie behandelte 40 Patientinnen mit FIGO-IIIB-Zervixkarzinomen mit External-beam-Radiotherapie in Kombination mit intrakavitärer Brachytherapie mit Iridium-192. In der Thermoradiotherapiegruppe wurden 3 Sitzungen Hyperthermie durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden 50 % lokale komplette Remissionen erreicht (10 von 20), während in der Thermoradiotherapiegruppe eine Rate von 80 % erzielt werden konnte (16 von 20; $p=0{,}048$). Die 3-Jahres-Überlebensrate und das krankheitsfreie Überleben lagen in der Studiengruppe bei 58,2 % und 63,6 %, während in der Kontrollgruppe ein 3-Jahresüberleben von 48,5 % und eine Rate von krankheitsfreiem Überleben von nur 45 % gezeigt wurde. Diese Unterschiede waren jedoch nichtsignifikant. Das lokale progressionsfreie Überleben konnte durch die Addition von Hyperthermie signifikant von 48,5 auf 69,7 % gesteigert werden ($p=0{,}048$). Die Hyperthermie wurde von allen Patientinnen sehr gut vertragen und es wurde keine erhöhte Rate an Früh- und Spättoxizitäten beobachtet (Harima et al. 2001).

Eine Pilotstudie zur Kombination von Hyperthermie, Radiotherapie und Chemotherapie mit Cisplatin weekly wurde an der Duke University durchgeführt (Jones et al. 2003). Es wurden 12 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen nach Hysterektomie in die Studie eingeschlossen, 10 dieser Patientinnen direkt nach Erstdiagnose des Zervixkarzinoms. Bei allen Patientinnen konnte eine komplette Remission und eine dauerhafte Lokalkontrolle erreicht werden. Es traten 2 Rezidive als Lungenmetastasen und paraaortale Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckens auf. Lokalrezidive entwickelten 2 Patientinnen, die trotz weiterer Therapie zu systemischer Metastasierung führten. Beide Patientinnen verstarben innerhalb von 6 Monaten. Insgesamt jedoch führt die trimodale Therapie in dieser kleinen Patientengruppe zu

exzellenten Ergebnissen. Die Therapie wurde von allen Patientinnen gut toleriert.

Eine aktuelle Studie von Vasanthan untersuchte im Rahmen einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie den Effekt der Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie bei Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie. Alle 110 Patientinnen wurden mit Radiotherapie und 96 Patientinnen zusätzlich mit Brachytherapie behandelt. Eine zusätzliche Hyperthermie wurde bei 47 Patientinnen durchgeführt. Mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 73,2 % nach 3 Jahren und einer lokalen Kontrollrate von 68,5 % konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Studiengruppe mit Hyperthermie im Vergleich zur Kontrollgruppe in Bezug auf lokale Kontrolle ($p = 0{,}58$) und auf Gesamtüberleben ($p = 0{,}1893$) nachgewiesen werden (Vasanthan et al. 2005). Akute Grad-II- und -III-Nebenwirkungen konnten bei 10 von 55 Patienten (18 %) in der Hyperthermiegruppe beobachtet werden (4 % in der Kontrollgruppe). Eine weitere Analyse bezüglich Langzeitüberleben und Metastasierungsrate steht nach einer längeren Beobachtungszeit noch aus.

Insgesamt können die vorhandenen Studien keinen signifikanten Vorteil der Hyperthemie für die Behandlung des Zervixkarzinoms aufzeigen, jedoch sprechen sowohl die Nebenwirkungsraten als auch die Daten über die lokale Tumorkontrolle sowie das Gesamtüberleben für einen Vorteil durch den Einsatz der Hyperthermie.

11.10 Ausblick

Studienergebnisse der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass der Einsatz der Hyperthermie in Kombination mit den etablierten onkologischen Therapieansätzen wie Strahlentherapie und Chemotherapie das klinische Ergebnis beeinflussen kann.

Basierend auf diesen ermutigenden Ergebnissen sind große klinische, randomisierte Studien dringend notwendig, um den Einsatz der Hyperthermie in der klinischen Routine weiter zu evaluieren. Unterstützt von Optimierung der Hyperthermietechniken für Ganzkörperhyperthermie, regionaler- und Teilkörperhyperthermie wird sich das klinische Einsatzspektrum in Zukunft sicherlich erweitern. Die Onlinekontrolle der Leistungs- und Temperaturverteilung wird auch eine Onlineoptimierung ermöglichen und somit zu einer effektiveren Hyperthermie führen. Die nichtinvasive Thermometrie mit Magnetresonanztomographie wird insbesondere im Oberbauch und im Abdomen neue Indikationen für onkologische Therapien eröffnen. Diese umfassen Indikationen wie Peritonealkarzinose, Lebermetastasen und lokal fortgeschrittene gastrointestinale Tumoren wie Pankreaskarzinome und Magenkarzinome.

Es werden aber v. a. Kombinationen der Hyperthermie nicht nur mit Chemotherapie, sondern auch mit modernen Therapieansätzen wie Immuntherapie, Gentherapie oder perfusionsabhängigen Therapieverfahren sowie in der Kombination mit neueren Techniken und Modalitäten in der Strahlentherapie, wie der Partikeltherapie, Einzug in die Onkologie halten.

Literatur

Armour EP, McEachern D, Wang Z, Corry PM, Martinez A (1993) Sensitivity of human cells to mild hyperthermia. Cancer Res 53:2740–2744

Armour EP, Wang ZH, Corry PM, Martinez A (1991) Sensitization of rat 9L gliosarcoma cells to low dose rate irradiation by long duration 41 degrees C hyperthermia. Cancer Res 51:3088–3095

Arrhenius S (1889) Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren. Zeitschr Phys Chem 4:226–248

Bauer KD, Henle KJ (1979) Arrhenius analysis of heat survival curves from normal and thermotolerant CHO cells. Radiat Res 78:251–263

Bicher HI, Wolfstein RS, Lewinsky BS, Frey HS, Fingerhut AG (1986) Microwave hyperthermia as an adjunct to radiation therapy: summary experience of 256 multifraction treatment cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:1667–1671

Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM et al. (1996) Radiation therapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas. Cancer Res 56:5347–5350

Burgman P, Nussensweig A, Li G (1995) Thermotolerance. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds) Thermoradiotherapy and thermochemotherapy. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 75–84

Carter DL, MacFall JR, Clegg ST et al. (1998) Magnetic resonance thermometry during hyperthermia for human highgrade sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:815–822

Cividalli A, Cruciani G, Livdi E, Pasqualetti P, Tirindelli DD (1999) Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:407–412

Da Silva VF, Feeley M, Raaphorst GP (1991) Hyperthermic potentiation of BCNU toxicity in BCNU-resistant human glioma cells. J Neurooncol 11:37–41

Dahl O (1995) Interaction of heat and drugs in vitro and in vivo. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds) Thermoradiotherapy and thermochemotherapy. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 103–155

Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE (1977) Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. Radiology 123:463–474

Dewey WC (1994) Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. Int J Hyperthermia 10:457–483

Dewhirst MW (1986) Effects of heating rate of normal and tumor microcirculatory function. In: Diller K, Roemer RB (eds) Heat and mass transfer in the microcirculation of thermally significant vessels. ASME, Anaheim, CA, pp 75–80

Dewhirst MWE, Samulski TV (1988) Hyperthermia in the treatment of cancer. In: Angel M, Gottmann S, Khambatta HJ (eds) Current Concepts. Upjohn, Kalamazoo, Michigan

Dinges S, Harder C, Wurm R et al. (1998) Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. Strahlenther Onkol 174:517–521

Emami B, Perez CA, Leybovich L, Straube W, Vongerichten D (1987) Interstitial thermoradiotherapy in treatment of malignant tumours. Int J Hyperthermia 3:107–118

Engin K, Leeper DB, Thistlethwaite AJ, Tupchong L, McFarlane JD (1994) Tumor extracellular pH as a prognostic factor in thermoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:125–132

Feldmann HJ, Molls M, Hoederath A, Krumpelmann S, Sack H (1992) Blood flow and steady state temperatures in deepseated tumors and normal tissues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:1003–1008

Feldmann HJ, Sack H (1993) Strahlentherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei lokal fortgeschrittenen Beckentumoren. Med Tech 4:9–15

Franconi C (1987) Hyperthermia heating technology and devices. In: Field SB, Franconi C (eds) Physics and technology of hyperthermia. Nijhoff, Dordrecht, pp 80–122

Gerweck LE (1977) Modification of cell lethality at elevated temperatures. The pH effect. Radiat Res 70:224–235

Gerweck LE, Richards B, Michaels HB (1982) Influence of low pH on the development and decay of 42 degrees C thermotolerance in CHO cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:1935–1941

Gillams AR (2003) Radiofrequency ablation in the management of liver tumours. Eur J Surg Oncol 29:9–16

Gonzalez GD, van Dijk JD, Blank LE, Rumke P (1986) Combined treatment with radiation and hyperthermia in metastatic malignant melanoma. Radiother Oncol 6:105–113

Gonzalez GD, van Dijk JD, Blank LE (1988) Chestwall recurrences of breast cancer: results of combined treatment with radiation and hyperthermia. Radiother Oncol 12:95–103

de Graeff A, Slebos RJ, Rodenhuis S (1988) Resistance to cisplatin and analogues: mechanisms and potential clinical implications. Cancer Chemother Pharmacol 22:325–332

Haas-Kock DF, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GA et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane.Database.Syst.Rev. (2009); CD006269

Hahn GM, Ning SC, Elizaga M, Kapp DS, Anderson RL (1989) A comparison of thermal responses of human and rodent cells. Int J Radiat Biol 56:817–825

Hand JW (1990) Biophysics and technology of electromagnetic hyperthermia. In: Gauthrie M (ed) Methods of external hyperthermic heating. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 1–59

Hand JW, Lagendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC (1989) Quality assurance guidelines for ESHO protocols. Int J Hyperthermia 5:421–428

Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB (1997) Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. Int J Hyperthermia 13:343–364

Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S (2001) A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. Int J Hyperthermia 17:97–105

Hauck M, Zalutsky M, Dewhirst M (1995) Enhancement of radiolabeled monoclonal antibody uptake in tumors with local hyperthermia. In: Torchilin V. Targeted delivery of imaging agents. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 335–361

Hendrick JP, Hartl FU (1993) Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. Annu Rev Biochem 62:349–384

Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH (1997) Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia – a review. Int J Hyperthermia 13:439–457

Hill CR, ter Haar GR (1995) Review article: high intensity focused ultrasound – potential for cancer treatment. Br J Radiol 68:1296–1303

Hiraoka M, Jo S, Takahashi M, Abe M (1985) Effectiveness of RF capacitive heating in the treatment of human deep-seated tumors. In: Abe M, Takahashi M, Sugahara T (eds) Hyperthermia in cancer therapy. Mag Bros, Tokio, pp 98–99

Hockel M, Knoop C, Schlenger K et al. (1993) Intratumoral pO2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. Radiother Oncol 26:45–50

Hofman P, Knol RG, Lagendijk JJ, Schipper J (1989) Thermoradiotherapy of primary breast carcinoma. Int J Hyperthermia 5:1–11

Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, Marshall CU, Lauer T (1986) Advanced stage IIIB cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. Gynecol Oncol 23:160–167

Huber PE, Rastert R, Simiantonakis I et al. (2001) Magnetic resonance-guided therapy with focused ultrasound. Non-invasive surgery of breast carcinoma? Radiologe 41:173–180

Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, Schenck JF (1993) MRI-guided noninvasive ultrasound surgery. Med Phys 20:107–115

Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN et al. (2001) MR imagingguided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. Radiology 219:176–185

Issels RD, Prenninger SW, Nagele A et al. (1990) Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. J Clin Oncol 8:1818–1829

Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C et al. (2001) Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. Eur J Cancer 37:1599–1608

Issels RD, Noessner E, Wust P (2002) Hyperthermie. Onkologe 8 (Suppl 1):51–55

Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010;11:561–570

Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K et al. (2001) Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. J Magnetism Magn Mat 225:118–126

Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW et al. (2003) A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. Cancer 98:277–282

Kampinga HH, Dikomey E (2001) Hyperthermic radiosensitization: mode of action and clinical relevance. Int J Radiat Biol 77:399–408

Kapp DS, Barnett TA, Cox RS, Lee ER, Lohrbach A, Fessenden P (1991) Hyperthermia and radiation therapy of local-regional recurrent breast cancer: prognostic factors for response and local control of diffuse or nodular tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:1147–1164

Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, Ben Yosef R (1992) Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:261–277

Kerner T, Deja M, Ahlers O et al. (1999) Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? Intensive Care Med 25:959–965

Kim JH, Kim SH, Dutta P, Pinto J (1992) Preferential killing of glucose-depleted HeLa cells by menadione and hyperthermia. Int J Hyperthermia 8:139–146

Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M et al. (1995) Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. J Surg Oncol 60:55–58

Kjellen E, Lindholm CE, Nilsson P (1988) Radiotherapy in combination with hyperthermia in recurrent or metastatic mammary carcinoma. In: Sugahara T, Saito M (eds) Hyperthermic oncology (2). Taylor & Francis, London, pp 426–429

Kong G, Braun RD, Dewhirst MW (2000) Hyperthermia enables tumor-specific nanoparticle delivery: effect of particle size. Cancer Res 60:4440–4445

Leal BZ, Meltz ML, Mohan N, Kuhn J, Prihoda TJ, Herman TS (1999) Interaction of hyperthermia with Taxol in human MCF-7 breast adenocarcinoma cells. Int J Hyperthermia 15:225–236

Leeper DB, Engin K, Thistlethwaite AJ et al. (1994) Human tumor extracellular pH as a function of blood glucose concentration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:935–943

De Leeuw AA, Lagendijk JJ (1987) Design of a clinical deepbody hyperthermia system based on the 'coaxial TEM' applicator. Int J Hyperthermia 3:413–421

Li R, Wan HP, Lin Y, Zhang T (1985) Clinical evaluation of combined radiotherapy and thermotherapy on carcinoma of the breast. Clin Oncol 12:73–76

Li GC, Mivechi NF, Weitzel G (1995) Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. Int J Hyperthermia 11:459–488

Lindholm CE, Kjellen E, Nilsson P, Hertzman S (1987) Microwave-induced hyperthermia and radiotherapy in human superficial tumours: clinical results with a comparative study of combined treatment versus radiotherapy alone. Int J Hyperthermia 3:393–411

Lindner LH, Schlemmer M, Hohenberger P et al. (2004) First interim report on the randomized EORTC 62961/ESHORHT 95 Intergroup Study (Phase III) combined with regional hyperthermia (RHT) versus chemotherapy alone in the treatment of high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS) in adults. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 22(14S), 9015

Lutgens L, van der ZJ, Pijls-Johannesma M, Haas-Kock DF, Buijsen J, Mastrigt GA et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2010;3:CD006377.

Lyng H, Monge OR, Bohler PJ, Rofstad EK (1991) Temperature distribution in locally advanced breast carcinoma during hyperthermic treatment: relationship to perfusion, vascular density, and histology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:423–430

Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M (1995) Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. Cancer Res 55:3346–3351

Maehara Y, Kuwano H, Kitamura K, Matsuda H, Sugimachi K (1992) Hyperthermochemoradiotherapy for esophageal cancer (review). Anticancer Res 12:805–810

Masunaga S, Hiraoka M, Takahashi M et al. (1990) Clinical results of thermoradiotherapy for locally advanced and/or recurrent breast cancer – comparison of results with radiotherapy alone. Int J Hyperthermia 6:487–497

McDannold NJ, Jolesz FA, Hynynen KH (1999) Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal buildup in vivo. Radiology 211:419–426

Meyer DE, Kong GA, Dewhirst MW, Zalutsky MR, Chilkoti A (2001) Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. Cancer Res 61:1548–1554

Milani V, Noessner E, Ghose S et al. (2002) Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. Int J Hyperthermia 18:563–575

Mivechi NF, Dewey WC (1985) DNA polymerase alpha and beta activities during the cell cycle and their role in heat radiosensitization in Chinese hamster ovary cells. Radiat Res 103:337–350

Molls M (1989) Meeting report: Deep local and regional hyperthermia. J Cancer Res Clin Oncol 115:207–210

Molls M, Feldmann HJ (1991) Clinical investigations of blood flow in malignant tumors of the pelvis and abdomen. In: Vaupel P, Jaik RK (eds) Tumor blood flow supply and metabolic microenvironment: characterization and implication for therapy. Fischer, Stuttgart, pp 143–153

Morano KA, Thiele DJ (1999) Heat shock factor function and regulation in response to cellular stress, growth, and differentiation signals. Gene Expr 7:271–282

Morimoto RI, Sarge KD, Abravaya K (1992) Transcriptional regulation of heat shock genes. A paradigm for inducible genomic responses. J Biol Chem 267:21987–21990

Morimoto RI, Kroeger PE, Cotto JJ (1996) The transcriptional regulation of heat shock genes: a plethora of heat shock factors and regulatory conditions. EXS 77:139–163

Moros EG, Straube WL, Klein EE, Yousaf M, Myerson RJ (1995) Simultaneous delivery of electron beam therapy and ultrasound hyperthermia using scanning reflectors: a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:893–904

Mueller-Klieser W, Walenta S, Kelleher DK, Dinh H, Marx E, Vaupel P (1996) Tumour-growth inhibition by induced hyperglycaemia/hyperlactacidaemia and localized hyperthermia. Int J Hyperthermia 12:501–511

Multhoff G, Botzler C, Wiesnet M et al. (1995) A stress-inducible 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. Int J Cancer 61:272–279

Multhoff G, Botzler C, Jennen L, Schmidt J, Ellwart J, Issels R (1997) Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. J Immunol 158:4341–4350

Myerson RJ, Straube WL, Moros EG et al. (1999) Simultaneous superficial hyperthermia and external radiotherapy: report of thermal dosimetry and tolerance to treatment. Int J Hyperthermia 15:251–266

Ning SC, Hahn GM (1991) Combination therapy: Ionidamine, hyperthermia, and chemotherapy against the RIF-1 tumor in vivo. Cancer Res 51:5910–5914

Oleson JR (1984) A review of magnetic induction methods for hyperthermia treatment of cancer. IEEE Trans Biomed Eng 31:91–97

Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA et al. (1993) Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:289–297

Overgaard J (1980) Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:1507–1517

Overgaard J (1981) Fractionated radiation and hyperthermia: experimental and clinical studies. Cancer 48:1116–1123

Overgaard J (1982) Influence of sequence and interval on the biological response to combined hyperthermia and radiation. Natl Cancer Inst Monogr 61:325–332

Overgaard J, Gonzalez GD, Hulshof MC et al. (1995) Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet 345:540–543

Overgaard J, Gonzalez GD, Hulshof MC et al. (1996) Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. Int J Hyperthermia 12:3–20

Parsons PG (1984) Dependence on treatment time of melphalan resistance and DNA cross-linking in human melanoma cell lines. Cancer Res 44:2773–2778

Peller M, Loffler R, Baur A et al. (1999) MRI-controlled regional hyperthermia. Radiologe 39:756–763

Perez CA, Kuske RR, Emami B, Fineberg B (1986) Irradiation alone or combined with hyperthermia in the treatment of recurrent carcinoma of the breast in the chest wall: a nonrandomized comparison. Int J Hyperthermia 2:179–187

Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P (1989) Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:551–558

Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM et al. (1999) The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 941–949

Raaphorst GP (1990) Fundamental aspects of hyperthermic biology. In: Field S, Hand J (eds) An introduction to the practical aspects of clinical hyperthermia. Taylor & Francis, London, pp 10–54

Raaphorst GP, Yang DP, Ng CE (1994) Effect of protracted mild hyperthermia on polymerase activity in a human melanoma cell line. Int J Hyperthermia 10:827–834

Raaphorst GP, Ng CE, Yang DP (1999) Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: a comparison of survival and DNA double strand breaks. Int J Hyperthermia 15:17–27

Rau B, Wust P, Gellermann J et al. (1998) Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma. Strahlenther Onkol 174:556–565

Rau B, Wust P, Tilly W et al. (2000 a) Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:381–391

Rau B, Wust P, Riess H, Schlag PM (2000 b) Preoperative radiochemotherapy of rectal carcinoma. Current status. Zentralbl Chir 125:356–364

Rau B, Wust P, Riess H, Schlag PM (2001) Radiochemotherapy plus hyperthermia in rectal carcinoma. Schweiz Rundsch Med Prax 90:587–592

Reinhold HS (1988) Physiological effects of hyperthermia. Rec Res Cancer Res 107:32–43

van Rhoon GC, Visser AG, van den Berg PM, Reinhold HS (1988) Evaluation of ring capacitor plates for regional deep heating. Int J Hyperthermia 4:133–142

Roemer RB, Oleson JR, Cetas TC (1985) Oscillatory temperature response to constant power applied to canine muscle. Am J Physiol 249:R153–R158

Roizin-Towle L, Pirro JP (1991) The response of human and rodent cells to hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:751–756

Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M et al. (1995) Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. Cancer Res 55:5459–5464

Samulski TV, Fessenden P, Valdagni R, Kapp DS (1987) Correlations of thermal washout rate, steady state temperatures, and tissue type in deep seated recurrent or metastatic tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:907–916

Schlag PM, Benhidjeb T, Budach V (1999) Hyperthermic radiochemotherapy for esophageal cancer – Rationale and concept of a phase III trial. Onkologie 22:48–52

Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G et al. (2001) Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. J Clin Oncol 19:1951–1960

Scott RS, Johnson RJ, Story KV, Clay L (1984) Local hyperthermia in combination with definitive radiotherapy: increased tumor clearance, reduced recurrence rate in extended follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:2119–2123

Seebass M, Beck R, Gellermann J, Nadobny J, Wust P (2001) Electromagnetic phased arrays for regional hyperthermia: optimal frequency and antenna arrangement. Int J Hyperthermia 17:321–336

Shakil A, Osborn JL, Song CW (1999) Changes in oxygenation status and blood flow in a rat tumor model by mild temperature hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 859–865

Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS (1990) Side-effects of local hyperthermia: results of a prospectively randomized clinical study. Int J Hyperthermia 6:279–285

Shchepotin IB, Soldatenkov V, Buras RR, Nauta RJ, Shabahang M, Evans SR (1994) Apoptosis of human primary and metastatic colon adenocarcinoma cell lines in vitro induced by 5-fluorouracil, verapamil, and hyperthermia. Anticancer Res 14:1027–1031

Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW et al. (1998) Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/– hyperthermia for glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:287–295

Song CW, Kim GE, Lyons JC et al. (1994) Thermosensitization by increasing intracellular acidity with amiloride and its analogs. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:1161–1169

Song CW, Park H, Griffin RJ (2001) Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. Radiat Res 155:515–528

Srivastava PK, Amato RJ (2001) Heat shock proteins: the 'Swiss Army Knife' vaccines against cancers and infectious agents. Vaccine 19:2590–2597

Storm FK, Harrison W, Elliott RS, Kaiser LR, Silberman AW, Morton DL (1981) Clinical radiofrequency hyperthermia by magnetic-loop induction. J Microw Power 16:179–184

Straube WL, Klein EE, Moros EG, Low DA, Myerson RJ (2001) Dosimetry and techniques for simultaneous hyperthermia and external beam radiation therapy. Int J Hyperthermia 17:48–62

Streffer C (1985) Metabolic changes during and after hyperthermia. Int J Hyperthermia 1:305–319

Streffer C (1995) Molecular and cellular mechanisms of hyperthermia. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds) Thermoradiotherapy and thermochemotherapy. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 47–74

Sugimachi K, Kitamura K, Baba K et al. (1992) Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus – a prospective randomized trial. Int J Hyperthermia 8:289–295

Sugimachi K, Kuwano H, Ide H, Toge T, Saku M, Oshiumi Y (1994) Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. Int J Hyperthermia 10:485–493

Tamura Y, Peng P, Liu K, Daou M, Srivastava PK (1997) Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. Science 278:117–120

Ter Haar G (1995) Ultrasound focal beam surgery. Ultrasound Med Biol 21:1089–1100
Thrall DE, Gillette EL, Dewey WC (1975) Effect of heat and ionizing radiation on normal and neoplastic tissue of the C3H mouse. Radiat Res 63:363–377
Towle LR (1994) Hyperthermia and drug resistance. In: Urano M, Douple E (eds) Hyperthermia and Oncology (4). pp 91–113
Turner PF (1984) Regional hyperthermia with an annular phased array. IEEE Trans Biomed Eng 31:106–114
Turner PF, Schaefermeyer T (1989) BSD-2000 approach for deep local and regional hyperthermia: clinical utility. Strahlenther Onkol 165:700–704
Vaden SL, Page RL, Williams PL, Riviere JE (1994) Effect of hyperthermia on cisplatin and carboplatin disposition in the isolated, perfused tumour and skin flap. Int J Hyperthermia 10:563–572
Valdagni R, Amichetti M, Pani G (1988) Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:13–24
Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH et al. (2005) Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:145–153
Vaupel PW, Kelleher DK (1995) Metabolic status and reaction to heat of normal and tumor tissue. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds) Thermoradiotherapy and thermochemotherapy. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 157–176
Vernon CC, Hand JW, Field SB et al. (1996) Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: Results from five randomized controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35:731–744
Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA et al. (2000) Temperaturedependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hyperthermia treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:179–185
Wahl ML, Bobyock SB, Leeper DB, Owen CS (1997) Effects of 42 degrees C hyperthermia on intracellular pH in ovarian carcinoma cells during acute or chronic exposure to low extracellular pH. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:205–212
Wells AD, Malkovsky M (2000) Heat shock proteins, tumor immunogenicity and antigen presentation: an integrated view. Immunol Today 21:129–132
Wessalowski R, Kruck H, Pape H, Kahn T, Willers R, Gobel U (1998) Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. Cancer 82:793–800
Wust P, Riess H, Hildebrandt B et al. (2000) Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000. Int J Hyperthermia 16:325–339
van der Zee J, Treurniet-Donker AD, The SK et al. (1988) Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1407–1413
van der Zee J, Gonzalez GD, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA (2000) Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 355:1119–1125
van der ZJ, De Bruijne M, Mens JW, Ameziane A, Broekmeyer-Reurink MP, Drizdal T et al. Reirradiation combined with hyperthermia in breast cancer recurrences: overview of experience in Erasmus MC. Int.J.Hyperthermia 2010;26:638–648.

Kombination von Zytostatika mit Strahlentherapie: Radiochemotherapie

D. Gencer, R.-D. Hofheinz

12.1 Strategien der Radiochemotherapie – 250

12.2 Synergie von Radio- und Chemotherapie – 251
12.2.1 Änderungen des Steilheitsgrades von Dosiseffektkurven – 251
12.2.2 Inhibierung der Reparatur von subletalen Zellschäden – 251
12.2.3 Störungen der Zellkinetik und Synchronisation des Zellzyklus – 251
12.2.4 Vermeidung von Resistenzmechanismen – 251
12.2.5 Tumordebulking durch sequentielle Strategien – 252

12.3 Einzelsubstanzen – 252
12.3.1 5-Fluorouracil – 252
12.3.2 Orale 5-Fluorouracilderivate – 253
12.3.3 Gemcitabin – 254
12.3.4 Taxanderivate – 255
12.3.5 Camptothecinderivate – 257
12.3.6 Anthrazykline – 258
12.3.7 Platinderivate – 260
12.3.8 Mitomycin C – 262
12.3.9 Temozolomid – 263
12.3.10 Beispiele für die Kombination von molekular-gezielten Substanzen mit der Strahlentherapie – 264

Literatur – 267

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_12, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die Radiochemotherapie hat in den letzten Jahren ein zunehmendes Interesse erfahren und ist bei der Behandlung vieler Tumoren fester Bestandteil der Therapie.Durch interdisziplinäre multimodale Strategien sind Synergien zu erreichen, die über eine bessere lokale Tumorkontrolle zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen können. Durch eine Kombination der Strahlentherapie mit Zytostatika werden außerdem distante Mikrometastasen frühzeitig behandelt. Für einige Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass eine Radiochemotherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. Kritisch angemerkt werden muss jedoch, dass in einigen dieser Studien der strahlentherapeutische Kontrollarm nicht neueren radiotherapeutischen Techniken entspricht, sodass diese Studien möglicherweise falsch-positiv zugunsten der kombinierten Modalität ausgegangen sind.Im Folgenden sollen zunächst verschiedene Strategien der Radiochemotherapie vorgestellt werden. Danach folgen die möglichen Synergien beider Modalitäten. In einem dritten Teil werden die wichtigsten in Verbindung mit Radiotherapie eingesetzten Zytostatika im Einzelnen besprochen. Hierbei sollen deren Indikation und Wirkmechanismen, insbesondere jedoch der praktische Einsatz sowie typische Nebenwirkungen und deren Behandlung im Vordergrund stehen. Weiterhin sollen erste Erfahrungen der multimodalen Therapie basierend auf molekular-gezielten Substanzen (z. B. Cetuximab oder Bevacizumab) berichtet werden.

12.1 Strategien der Radiochemotherapie

Chemo- und Strahlentherapie können simultan und sequenziell erfolgen.

Beim simultanen Einsatz beider Modalitäten kommt das Prinzip der Idiotopie zum Tragen, wonach beide Substanzen im selben Zielvolumen wirken und damit zu einer optimierten Antitumorwirkung führen (z. B. kurative Radiochemotherapie des lokalisierten Analkarzinoms). Bei heterotoper Anwendung beider Modalitäten findet die Antitumorwirkung jeweils an verschiedenen Orten statt. Im angelsächsischen Schrifttum wird dieses Prinzip als »spatial cooperation« bezeichnet. Dies geschieht in der Regel mit einem sequentiellen Vorgehen. Ein Beispiel wäre die Bestrahlung eines umschriebenen Zielvolumens (z. B. »involved field«, »bulk«) nach stattgehabter systemischer Chemotherapie eines malignen Lymphoms. Beide Prinzipien können jedoch auch gemeinsam genutzt werden, etwa bei der adjuvanten Behandlung des Rektumkarzinoms mit kombinierter Radiochemotherapie (Idiotopie, Senkung der Lokalrezidivrate) vor bzw. nach sequentieller Chemotherapie (Heterotopie, Behandlung von Mikrometastasen, Verbesserung des Gesamtüberlebens).

Die Kombination von Zytostatika mit der Radiotherapie kann dergestalt gewählt werden, dass die Toxizität der Chemotherapie auf bestimmte Zelltypen oder Gewebe nicht oder nur minimal mit der Toxizität der Radiotherapie überlappt (»independent toxicity«). Durch Protektion von Normalgewebe können höhere Strahlendosen appliziert werden. Neben der Auswahl geeigneter Kombinationszytostatika spielen hierbei neuere strahlentherapeutische Techniken (z. B. intensitätsmodulierte Strahlentherapie) oder Medikamente eine Rolle, die spezifisch oder vorzugsweise Normalgewebe vor einer Schädigung durch Strahlen oder Zytostatika schützen.

Eine weitere Strategie ist der simultane bzw. idiotope Einsatz von Chemotherapeutika.

Tipp

Die Chemotherapeutika verbessern das Ansprechen des Tumors auf die Strahlentherapie und ziehen einen Antitumoreffekt nach sich, der größer ist als die Summe beider einzelnen Modalitäten.

Für die Effekte einer Kombination beider Modalitäten werden häufig folgende Begriffe benutzt:

- antagonistisch,
- subadditiv,
- additiv und
- überadditiv.

Weiterhin ist im klinischen Sprachgebrauch der Terminus **Radiosensitizer** verbreitet. Erkenntnisse über die Interaktionen von Chemotherapeutika und Strahlentherapie werden anhand von Dosiseffektkurven (sog. Isobologrammen) beschrieben, die in präklinischen Modellen verschiedener Gewebe gewonnen werden.

Cave

Die genannte Nomenklatur lässt sich jedoch nicht auf die klinische Situation und das Individuum übertragen und ist daher, was den klinischen Alltag angeht, semantisch falsch.

Trotzdem transportiert der Begriff Radiosensitizer sehr gut die Tatsache, dass eine Chemotherapie – ungeachtet ihrer direkten Zytotoxizität – im Tumorgewebe Effekte zeitigt, welche die Wirkung der Strahlentherapie verstärken können.

Zusammenfassend können sich durch die simultane bzw. idiotope Radiochemotherapie demnach zytotoxische Effekte beider Modalitäten »addieren« bzw. der zytotoxische Effekt der Strahlentherapie kann durch verschiedene Wirkungen von nicht notwendigerweise in zytotoxischer Dosierung verabreichten Zytostatika auf das Tumorgewebe verstärkt werden (eigentliches Radiosensitizing). Im

Folgenden sollen die verschiedenen Möglichkeiten und Mechanismen des Zusammenwirkens von Radiotherapie und Chemotherapie erläutert werden.

12.2 Synergie von Radio- und Chemotherapie

12.2.1 Änderungen des Steilheitsgrades von Dosiseffektkurven

Für verschiedene Zytostatika, insbesondere für DNA-Interkalatoren, wurde in präklinischen Modellen eine Zunahme des Steilheitsgrades von Dosiseffektkurven beschrieben. Diese Wirkung ließ sich jedoch sowohl im Tumor- als auch im Normalgewebe nachweisen.

12.2.2 Inhibierung der Reparatur von subletalen Zellschäden

Eine Strahlentherapie induziert verschiedenartige Veränderungen an der DNA, der kritischen Zielstruktur des Strahlenschadens.

Jedes Zytostatikum, das die DNA empfänglicher für einen Strahlenschaden macht, kann daher die Abtötung der Tumorzelle befördern. Ein klassisches Beispiel hierfür sind halogenierte Pyrimidinanaloga (z. B. 5-Fluorouracil).

Cave
Ein durch die Strahlentherapie induzierter subletaler Schaden an der DNA kann durch verschiedene Reparaturenzyme zwischen 2 Strahlenfraktionen behoben werden und durch Amplifikation von DNA-Reparaturgenen kann eine Strahlenresistenz entstehen.

Für mehrere Zytostatika wurde nachgewiesen, dass sie die Reparatur subletaler DNA-Schäden unterdrücken können. Hierzu zählen u. a.

- Adriamycin,
- Cisplatin,
- Cytarabin sowie
- Topoisomerasehemmstoffe.

12.2.3 Störungen der Zellkinetik und Synchronisation des Zellzyklus

Die relativ kurzen G_2- und M-Phasen des Zellzyklus gelten als besonders strahlenempfindlich.

Auch der Effekt einer Chemotherapie kann zellzyklusabhängig sein. Durch die Gabe von zellzyklusspezifisch wirksamen Zytostatika kann beispielsweise eine Teilsynchronisierung einer Tumorzellpopulation erreicht werden, die von der Strahlentherapie dann in einer besonders vulnerablen Phase abgetötet werden kann. Als weiterer Synergismus wird postuliert, dass ruhende Zellen in der G_0-Phase durch Bestrahlung in den Zellteilungszyklus eintreten können und hierdurch für zellzyklusspezifische Zytostatika empfindlich werden.

Cave
Am Beispiel dieser denkbaren Synergien wird aber auch deutlich, dass die Applikation von Zytostatika nicht losgelöst von ihrem zeitlichen Zusammenhang mit der Radiotherapie gesehen werden kann.

Folgende Substanzen interagieren potenziell mit dem Zellzyklus:

- 5-Fluorouracil,
- Cytarabin,
- Hydroxyurea,
- Gemcitabin,
- Methotrexat,
- Vinca-Alkaloide und
- Taxane (Docetaxel, Paclitaxel).

12.2.4 Vermeidung von Resistenzmechanismen

Vermeidung durch Hemmung der Repopulation

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass in zytotoxisch oder radiotherapeutisch behandelten im Vergleich mit unbehandelten Tumoren eine erhöhte Zellproliferationsrate besteht.

Man hat dieses Phänomen mit dem Begriff der akzelerierten Repopulation belegt. Während die akzelerierte Repopulation im Normalgewebe günstig ist, kann eine Tumorzellrepopulation während einer fraktionierten Bestrahlung ein Faktor der Strahlenresistenz sein. Jede Form der Hemmung dieser Repopulation ist daher von klinischem Interesse. Eine simultane bzw. idiotope Strahlentherapie kann die Repopulationsrate bzw. -geschwindigkeit verringern und hierdurch die Effektivität der kombinierten Therapie verbessern.

Cave
Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass auch schnellwachsendes Normalgewebe wie Zellen des Gastrointestinaltraktes und der Haut hiervon betroffen sind, sodass durch kombinierte Radiochemotherapie auch Akuttoxizitäten (z. B. Mukositis) verstärkt werden.

Das Konzept der Verstärkung des Strahleneffektes durch Hemmung der Repopulation – insbesondere nach vorangegangener Induktionschemotherapie – hat indes auch kritische Stimmen geweckt.

Cave

In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass die durch eine Induktionschemotherapie ausgelöste Repopulation einen negativen Einfluss auf die Wirkung einer nachgeschalteten Strahlentherapie haben kann.

Vermeidung durch verbesserte Oxygenierung oder direkte Abtötung hypoxischer Zellen

Hypoxie führt im Allgemeinen zu einem aggressiveren biologischen Verhalten von Tumoren.

Des Weiteren sind hypoxische Zellareale prinzipiell strahlenresistent und weniger chemotherapiesensibel. Durch die Kombination bestimmter Chemotherapeutika mit der Strahlentherapie kann die Hypoxie reduziert und können negative Auswirkungen auf den Bestrahlungserfolg vermieden werden. Die selektive Abtötung hypoxischer Zellen durch unter Hypoxiebedingungen aktivierte Medikamente wie die Alkylantien Mitomycin C und Porfiromycin sowie Cisplatin und Tirapazamin oder die bevorzugte Akkumulation mancher Zytostatika im sauren Milieu sind zwei mögliche synergistische Mechanismen eines kombinierten Vorgehens.

12.2.5 Tumordebulking durch sequentielle Strategien

In bestimmten Situationen kann es hilfreich sein, durch eine vorgeschaltete Chemotherapie zunächst eine Verkleinerung (»debulking«) des Tumors zu erreichen.

In präklinischen Modellen wurde gezeigt, dass ein Ansprechen des Tumors auf Radio- oder Chemotherapie mit abnehmendem Tumorvolumen wahrscheinlicher wird. Durch eine Verkleinerung des Tumors ergibt sich eine relative Zunahme des Tumorstromas und damit eine relative Zunahme der Blutgefäße.

Hierdurch wird theoretisch die (relative) Hypoxie bestimmter Tumorareale reduziert, die Sauerstoffspannung im Tumorgewebe verbessert und die Erfolgsrate einer sekundären Strahlentherapie erhöht. Durch die Verkleinerung des Tumors soll des Weiteren auch die Penetration der Chemotherapeutika während einer sekundären simultanen bzw. idiotopen Radiochemotherapie erleichtert werden.

Durch eine Änderung der Pharmakokinetik mit Verbesserung der Anflutung der Zytostatika in den Tumor kann theoretisch eine Verbesserung des therapeutischen Index resultieren. Außerdem sind zur Behandlung eines Tumorrestes kleinere Strahlenfelder notwendig und theoretisch eine Reduktion der Strahlendosis möglich. Beides führt zur Protektion von Normalgewebe mit einer Reduktion der akuten und chronischen Toxizität, wie sie insbesondere bei der Behandlung von Kindern erwünscht ist.

12.3 Einzelsubstanzen

12.3.1 5-Fluorouracil

Der Antimetabolit und Pyrimidinantagonist 5-Fluorouracil (5-FU) wird bei einer Vielzahl von Tumoren eingesetzt.

Die Beobachtung, dass Tumorzellen die Base Uracil in größerem Umfang für die DNA-Synthese verwenden als intestinale Schleimhautzellen, führte zur Entwicklung eines fluorierten Uracils durch Heidelberger et al. (1957). 5-FU wirkt sowohl über eine Hemmung der DNA- als auch der RNA-Synthese:

- Der 5-FU-Metabolit FdUMP (Fluorodeoxyuridinmonophosphat) hemmt die Thymidylatsynthase, das Schlüsselenzym der Thymidin-de-novo-Synthese.
- Fluorouridintriphosphat (FUTP) hemmt die Prozessierung und Funktion der RNA.

Bereits seit Ende der 50er-Jahre ist bekannt, dass Strahlendosen, die wachstumshemmend auf Tumormodelle wirken, durch Addition von 5-FU kurativ werden können (Heidelberger et al. 1958). Bis dato ist unklar, welche Art der Verabreichung von 5-FU in Kombination mit der Strahlentherapie optimal ist. Typische Verabreichungsschemata beinhalten die sog. Bolusgabe (innerhalb von 2–4 min) oder eine kontinuierliche Infusion über Tage oder Wochen. 5-FU hat bei Bolusgabe eine Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten und wird bevorzugt in die RNA als »falsche Base« integriert, während die kontinuierliche Infusion eher zu einem DNA-Schaden führt. Eine Verabreichung von 5-FU über 10–20 min ist zwar etwas nebenwirkungsärmer als die Bolusgabe, zeigte jedoch in Vergleichsstudien bei metastasierter Kolonkarzinomerkrankung eine deutlich geringere Remissionsrate sowie ein tendenziell kürzeres Intervall bis zur Tumorprogression (Glimelius et al. 1998). Eine Komedikation mit dem Biomodulator Folinsäure – wie sie etwa in der palliativen Chemotherapie gastrointestinaler Tumoren routinemäßig eingesetzt wird – führt während der kombinierten Radiochemotherapie nicht zu einer Wirkungsverstärkung (Tepper et al. 1997).

Tipp

Die optimale Verabreichung während der Radiotherapie scheint eine kontinuierliche Infusion zu sein.

Hierbei finden entweder Dosen zwischen 225 und 300 mg/m^2 täglich während einer konventionell fraktionierten Bestrahlung oder höhere Dosen von 1000 mg/m^2 über 120 h während der 1. und 5. Bestrahlungswoche Einsatz (z. B. O'Connell et al. 1994).

Die während einer kombinierten Radiochemotherapie verwendeten Dosen von 5-FU sind wenig emetogen, eine prophylaktische Gabe eines 5-HT$_3$-Antagonisten ist gemeinhin nicht erforderlich. Typische Nebenwirkungen einer Bolusgabe von 5-FU sind Stomatitis bzw. Mukositis und Neutropenie, während die protrahierte Gabe vermehrt zu Diarrhöen und zum Hand-Fuß-Syndrom führt. Zur Stomatitisprophylaxe beim Einsatz von Bolusschemata wird eine gute Mundhygiene und das Lutschen von Eiswürfeln während der Therapie empfohlen. Bei neutropenen Patienten empfielt sich zudem eine Pilzprophylaxe mit oral verabreichter Amphotericin B Suspension. Eine prophylaktische Behandlung von Diarrhöen ist nicht angezeigt. Tritt Diarrhö indes auf, wird eine Therapie mit höher dosiertem Loperamid empfohlen (s. Abschn. 12.3.5). Die empirische Therapie des Hand-Fuß-Syndrom mit Pyridoxin (Vitamin B$_6$) sowie die lokale Therapie mit Urea-haltigen Cremes hat sich in randomisierten Studien als nicht effektiv in der Prophylaxe (Urea-Creme und Pyridoxin) und Therapie (Pyridoxin) des Hand-Fuß-Syndroms erwiesen.

Cave
In seltenen Fällen führt 5-FU zu einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) oder anderen kardialen Nebenwirkungen, die ein sofortiges Absetzen der Substanz zur Folge haben muss.

Cave
Schwerste Nebenwirkungen mit teilweise letalem Ausgang sind möglich bei einer 5-FU-Stoffwechselstörung.

Es wurden verschiedene Mutationen im Gen der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), dem 5-FU degradierenden Enzym, beschrieben, wovon die Exon-14-skipping-Mutation am häufigsten anzutreffen ist.

Diese Mutation macht etwa 50 % der Gendefekte der DPD aus und wird daher in kommerziellen Tests angeboten. Eine homozygote Mutation in diesem Gen führt zu schwerster, teils letaler Toxizität. Die klinische Bedeutung der Heterozygotie ist unklar. Da in unselektierten Serien die Heterozygotenfrequenz deutlich unter 1 % liegt (Saußele et al. 2003), wird eine routinemäßige Analyse der DPD von nationalen Fachgesellschaften nicht empfohlen. Bei schwerster Toxizität ist jedoch auch an die Möglichkeit einer DPD-Mutation zu denken. Eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 10 ml/min sollte zur Dosisreduktion von 5-FU um 25–50 % führen. Eine Leberinsuffizienz (Erhöhung des Bilirubin um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes) gilt als relative Kontraindikation für die Gabe von 5-FU. Paravasate mit 5-FU gelten als nichtgewebsschädigend. Bei einem Paravasat sind deshalb keine substanzspezifischen Maßnahmen erforderlich.

12.3.2 Orale 5-Fluorouracilderivate

Orale 5-FU-Derivate (UFT und Capecitabin) sind ideale Kombinationspartner im Rahmen der Radiochemotherapie, da sie pharmakokinetisch eine Dauerinfusion von 5-FU imitieren.

UFT ist eine Kombination aus Uracil und Tegafur in einem fixen molaren Verhältnis von 1:4. Die Prodrug Tegafur wird in der Leber durch C-5'-Oxidation durch Cytochrom P-450 in 5-FU umgewandelt, während Uracil den Katabolismus von 5-FU inhibiert, indem es kompetitiv das Enzym DPD hemmt. UFT hat in Kombination mit Folinsäure eine dem Bolus-5-FU-Folinsäure-Regime (Mayo-Regime) vergleichbare Ansprechrate sowie nahezu identische Überlebenszeiten bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom. Die Dosierung von UFT beträgt 300 mg/m^2 pro Tag in Kombination mit 90 mg Folinsäure per os. Der Zyklus dauert 28 Tage und wird am Tag 36 wiederholt. Mehrere Studien zur Radiochemotherapie sind publiziert worden. Die verwendeten Dosen und Verabreichungsintervalle von UFT waren in diesen Studien sehr heterogen. Im Rahmen der neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom wurden 300–350 mg/m^2 (Tage 1–14 oder Tage 1–28 mit Pausen am Wochenende) in Kombination mit 45 Gy verabreicht (Hoff et al. 2000; Feliu et al. 2002).

Cave
Dosislimitierend war eine höhergradige Diarrhö bei etwa 20–50 % der Patienten.

Eine Phase-II-Studie aus dem Jahr 2008 konnte zeigen, dass eine Kombination von UFT mit Hochdosis-Radiatio (60 Gy) beim lokal fortgeschrittenen nicht operablen Rektumkarzinom zu hohen Remissionsraten führen und bei einem Großteil der Patienten eine Operation in kurativer Intention möglich machen kann (Vestermark et al. 2008). Die Raten an pathologischen Komplettremissionen bei operierten Patienten entsprechen in etwa den für 5-FU publizierten Daten.

Eine größere Menge an Daten – auch bereits in Kombinationsprotokollen – liegt für die Substanz Capecitabin

(Xeloda) vor. Die enzymatische Aktivierung von Capecitabin zu 5-FU erfolgt in 3 Schritten, wobei der letzte über die Thymidinphosphorylase (TP) präferenziell im Tumor erfolgt. Dieser tumorselektive Wirkmechanismus trägt zum einen zu einer Senkung der systemischen Nebenwirkungen bei. Strahlenbiologisch ist jedoch insbesondere interessant, dass durch Bestrahlung die Aktivität der TP hochreguliert wird, was theoretisch zu einer Verbesserung des therapeutischen Index führt. Capecitabin kann während der Gesamtdauer der Strahlentherapie in einer Dosierung von 1650 mg/m^2, verteilt auf 2 Einzeldosen pro Tag, kontinuierlich (d. h. auch am Wochenende) oral appliziert werden (Dunst et al. 2003). Verglichen mit dem Mayo-Schema hat Capecitabin ein günstigeres Toxizitätsprofil und eine signifikant niedrigere Nebenwirkungsrate. Ein weiterer Vorteil von Capecitabin ist, dass auf eine Begleittherapie mit Folinsäure verzichtet werden kann. Hauptnebenwirkungen von Capecitabin sind das Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhö.

Cave

Sowohl für Capecitabin als auch für UFT gilt, dass sie wie 5-FU in seltenen Fällen kardiotoxisch sind und bei erniedrigter DPD-Aktivität prinzipiell zu schweren Nebenwirkungen führen können.

Beide Substanzen erfordern in den genannten Dosen keine spezifische Begleitmedikation (5-HT$_3$-Antagonisten, G-CSF, Hydrierung etc.).

Cave

Im Gegensatz zu 5-FU ist beim Einsatz von Capecitabin bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen erhöht.

Bei einer GFR zwischen 30–50 ml/min wird daher eine Reduktion auf 75 % der Richtdosis empfohlen.

Eine GFR < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für Capecitabin dar. Bei Therapie von älteren Patienten (spätestens ab 75 Jahren) wird empfohlen, mit einer erniedrigten Capecitabinausgangsdosis zu behandeln (etwa 75 % der Richtdosis).

12.3.3 Gemcitabin

Gemcitabin (2',2'-Difluorodesoxycytidin; Gemzar) ist wie 5-FU ein Pyrimidin-Antagonist, der in Deutschland zur Therapie des Pankreas-, des nichtkleinzelligen Bronchial- (NSCLC) und des Harnblasenkarzinoms zugelassen ist.

Gemcitabin wird durch Nukleosidasen zu Di- und Triphosphatnukleosid metabolisiert. Diese Substanzen hemmen zum einen die Ribonukleotidreduktase (liefert Desoxynukleosidtriphosphate für die DNA), werden aber auch in die DNA eingebaut, was zum maskierten Kettenabbruch führt. Für Gemcitabin sind experimentell strahlensensibilisierende Effekte nachgewiesen worden (z. B. Mose et al. 2002). In der Palliativtherapie wird Gemcitabin in 3 von 4 Wochen über längstens 30 min intravenös in einer Dosis von 1000 mg/m^2 infundiert. Hauptnebenwirkungen sind Neutropenie und Thrombozytopenie sowie grippeähnliche Syndrome. Gemcitabin ist wenig emetogen und führt selten zu Stomatitis bzw. Mukositis.

Cave

Die hämatologischen Nebenwirkungen (möglicherweise aber auch die Antitumorwirkung) werden durch längere Infusionszeiten deutlich vermehrt.

Dieser Effekt wurde von Tempero et al. (2003) nachgewiesen.

Da Gemcitabin in einer Studie zur Radiochemotherapie des Bronchialkarzinoms (NSCLC) zu schweren toxischen Erscheinungen (lebensbedrohliche Ösophagitiden und Pneumonitiden) geführt hat, wird es außerhalb von Studien derzeit für die simultane Radiochemotherapie nur selten eingesetzt. Trotzdem liegen mittlerweile eine Fülle von Studienergebnissen vor, die darauf hindeuten, dass eine Kombination mit Radiotherapie sinnvoll sein kann. Wichtig ist, dass Gemcitabin bereits in Dosen, die deutlich unter denen liegen, die bei alleiniger Chemotherapie verabreicht werden, eine Verstärkung des Radiotherapieeffektes bewirken kann. Beim Pankreaskarzinom wurden beispielsweise in mehreren kleinen Studien parallel zu einer konventionellen Fraktionierung (50,4 Gy in 28 Fraktionen) Wochendosen zwischen 300–400 mg/m^2 als 30-min-Infusion eingesetzt (Epelbaum et al. 2002; de Lange et al. 2002). Die ersten Daten wurden als ermutigend eingestuft. Diese Therapien sind bislang jedoch nicht in größeren randomisierten Studien evaluiert worden und einige Autoren berichten über eine Häufung schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizitäten. Zur Steigerung der Effizienz dieser Therapie wurde in einer monozentrischen Studie wöchentlich Gemcitabin 300 mg/m^2 mit Cisplatin 30 mg/m^2 während einer konventionell fraktionierten Bestrahlung bei insgesamt 57 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kombiniert (Wilkowski et al. 2003).

Cave

Während keine gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 3 und 4 auftraten, litten etwa 50–60 % der Patienten an höhergradigen Leuko- oder Thrombozytopenien.

Die mediane Überlebenszeit in dieser Untersuchung lag bei 10,3 Monaten (inoperable Patienten), allerdings nur unwesentlich über der von lediglich chemotherapierten Patienten.

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit Gemcitabine wurde in einer neueren randomisierten Phase-II-Studie untersucht. Hier wurde zunächst eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und einer Strahlendosis von 50 Gy durchgeführt mit anschließender Chemotherapie bestehend aus Gemcitabine und Cisplatin. Je nach Studienarm wurde die Therapie entweder dosisreduziert an den Tagen 1, 8, 22 und 29 oder in der herkömmlichen Dosierung von 1000 mg/m² für Gemcitabine bzw. 50 mg/m² für Cisplatin zweimal im Abstand von 14 Tagen verabreicht. Die Ergebnisse blieben jedoch hinter den Erwartungen zurück und konnten keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie nachweisen (Wilkowski et al. 2009).

Cave
Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 30–80 ml/min) sollte Gemcitabin mit Vorsicht angewendet werden. Gleiches gilt für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion.

Beim Auftreten grippeähnlicher Syndrome kann mit Paracetamol behandelt werden.

Daten zur Behandlung älterer Patienten sind kaum verfügbar. In einer Studie mit Patienten über 70 Jahren zum NSCLC (Kombination von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 35 mg/m²; Tage 1, 8, 15; Wiederholung Tag 29) wurde über Toxizitäten und Remissionsraten wie bei jüngeren Patienten berichtet (Berardi et al. 2003). Eine spezifische Dosierungsempfehlung für ältere Patienten kann nicht gegeben werden.

Cave
Gemcitabin wird in der Literatur zwar als nichtgewebsschädigend eingestuft, es wurden jedoch Phlebitiden nach Paravasation beobachtet.

Substanzspezifische Lokaltherapiemaßnahmen bei Paravasaten können derzeit nicht empfohlen werden.

Insgesamt stellt Gemcitabin einen potenten Wirkstoff dar, der auch in Kombination mit Strahlentherapie vielversprechende Wirkung zeigt. Die kombinierte Radiochemotherapie mit Gemcitabin ist jedoch nicht unumstritten, da eine klare Empfehlung zur Dosierung und Applikationsform derzeit nicht gegeben werden kann und auch nur geringfügig zu hoch gewählte Dosen schwerste Toxizitäten nach sich ziehen können.

Cave
Die Durchführung der Radiochemotherapie mit Gemcitabin sollte zum gegenwärtigen Zeitpunkt im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

12.3.4 Taxanderivate

Die Taxane Paclitaxel (Taxol) und Docetaxel (Taxotere) sind semisynthetische Derivate von in der pazifischen Eibe vorkommenden Alkaloiden.

Sie entfalten ihre Wirkung während der Mitose durch Bindung an Tubulin mit konsekutiver Inhibition des Spindelapparates (Hemmung der Tubulindepolymerisierung). Insofern sind sie zellzyklusspezifisch wirksam (M-Phase). Beide Substanzen werden insbesondere biliär ausgeschieden, nur ein geringer Teil wird renal eliminiert (< 10 %). Dosislimitierende Toxizität ist die Myelosuppression, insbesondere Neutropenie. Taxane sind wenig bis mäßig emetogen. Es tritt nahezu bei allen Patienten Alopezie auf. Paclitaxel wird als Monotherapie in der Regel in einer Dosis von 175 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen als 3-Stunden- oder 24-Stunden-Infusion verabreicht. Allergische Reaktionen bis zur Anaphylaxie erfordern eine Begleitprophylaxe (s. unten).

Cave
Insbesondere bei wiederholter Gabe oder hoher Einzeldosis sind periphere Neurotoxizitäten möglich.

Selten treten zentralnervöse Begleiterscheinungen auf.

Docetaxel wird als Monotherapie ebenfalls alle 3 bis 4 Wochen in einer Dosis von 100 mg/m² über 1 h verabreicht. Alternativ wird eine wöchentliche Gabe von 35 mg/m² empfohlen. Auch Docetaxel erfordert eine prophylaktische Steroid-, H_1- und H_2-Blocker-Gabe. Neurotoxizität wird bei etwa der Hälfte der Patienten beobachtet. Des Weiteren kann es zu einem »capillay leak syndrome« mit konsekutiver Flüssigkeitsretention kommen.

Docetaxel ist bei folgenden Tumorentitäten zugelassen:

- Bronchialkarzinom
- Mammakarzinom
- Magenkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren

Paclitaxel hat ein ähnliches Wirkspektrum und gilt in Kombination mit Platin als Referenztherapie für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom.

Die Wirkung der Taxane als Strahlensensitizer beruht möglicherweise auf ihrer Fähigkeit, Zellen in der G_2- bzw. M-Phase des Zellzyklus zu arretieren, in welcher Zellen besonders radiosensitiv sind. In präklinischen Tumormodellen verbesserte Docetaxel, verabreicht 48 h vor Bestrahlung, die Strahlenwirkung um den Faktor 2,3 (Mason et al. 1997). Ähnliche Untersuchungen für Paclitaxel zeigten einen gleichsinnigen Effekt für verschiedene Tumoren (z. B. Steren et al. 1993; Tishler et al. 1992). Insbesondere für die Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren und das NSCLC liegen mittlerweile eine Fülle an Publikationen zu beiden Substanzen vor. In einer Dosisfindungsstudie zeigte sich beispielsweise eine wöchentliche Gabe von Docetaxel 20 mg/m² in Kombination mit einer Radiotherapie des Thorax (Ösophagus oder Lunge) sicher und effektiv (Maurer et al. 1998). Hauptnebenwirkungen waren Ösophagitis und Neutropenie. In einer anderen Studie bei Kopf-Hals-Tumoren wurde Paclitaxel als Monotherapie dreimal pro Woche in einer Dosis von 2 mg/m² 1 h vor Bestrahlung verabreicht (Lövey et al. 2003). Mit diesem niedrigdosierten Schema konnten auch Patienten in schlechtem Allgemeinzustand sicher und effektiv behandelt werden. In einer kleinen randomisierten Phase-II-Studie wurden Patienten mit NSCLC mit Split-course-Strahlentherapie mit und ohne Paclitaxel behandelt (wöchentliche Dreistundeninfusion in einer Dosis von 60 mg/m²). In dieser Studie wurde das mediane Überleben der kombiniert behandelten Gruppe und die Ansprechrate der Therapie signifikant besser (Ulutin et al. 2003). Die Toxizitäten waren ambulant gut beherrschbar. In einer europäischen, randomisierten Phase-II-Multicenterstudie bei Patienten mit NSCLC Stadium III A–B wurde nach einer Induktionschemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin-Taxotere eine Radiotherapie der Primärtumorregion in einer Dosis von 60 Gy verabreicht (Scagliotti et al. 2002). Die Patienten wurden randomisiert zwischen alleiniger Radiotherapie und einer kombinierten Therapie mit wöchentlichem Docetaxel in einer Dosis von 20 mg/m². Diese Kombinationstherapie war sicher durchführbar, führte jedoch zu einer deutlich höheren Rate an Lymphopenien, die allerdings keinen signifikanten Anstieg von Infektkomplikationen nach sich zog. Erwartungsgemäß war auch die Rate an Ösophagitiden erhöht. Durch die Addition von Docetaxel wurde eine höhere Rate an Tumorremissionen erreicht. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand sind außerdem bereits mehrere »Multi-drug-Schemata« in klinischer Erprobung. Eine Kombination von Docetaxel und Cisplatin, beide wöchentlich verabreicht in einer Dosis von jeweils 25 mg/m², erwies sich in einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit NSCLC parallel zu einer konventionellen Radiotherapie (60 Gy) als sicher (Mudad et al. 2003). In einer ähnlichen Studie mit neoadjuvanter Zielsetzung bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA–B wurden 50,4 Gy (45 Gy + 5,4 Gy Boost) mit wöchentlichem Paclitaxel (45 mg/m² über 3 h) und Carboplatin (100 mg/m² über 1 h) kombiniert (Kuten et al. 2003). Die klinischen Ansprechraten lagen bei etwa 50 %. Es wurden 20 von 37 Patienten reseziert, bei 4 Patienten wurde eine pCR beobachtet. Haupttoxizität dieser Studie war Ösophagitis Grad 2–3 bei 43 % der Patienten, die Hämatotoxizität wird als mild beschrieben. Eine aktuelle Phase-I/II-Studie zeigte ebenfalls vielversprechende Ergebnisse bei einer Kombination von Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin mit simultaner Bestrahlung bei Patienten mit operablen Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs. In dieser Studie mit 49 eingeschlossenen Patienten wurden während der Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy Oxaliplatin und Docetaxel wöchentlich in den Dosierungen von 40 mg/m² bzw. 20 mg/m² gegeben. Zusätzlich erhielten die Patienten zweimal täglich 1000 mg/m² Capecitabine an den Tagen 1 bis 7, 15 bis 21, und 29 bis 35. Bei 49 % der Patienten konnte eine pCR erreicht werden, die Gesamtansprechrate lag bei 61 %. Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Ösophagitis, Inappetenz, Fatigue und Übelkeit. Dosislimitierende Toxizitäten wurden keine beobachtet. Somit erscheint auch dieses Regime als interessanter Therapieansatz (Spigel et al. 2010).

Tipp

Zusammenfassend scheinen parallel zu einer konventionellen Fraktionierung Dosen von 20 mg/m² Docetaxel und 60 mg/m² Paclitaxel pro Woche sicher verabreichbar zu sein.

Für ältere Patienten sind möglicherweise hyperfraktionierte Gaben (z. B. dreimal pro Woche) verträglicher. Kombinationen mit Platinderivaten sind für beide Taxane publiziert. Größere randomisierte multizentrische Studien sind jedoch zu fordern.

Da beide Taxane nur in sehr geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden werden, ist wahrscheinlich keine Dosisanpassung bei erniedrigter GFR notwendig.

Cave

Paclitaxel sollte bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit Zurückhaltung eingesetzt werden, da in diesen Fällen bei einer Dreistundeninfusion vermehrt Unverträglichkeiten beobachtet wurden.

Bei langsamer Infusion wird bei mäßiggradiger bis schwer eingeschränkter Leberfunktion gehäuft Myelosuppression beobachtet.

Bei einer Docetaxelmonotherapie sollte bei einer Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 1,5-Fache

sowie der alkalischen Phosphatase (AP) auf mehr als das 2,5-Fache der oberen Normalwerte Docetaxel um 25 % reduziert werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin bzw. mit Transaminasenerhöhung auf mehr als das 3,5-Fache bzw. AP-Erhöhung auf mehr als das 6-Fache sollte Docetaxel nur bei strenger Indikationsstellung verabreicht werden. Eine Hydrierung ist bei Taxantherapie nicht erforderlich.

Cave
Docetaxel und Paclitaxel erfordern eine Prämedikation mit Steroiden, H_1- und H_2-Blockern.

Beispielsweise kann über 3 Tage (Tag –1 bis +1) jeweils morgens und abends 8 mg Dexamethason (z. B. Fortecortin) peroral appliziert werden, sofern keine Kontraindikation besteht.

Für Paclitaxel wird folgendes Prämedikationsschema empfohlen: Dexamethason 20 mg oral (etwa 12 und 6 h vor Therapie), Diphenhydramin 50 mg i. v. (30–60 min vor Therapie) und Cimetidin 300 mg i. v. (z. B. Tagamet) oder Ranitidin 50 mg i. v. (z. B. Zantic, 30–60 min vor Therapie). Anhand pharmakokinetischer Daten, die in einem größeren Kollektiv erhoben wurden, ergaben sich keine Hinweise auf eine Abhängigkeit der Pharmakokinetik von Docetaxel vom Alter, sodass keine altersspezifische Dosierungsempfehlung ausgesprochen werden kann. Paravasate von Paclitaxel sind als gewebsnekrotisierend einzustufen. Eine alleinige Lokalbehandlung mit Hyaluronidase (z. B. 1500 IU s. c.) wird empfohlen. Über Docetaxel liegen keine Berichte über Nekrosebildung bei Paravasaten vor, eine spezifische Therapieempfehlung nach einem Paravasat kann daher nicht angegeben werden.

12.3.5 Camptothecinderivate

Irinotecan (Campto) und Topotecan (Hycamtin) sind Hemmstoffe der Topoisomerase I, einer Enzymgruppe, welche die räumliche Struktur der DNA verändert.

Während Topotecan vornehmlich in der Therapie des Ovarialkarzinoms und des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms Einsatz findet, ist Irinotecan für die Therapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms zugelassen, zeigt jedoch auch bei anderen Tumoren (z. B. in der Therapie des metastasierten Magenkarzinoms) vielversprechende Wirksamkeit. Im Folgenden soll daher nur Irinotecan besprochen werden.

Irinotecan wird im Körper durch Carboxylesterasen enzymatisch zum eigentlich zytotoxischen SN-38 aktiviert. SN-38 wird durch Glukuronidierung in der Leber inaktiviert und zu jeweils etwa einem Viertel über die Gallenflüssigkeit und renal eliminiert. Beim fortgeschrittenen Kolonkarzinom kann eine Kombinationschemotherapie mit Irinotecan und 5-FU die Ansprechrate, die Zeit zur Progression und die Überlebenszeit im Vergleich mit einer 5-FU-Monotherapie deutlich verlängert werden (z. B. Douillard et al. 2001). Hauptnebenwirkung von Irinotecan sind Diarrhöen, wobei unterschieden werden muss zwischen einer Früh- und Spätdiarrhö. Häufig wird ein frühes cholinerges Syndrom beobachtet (Abdominalkrämpfe, vermehrter Speichelfluss, akute Diarrhö und Bradykardie), das teilweise unter laufender Infusion auftritt. Irinotecan führt des Weiteren häufiger zu Neutropenie, Nausea bzw. Vomitus und Asthenie. In der Monotherapie werden entweder 300–350 mg/m^2 alle 3 Wochen oder wöchentlich (in 4 von 6 Wochen) 100–125 mg/m^2 über 30–60 min verabreicht. In Kombination mit 5-FU liegt die empfohlene Wochendosis bei 80 mg/m^2.

Tipp

Irinotecan ist ein potenter Strahlensensitizer.

In Gegenwart von Irinotecan werden subletale, radiogene Einzelstrangbrüche zu Doppelstrangbrüchen.

Dies geschieht durch die Bildung eines stabilen Irinotecan-Topoisomerase-I-DNA-Komplexes, der mit der Replikationsgabel während der S-Phase der Zelle interagiert. Die optimale Verabreichung von Irinotecan in Zusammenhang mit der Strahlentherapie ist bislang unklar (Rich et al. 2001). Die Applikation 1 h vor der Radiotherapie sowie eine chronomodulierte Gabe von Irinotecan gingen in präklinischen Modellen mit einer Verbesserung der synergistischen Wirkung einher. Die meisten Daten liegen zum Einsatz von Irinotecan in Kombination mit einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie des Rektumkarzinoms vor (z. B. Klautke et al. 2001; Mehta et al. 2003). Dabei wurden wöchentliche Dosen Irinotecan (40–50 mg/m^2) kombiniert mit einer kontinuierlichen Infusion von 5-FU (etwa 200–225 mg/m^2 pro Tag) über die Gesamtdauer einer präoperativen Radiotherapie mit 45–50,4 Gy. Bei etwa einem Drittel der Patienten traten höhergradige Diarrhöen auf, während die Rate an Hämatotoxizität niedrig war. Bei der anschließenden Operation waren bei etwa 20–25 % der Patienten keine Tumorzellen im Resektat mehr nachweisbar (pathologisch komplette Remission). Die Kombination von Irinotecan 50 mg/m^2 mit Capecitabin 1000 mg/m^2 führt eigenen Untersuchungen zufolge zu vergleichbaren Ergebnissen und erspart den Patienten eine Portanlage (Hofheinz et al. 2004).

Tipp

Insgesamt ist die Kombination von Irinotecan (mit bzw. ohne 5-FU oder orale Prodrugs) vielversprechend, insbesondere beim Rektumkarzinom.

Es fehlen jedoch größere (Vergleichs-)Studien, um den Stellenwert dieser Substanz in der Radiochemotherapie genauer festzulegen.

Eine prophylaktische Therapie mit G-CSF oder eine Hydrierung zur Chemotherapie ist nicht notwendig, während eine Komedikation mit 5-HT_3-Antagonisten empfehlenswert ist. Ein frühes cholinerges Syndrom kann in der Regel gut mit Atropin 0,25 mg (unter Beachtung von Kontraindikationen wie z. B. dem Glaukom) subkutan behandelt werden. Eine prophylaktische Gabe ist jedoch nicht angezeigt.

Cave

Bei der Therapie mit Irinotecan ist eine ausführliche Patientenaufklärung zur Behandlung der verzögerten Diarrhö zu fordern.

Es gelten folgende Richtlinien:

Beim ersten flüssigen Stuhlgang erfolgt die Einnahme von 4 mg Loperamid (z. B. 2 Kapseln Imodium), danach alle 2 h 2 mg für mindestens 12 h nach dem letzten flüssigen Stuhlgang, ohne eine Gesamtdauer von 2 Tagen zu überschreiten. Bei fortbestehender Diarrhö trotz adäquater Loperamidtherapie wird die Einnahme eines Breitspektrumantibiotikums für 1 Woche empfohlen.

Tipp

Ein Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust sollte sicherheitshalber stationär ausgeglichen werden.

Ein Therapieversuch mit Octreotid 100 µg dreimal täglich subkutan kann unternommen werden.

Die effiziente Behandlung der Spätdiarrhö ist umso wichtiger, als diese während einer Neutropeniephase auftreten kann, was eine gramnegative Keimeinschwemmung aus dem Darm mit der Gefahr der Sepsis nach sich ziehen kann.

Cave

Irinotecan ist relativ kontraindiziert bei Patienten mit Meulengracht-Krankheit (Icterus intermittens juvenilis), einer Glukuronidierungsstörung.

Dieser Defekt bedingt eine SN-38-Abbaustörung, die zur protrahierten Wirkung von Irinotecan im Körper mit der Ausbildung schwerster Nebenwirkungen führen kann.

Es sind keine Fälle von irinotecanbedingter Gewebeschädigung im Rahmen von Paravasaten dokumentiert bzw. publiziert worden, sodass eine endgültige Bewertung eines Gewebsschädigungstyps nicht erfolgen kann. Bei Leberinsuffizienz (Bilirubinerhöhung um das 1,5- bis 2-Fache des oberen Normwertes) sollte Irinotecan nur mit äußerster Zurückhaltung eingesetzt werden. Bei Niereninsuffizienz wird eine vorsichtige Anwendung empfohlen. Spezifische Dosierungsvorschläge für ältere Patienten existieren nicht.

12.3.6 Anthrazykline

Anthrazykline sind antineoplastisch wirksame Glykosidantibiotika.

Sie wirken als DNA-Interkalator und induzieren DNA-Strangbrüche. Des Weiteren hemmen sie die Topoisomerase II. Sie wirken zellzyklusspezifisch in der S- bzw. G_2-Phase. Anthrazykline haben ein breites Einsatz- und Wirkspektrum in der Tumortherapie (u. a. Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), Sarkome, Lymphome, Leukämien). Zur Anwendung kommen

- Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin, Adriamycin),
- Daunorubicin (insbesondere bei akuten Leukosen),
- Idarubicin (4-Demethoxydaunorubicin; Einsatz bei akuten Leukosen) sowie
- Epirubicin (Epidoxorubicin).

In jüngster Zeit sind zudem liposomal enkapsulierte Anthrazykline verfügbar, z. B.

- liposomales Daunorubicin (DaunoXome),
- liposomales Doxorubicin (MYOCET) und
- liposomales pegyliertes Doxorubicin (Caelyx).

Neben vielen Kombinationsprotokollen kann Doxorubicin auch als Monotherapie eingesetzt werden. Hier kommen Dosen von 45–75 mg/m^2 alle 3–4 Wochen oder wöchentliche Dosen von 10–20 mg/m^2 zum Einsatz. Im Rahmen einer Polychemotherapie werden Dosen zwischen 30–60 mg/m^2 alle 3–4 Wochen verabreicht.

Cave

Dosislimitierend beim Einsatz von Anthrazyklinen ist die Myelosuppression, die gewöhnlich nach etwa 10–15 Tagen den Leukozytennadir erreicht und nach 21 Tagen komplett erholt ist.

Es tritt bei nahezu allen Patienten eine Alopezie auf.

Eine geringfügige Erhöhung der Aktivität der Aminotransferasen (ALAT) bzw. des Bilirubins unter Doxorubicintherapie wird beobachtet. Eine vorangegangene oder gleichzeitige Strahlentherapie kann zu »Recall-Phänomenen« führen, welche auch die Hepatotoxizität der Substanz steigern können.

Cave

Von besonderer Bedeutung bei der Therapie mit Anthrazyklinen ist die Entwicklung einer Kardiotoxizität, die akut (EKG-Veränderungen wie Arrhythmien oder Ischämiezeichen bis zum Infarkt) oder chronisch ablaufen kann (Myokardinsuffizienz).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind eine rasche Bolusinjektion (hoher Peakspiegel des Anthrazyklins), Alter < 15 oder > 60 Jahre sowie eine vorausgegangene Bestrahlung des Thorax.

Wenn einer Behandlung mit Adriamycin eine Strahlentherapie vorausgegangen ist, steigt das Risiko einer Kardiomyopathie etwa auf das 5-Fache an. Des Weiteren ist bekannt, dass das Risiko mit der Kumulativdosis korreliert (Doxorubicin etwa 450–550 mg/m^2, Epirubicin etwa 900–1000 mg/m^2).

Cave

Bei bestrahlten Patienten (oder begleitender Alkylantientherapie) sollte eine Gesamtdosis von 400–420 mg/m^2 Doxorubicin nicht überschritten werden.

Hemmer der Topoisomerase II können schließlich – auch nach nur kurzer Latenz von 1 bis 3 Jahren, das heißt ohne das Zwischenstadium eines myelodysplastischen Syndromes – zu einer Sekundärleukämie führen.

Adriamycin gilt allgemein als strahlenverstärkend. Der genaue Mechanismus ist unklar. Neben der – durch Hemmung der Topoisomerase vermittelten – Verhinderung der Zellreparatur bei Einzelstrangbrüchen wird eine Verbesserung des Oxygenierungszustandes in zentralen Zellarealen diskutiert, da Doxorubicin die mitochondriale Zellatmung blockiert. Anthrazykline werden in keinem gängigen Schema zur kombinierten Radiochemotherapie simultan mit der Strahlentherapie eingesetzt, während bei verschiedenen Tumoren ein sequentielles Vorgehen (anthrazyklinhaltige Chemotherapie gefolgt von Radiatio) Standard ist (z. B. konsolidierende Mediastinalbestrahlung nach Therapie des SCLC, Radiatio der Restbrust bzw. Throraxwand im Rahmen der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, Radiatio eines Bulks beim Lymphom).

Doxorubicin sollte unter einer GFR von 10 ml/min auf 75 % der kalkulierten Dosis reduziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden folgende Dosisanpassungen empfohlen:

- Bilirubin 1,2–3 mg/dl: 50 % der Dosis;
- zwischen 3,1 und 5 mg/dl: 25 % der Dosis.

Ab einem Bilirubin von 5 mg/dl sollte keine Anwendung mehr erfolgen. Spezifische Dosisempfehlungen für ältere Patienten können nicht gegeben werden. Eine begleitende Hydrierung ist nicht erforderlich, eine prophylaktische G-CSF-Gabe nicht indiziert. Paravasate von Doxorubicin sind stark gewebsnekrotisierend. Nach initialen Beobachtungen, dass Epirubicinparavasate unter dreitägiger Dexrazoxaninfusion nahezu folgenlos ausheilten (Jensen et al. 2003), wurden kontrollierte Untersuchungen durchgeführt, die den Effekt von Dexrazoxan mittlerweile bestätigt haben. Dexrazoxan (Savene) ist mittlerweile zur Therapie der Anthracyclin-Paravasation zugelassen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Ansätze zur Senkung der Inzidenz einer chronischen Herzinsuffizienz verfolgt. Die kontinuierliche Infusion von Anthrazyklinen führte zu einer geringeren Rate an Myokardinsuffizienz, mutmaßlich durch eine Verringerung der Plasma-Peak-Konzentrationen (z. B. Workman 1992). In der klinischen Praxis wird dieser Weg jedoch selten beschritten, da die Dauerinfusion aufwendiger ist und unklar bleibt, ob die kontinuierliche Applikation mit einer verminderten Antitumorwirkung einhergeht. Die liposomal enkapsulierte und pegylierte Formulierung von Doxorubicin (Caelyx) imitiert eine Dauerinfusion von konventionellem Doxorubicin und hat niedrigere Spitzenspiegel. Unter Caelyx werden geringere Raten an Kardiotoxizität beobachtet. Caelyx wird alle 4 Wochen in einer Dosis von 20–5 mg/m^2 als Monotherapie verabreicht, ist jedoch bereits in verschiedene Kombinationsprotokolle integriert worden. Interessanterweise wurde darüber berichtet, dass bei humanen Osteosarkom-Xenograft-Modellen durch eine Radiotherapie der Tumoruptake von liposomalem Doxorubicin vervierfacht wurde. Des Weiteren zeigte sich eine verbesserte Verteilung von Doxorubicin intratumoral auch in die zentralen, hypoxischen Areale (Davies et al. 2004). Größere klinische Studien zur Kombination von Caelyx mit Strahlentherapie liegen bislang jedoch nicht vor.

Der erfolgreichste Versuch einer medikamentösen Prophylaxe der Kardiomyopathie wurde mit Dexrazoxan unternommen. Diese in Deutschland inzwischen zugelassene Substanz schützt auf der Basis von Chelatbildung vor kardialen Nebenwirkungen von Anthrazyklinen. Für deren Kardiotoxizität werden hochreaktive Sauerstoffradikale angeschuldigt, die ihrerseits mit Eisenionen aggressive und zytotoxische Radikale bilden. Das Myokard besitzt wenig protektive Enzyme (z. B. Katalasen und Superoxiddismutase) und ist daher sehr empfindlich. Gemäß der Guidelines der American Society of Clinical Oncology soll Dexrazoxan ab einer kumulativen Doxorubicindosis von 300 mg/m^2 im Verhältnis 1:10 vor der Therapie als Kurzinfusion verabreicht werden. In den bislang vorliegenden Vergleichsstudien (hauptsächlich Mammakarzinom) wurden die Ansprechraten durch Dexrazoxan nicht verändert, das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz jedoch um den Faktor 10 gesenkt.

Zusammenfassend sind Anthrazykline in vielen Therapieprotokollen unverzichtbarer Bestandteil der onkologischen Therapie.

Cave

Wenngleich sie selten simultan mit der Radiotherapie zum Einsatz kommen, ist insbesondere die durch Strahlentherapie möglicherweise aggravierte kumulative Kardiotoxizität zu beachten.

Das Problem dieser Toxizität ist noch nicht gelöst, Kardioprotektiva (etwa Dexrazoxan) oder liposomal formuliertes Doxorubicin stellen jedoch Ansatzpunkte dar, mit denen die Rate an schweren Kardiomyopathien in Zukunft gesenkt werden könnte.

12.3.7 Platinderivate

Zu den Platinderivaten gehören Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin. Cisplatin (Cis-Diamindichloroplatin-(II)) ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit einem breiten Spektrum an Antitumoraktivität.

Die Stereochemie der Platinkomplexe ist entscheidend für deren Wirksamkeit: trans-Diamindichloroplatin(II) besitzt keine nennenswerte Antitumorwirksamkeit. Intrazellulär reagiert Cisplatin mit Wasser, wobei die Chloridgruppen abgespalten werden und hochreaktive Intermediärprodukte entstehen, die mit der DNA, insbesondere mit der N7-Position von Guanin und Adenin reagieren. Der Hauptwirkmechanismus ist demnach die kovalente Bindung dieser Komplexe mit der DNA mit konsekutiven Intra- und Interstrangvernetzungen. Des Weiteren entstehen DNA-Protein-Crosslinks. Die Ausscheidung von Ausgangssubstanz und Metaboliten erfolgt zu 90 % renal und nur zu 10 % biliär. Die klinische Anwendung von Cisplatin ist breit: In der Therapie von Hodentumoren hat die Einführung von Cisplatin zur Kurabilität geführt. Platinderivate sind Standard beim Bronchial- und Ovarialkarzinom und Mittel der ersten Wahl beim Ösophagus- und Magenkarzinom. Seit 1974 ist bekannt, dass Cisplatin als Strahlensensitizer wirkt. Der Synergismus scheint auf verschiedenen Mechanismen zu beruhen. Cisplatin führt zu einer besseren Oxygenierung hypoxischer Zellen. Ferner hemmt Cisplatin die Reparatur subletaler Schäden an der DNA. Schließlich wurde gezeigt, dass Zellen in der G_2-Phase des Zellzyklus arretiert werden können. Cisplatin wird als Monotherapie in Dosen zwischen 50–120 mg/m^2 (Tag 1) oder 15–20 mg/m^2 (Tag 1–5) alle 3 bis 4 Wochen appliziert. In der Regel werden jedoch Kombinationen mit anderen Zytostatika angewandt. Aufgrund der Fülle an Kombinationen und Schemata können an dieser Stelle keine Detailangaben gemacht werden. Haupteinsatzgebiet in der kombinierten Radiochemotherapie sind Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, Ösophaguskarzinome, Zervix- und Bronchialkarzinome. In frühen klinischen Studien erwies sich Cisplatin – damals noch ohne entsprechende Begleittherapie (s. unten) – als äußerst toxisch.

Cave
Der dosislimitierende Faktor ist die Nephrotoxizität.

Prädisponierend hierfür sind eine Hyperurikämie und eine Hypalbuminurie.

Diese Nephrotoxizität kann akut mit einer Elektrolytimbalanz, insbesondere mit einer Hypomagnesiämie und eingeschränkter GFR einhergehen. Die Funktionsstörungen treten zwischen 2 Tagen und 2 Wochen nach Exposition auf. Sie können schließlich zu irreversiblen Tubulusnekrosen führen. Eine standardisierte Begleittherapie kann diese Komplikationsrate von etwa 30 % deutlich absenken. Hierzu wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- Prähydratation etwa 2–12 h vor Cisplatingabe mit 0,5–2 l isotonischer NaCl-Lösung pro m^2 Körperoberfläche über 2–3 h,
- Posthydratation: Nach der Applikation von Cisplatin sollte über 6–24 h (dosisabhängig) eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein (2–3 l NaCl pro m^2 Körperoberfläche mit 5 %iger Glukoselösung im Verhältnis 1:1,5); insgesamt sollte ein Urinvolumen von 100–200 ml/h aufrechterhalten werden.

Diese forcierte Diurese sollte bei Cisplatindosen über 50–60 mg/m^2 durch i. v.-Gabe des osmotischen Diuretikums Mannitol gewährleistet werden. Hierzu werden 8 g/m^2, d. h. 40 ml/m^2 Körperoberfläche von 20 %igem D-Mannitol unmittelbar vor Cisplatin verabreicht. Bei einer Flüssigkeitsretention von 1000 ml oder unzureichendem Urinvolumen kann erneut Mannitol verabreicht werden.

Cave
Auf den Elektrolythaushalt sollte streng geachtet werden, ggf. müssen Kalium und Magnesium substituiert werden.

Cave
Schleifendiuretika wie Furosemid (Lasix) sind kontraindiziert.

Eine Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen (z. B. NSAR oder Aminoglykoside) ist zu vermeiden.

Cave
Eine Therapie mit Cisplatin unter einer GFR von 60 ml/min ist kontraindiziert.

Hämatologische Nebenwirkungen sind häufig, eine prophylaktische Begleittherapie mit G-CSF ist jedoch nicht angezeigt.

Cisplatin führt häufig zu einer Anämie, die nach längerer Therapie gehäuft auftritt. Durch Sensibilisierung der Erythrozyten kann eine Coombs-positive autoimmunhämolytische Anämie auftreten, die bei einem Hämoglobinabfall ausgeschlossen werden muss. Cisplatin ist stark emetogen und sollte obligat mit einem 5-HT_3-Antagonisten und Dexamethason, ggf. zusätzlich mit Aprepitant verabreicht werden.

Neben der Nephrotoxizität ist die Neurotoxizität die zweite wichtige chronische Nebenwirkung.

Sie kann sich als Ototoxizität und als periphere Neurotoxizität äußern.

Tipp

Audiometrische Kontrolluntersuchungen werden empfohlen.

Gelegentlich werden reversible Leberfunktionsstörungen mit Erhöhung der Transaminasen beobachtet.

Cisplatin führt häufig zu Phlebitiden. Bei einem Paravasat ist die Substanz gewebsreizend, ab einer Konzentration von 0,4 mg/ml jedoch gewebsnekrotisierend. Substanzspezifische Maßnahmen beinhalten trockene Kälte und die Betupfung mit 99 %iger DMSO-Lösung alle 8 h.

Aufgrund der substantiellen Toxizität von Cisplatin wurden mehrere Platinanaloga synthetisiert, die ein weniger breites Toxizitätsspektrum haben. Die wichtigsten Substanzen sind

- Carboplatin (cis-Diamincyclobutandicarboxylatoplatin) und
- Oxaliplatin (1,2-Diaminocyclohexanoxalatoplatin; Eloxatin).

Carboplatin wurde in Großbritannien entwickelt. Statt der Nephrotoxizität steht bei dieser Substanz die Myelosuppression im Vordergrund, die bei Cisplatintherapie kaum eine Rolle spielt. Carboplatin ist des Weiteren weniger emetogen und neurotoxisch. Während Carboplatin nur geringe Antitumorwirkung bei gastrointestinalen Tumoren zeigt, kann es Cisplatin ersetzen bei der Therapie

- des Ovarialkarzinoms,
- des Kopf-Hals-Bereiches,
- der Zervix und
- bei SCLC.

Meist wird die Dosis von Carboplatin nach der »area under the curve« (AUC; Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve) berechnet. Hierzu wird die Formel nach Calvert verwendet, welche die Nierenfunktion mit einbezieht:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = (\text{angestrebter AUC-Wert}) \times (\text{GFR} + 25)$$

Gemeinhin wird eine AUC von 5–7 mg/ml*min bei Carboplatinmonotherapie angestrebt (4–6 mg/ml*min bei vorbehandelten Patienten), während in Kombinationsprotokollen eine AUC von 4–6 mg/ml*min gängig ist. Im Gegensatz zu Cisplatin kann auch eine Therapie bei eingeschränkter GFR durchgeführt werden. Dabei wird bei einer GFR zwischen 30 und 60 ml/min eine Dosierung von 450 mg Carboplatin absolut empfohlen, wenn die prätherapeutischen Thrombozytenwerte über 200.000/µl liegen. Bei Thrombozytenwerten zwischen 100.000 und 200.000/µl sollten 300 mg Carboplatin absolut verabreicht werden. Eine GFR 30 ml/min gilt als Kontraindikation gegenüber Carboplatin. Eine Begleitwässerung ist nicht notwendig. Auch Carboplatin ist in präklinischen Modellen als Strahlensensitizer identifiziert worden. Gleichwohl basiert das Gros der Protokolle zur kombinierten Radiochemotherapie auf Cisplatin.

Trotz des verbesserten Nebenwirkungsspektrums ist Carboplatin bei cisplatinresistenten Tumoren in der Regel unwirksam. Auf der Suche nach Platinanaloga mit Antitumorwirkung in cisplatin- und carboplatinresistenten Tumoren wurden mehrere Diaminocyclohexanderivate synthetisiert.

Tipp

Oxaliplatin hat mittlerweile insbesondere beim Kolonkarzinom – einem Tumor, der lange Zeit als platinrefraktär galt – einen festen Stellenwert in der palliativen Erstlinienbehandlung.

Durch die Hinzugabe von Oxaliplatin werden die Ergebnisse der adjuvanten 5-FU-Therapie beim Kolonkarzinom verbessert.

Wie Cisplatin bildet es Addukte, insbesondere an Guanin und in zweiter Linie an Adenin. In vitro zeigte Oxaliplatin einen supraadditiven Effekt zur Radiotherapie auf humanen Kolonkarzinom- und murinen Adenokarzinomzelllinien (Blackstock et al. 1999; Cividalli et al. 2002). Da Oxaliplatin im Rahmen der palliativen Chemotherapie gastrointestinaler Tumoren in der Regel mit 5-FU kombiniert werden muss, um die volle Wirksamkeit zu entfalten, wurden die bislang durchgeführten klinischen Studien zur Radiochemotherapie mit beiden Substanzen durchgeführt. Interessante Daten zum Rektumkarzinom (Freyer et al. 2001; Gérard et al. 2003; Rödel et al. 2003; Carraro et al. 2002) sowie zum Ösophaguskarzinom (Khushalani et al. 2002) sind publiziert worden. Für das Rektumkarzinom wurden durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie pathologische Komplettremissionsraten von etwa 20 % sowohl in Kombination mit 5-FU als auch mit Capecitabin publiziert. Zwei Studien der letzten Jahre untersuchten die Addition von Oxaliplatin zu 5-FU bzw. Capecitabine in der neoadjuvanten Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. In einer französischen (Gerard et al. 2010) und einer italienischen Studie (Aschele et al. 2009) konnte bzgl. des Endpunktes pathologische Komplett-Remissionsrate (pCR) jedoch keine Überlegenheit für eine Addition von Oxaliplatin zu den bislang gängigen neoadjuvanten Therapieregimen mit 5-FU oder Capecitabine gezeigt werden. Aktuell laufende Studien

(PETACC-6 und CAO/AIO/ARO-04) untersuchen die Addition von Oxaliplatin nicht nur in der neoadjuvanten sondern insbesondere auch in der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms. Primärer Endpunkt beider Studien ist nicht die pCR Rate, sondern das krankheitsfreie Überleben.

Unter anderem wurden folgende Oxaliplatinapplikationsschemata getestet:

- Oxaliplatin 130 mg/m^2 in Woche 1 und 5 der Radiotherapie in Kombination mit 5-FU (kontinuierliche Infusion über 5 Tage in Woche 1 und 5 in einer Dosis von 350 mg/m^2 und Tag) oder Capecitabin (verschiedene Dosen; Freyer et al. 2001; Gérard et al. 2003; Glynne-Jones et al. 2003),
- Oxaliplatin 50 mg/m^2 Tage 1, 8, 22, 29 in Kombination mit Capecitabin (Rödel et al. 2003),
- Oxaliplatin 85 mg/m^2 Tage 1, 15, 29 in Kombination mit 5-FU (180 mg/m^2 bzw. 225 mg pro m^2 und Tag während der Strahlentherapie; Khushalani et al. 2002).

Alle Schemata werden als gut durchführbar und effektiv beschrieben. Welche Form der Gabe vorzuziehen ist, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

Oxaliplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht nephrotoxisch. Die Hauptnebenwirkung ist eine im Allgemeinen kumulative Neurotoxizität, die von einer akuten, in der Regel reversiblen Neurotoxizität abgegrenzt werden muss. Letztere kann als laryngeale bzw. pharyngeale Dysästhesie mit subjektivem Erstickungsgefühl einhergehen (weniger als 1 % der Fälle). Als Ursache der akuten Neuropathie wird eine vorübergehende Störung kalziumabhängiger Natriumkanäle diskutiert. Studien zur Prophylaxe bzw. Therapie dieser Nebenwirkung lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse, sodass der Goldstandard das Absetzen von Oxaliplatin bei sich entwickelnder schwerere kumulativer Neuropathie bleibt.

Cave
Die kumulative periphere Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität von Oxaliplatin.

Nach kumulativen Dosen von 800 mg/m^2 liegt das Risiko funktioneller Störungen bei 10–15 %.

Oxaliplatin sollte über einen Zeitraum von 2–6 h nach Prämedikation mit 5-HT$_3$-Antagonisten angewendet werden. Eine Begleitwässerung und eine prophylaktische Gabe von G-CSF sind nicht notwendig. In einem Fall wurde über eine Nekrose durch ein Paravasat von Oxaliplatin berichtet, während Kretzschmar et al. (2003) bei 5 Patienten mit Oxaliplatinparavasaten lediglich das klinische Bild einer aseptischen Gewebsentzündung sahen, die auf antiinflammatorische Therapie und Dexamethason gut ansprachen.

12.3.8 Mitomycin C

Die Rationale für die Verwendung von Mitomycin C im Rahmen der Radiochemotherapie ist dessen Potential, hypoxische Zellen abzutöten, die als wenig strahlensensibel gelten.

Tipp

Präklinische Daten legen nahe, dass Mitomycin C, appliziert vor der Bestrahlung, supraadditiv wirkt.

In Tumormodellen eines humanen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms wurde nachgewiesen, dass eine Kombination mit Mitomycin C die Tumorzellrepopulation im Vergleich mit alleiniger Radiotherapie signifikant reduziert (Budach et al. 2002).

Mitomycin ist ein aus einer Streptomycesspezies gewonnenes antineoplastisches Antibiotikum, dessen zentraler Bestandteil ein Aziridinring ist. Es wird insbesondere unter Hypoxiebedingungen reduziert und wirkt – nach Öffnen des Aziridinringes – alkylierend durch die Quervernetzung der DNA-Stränge. Durch Bildung freier Radikale kommt es zu Strangbrüchen. Die Ausscheidung der Ausgangssubstanz (etwa 25 %) bzw. deren Metabolite erfolgt vorwiegend renal. Mitomycin C hat ein breites Wirkspektrum, es wird in der Regel in Kombinationsregimen in einer Dosis von 10–15 mg/m^2 als Bolus alle 4–6 Wochen verwendet. Haupteinsatzgebiet dürften Tumoren des Gastrointestinaltraktes sowie das NSCLC sein. In Kombination mit wöchentlichen 24-Stunden-Infusionen von 5-FU (2000–2600 mg/m^2) wurde eine Dosis von 10 mg/m^2 alle 3 Wochen als sicher und effektiv ermittelt, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Hartmann et al. 2003). Mittlerweile sind auch Kombinationsschemata mit Capecitabin etabliert, bei denen zur Standardkombinationsdosis des oralen 5-FU-Derivates (2000 mg/m^2 Tag 1–14, Wiederholung Tag 22), an Tag eins jedes Zyklus 7–10 mg/m^2 Mitomyin C appliziert werden (z. B. Hofheinz et al. 2003). Da Mitomycin C – neben den Taxanen in besonderer Intensität – das für den letzten Konversionsschritt von Capecitabin in 5-FU essenzielle Enzym Thymidinphosphorylase, hochregulieren kann, erscheint diese Kombination vielversprechend.

Cave
Hauptnebenwirkung von Mitomycin ist eine kumulative, dosislimitierende Myelosuppression (insbesondere Thrombopenien).

Diese kann über Wochen anhalten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind seltener. Pulmonale Toxizität in Form von Pneumonitis bis zur Fibrose wird beobachtet. Bei etwa 2–5 % der Patienten entwickelt

sich ein hämolytisch-urämisches Syndrom, dessen Genese bislang ungeklärt ist, das jedoch in Einzelfällen zur Dialysepflichtigkeit führen kann. Es ist ferner ungeklärt, ob diese Nebenwirkung mit der kumulativen Dosis von Mitomycin korreliert.

Haupteinsatz von Mitomycin C in der kombinierten Radiochemotherapie ist die Behandlung des Analkarzinoms und mit Abstrichen das Ösophaguskarzinom. Beim Analkarzinom wurde in einer RTOG-Studie der Frage nachgegangen, inwieweit Mitomycin C zusätzlich zu einer Radiochemotherapie mit 5-FU den Therapieerfolg verbessert. In dieser Studie waren die kolostomiefreie Überlebensrate (71 % vs. 59 %; p=0,014) und das krankheitsfreie Überleben (73 % vs. 59 %; p=0,0003) durch die Hinzunahme von Mitomycin C signifikant verbessert worden (Flam et al. 1996).

Cave

Die Rate an schweren Nebenwirkungen wurde jedoch durch die Addition von Mitomycin C annähernd verdreifacht (23 % vs. 7 %).

Möglicherweise kann in der nahen Zukunft auch bei der kombinierten Radiochemotherapie des Analkarzinoms 5-FU durch Capecitabine ersetzt und in Kombination mit Mitomycin C eingesetzt werden. In einer Phase-II-Studie ergab sich eine geringe Toxizität bei akzeptabler Patientencompliance und klinischer CR von 77 % (Glynne-Jones et al. 2008).

Die aktuell empfohlene Radiochemotherapie für das Analkarzinom beträgt wie folgt:

Mitomycin C 10 mg/m^2 an Tag 1 und 29 sowie 5-FU als kontinuierliche Infusion (1000 mg/m^2 pro Tag über 24 h Tage 1–5 und 29–33) zusätzlich zu einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit 45–50 Gy (ggf. lokale Dosisaufsättigung bei Tumoren über 4 cm).

Eine Kreatininerhöhung über 1,7 mg/dl stellt eine relative Kontraindikation gegen eine Mitomycin-C-Therapie dar.

Cave

Bei schweren Leberfunktionsstörungen sollte Mitomycin C prinzipiell nicht angewendet werden, wenngleich Patientinnen mit ausgeprägt hepatisch metastasiertem Mammakarzinom von einer 5-FU-Mitomycin-C-Kombinationstherapie teils deutlich profitierten (Loibl et al. 2003).

Spezifische Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten existieren nicht. Eine begleitende Hydrierung ist nicht angezeigt. Zur Prophylaxe pulmonaler Nebenwirkungen wird eine Begleittherapie mit Steroiden eingesetzt (z. B. Dexamethason 8 mg i. v. oder Solu-Decortin 50 mg i. v.).

Tipp

Beim Einsatz von Mitomycin C – insbesondere beim Überschreiten einer Kumulativdosis von 28 mg/m^2 – sollten zusätzlich zu den üblichen Routinekontrollen regelmäßig auch Hämolyseparameter untersucht werden, um ein beginnendes hämolytisch-urämisches Syndrom ggf. frühzeitig zu diagnostizieren.

Zu den Hämolyseparametern gehören Haptoglobin, Bilirubin, LDH und Fragmentozyten im Blutausstrich.

Mitomycin C wird als Bolus verabreicht, Paravasate der Substanz sind gewebsnekrotisierend. Neben den üblichen Maßnahmen werden beim Austritt von Mitomycin C ins Gewebe trockene Kühlung und eine Lokaltherapie mit DMSO empfohlen (99 %ige DMSO-Lösung alle 8 h steril ohne Druck auftragen).

Zusammenfassend gilt Mitomycin C in der kurativen Radiochemotherapie des Analkarzinoms als Mittel der ersten Wahl. Aufgrund seiner Fähigkeit, hypoxische Zellen abzutöten, kann Mitomycin C aber neben der palliativen Chemotherapie bei gastrointestinalen Tumoren auch bei der Radiochemotherapie gastrointestinaler Tumoren wie des Ösophaguskarzinoms für Patienten, die kein Cisplatin erhalten können, erwogen werden. Besondere Aufmerksamkeit – insbesondere nach Verabreichung hoher Kumulativdosen – verdient die Entwicklung eines hämolytisch-urämischen Syndroms.

12.3.9 Temozolomid

Temozolomid (Temodal) fällt in die Gruppe der Alkylantien.

Als Prodrug oral verabreicht zerfällt es im Körper bei physiologischem pH-Wert rasch zu MTIC (Monomethyltriazen-imidazol-carboxamid), der aktiven Substanz. Im Unterschied zu Dacarbazin (DTIC), das metabolisch in der Leber zu MTIC aktiviert wird, ist dieser Zerfall nichtenzymatisch-metabolisch, was zu einer homogeneren Verteilung von MTIC im Körper führt. Aufgrund seiner Lipophilie überwindet Temozolomid rasch die Blut-Hirn-Schranke. Die Antitumorwirkung basiert auf einer Methylierung des Guanins. Temozolomid ist zugelassen für die Behandlung maligner Gliome. In einer randomisierten Studie an 225 Patienten mit Glioblastoma multiforme (GBM) wurde Temozolomid mit Procarbazin verglichen. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben war für Temozolomid signifikant besser (7,3 vs. 5,6 Monate und 2,9 vs. 1,9 Monate). Temozolomid besitzt des Weiteren Aktivität beim metastasierten Melanom. Das übliche Dosierungsschema von Temozolomid ist 200 mg/m^2

für 5 Tage, wiederholt alle 29 Tage. Chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten erhalten zunächst 150 mg/m^2.

Tipp

Temozolomid wurde initial sequentiell zur Strahlentherapie eingesetzt wurde. Mittlerweile ist klar, dass Temozolomid als Strahlensensitizer wirkt (van Rijn et al. 2000).

Temozolomid induziert an Gliomzellen einen Arrest in der strahlensensitiven G_2-M-Phase des Zellzyklus (Hirose et al. 2001). In Kombination mit einer konventionell fraktionierten Radiatio bei Patienten mit neu diagnostiziertem GBM wurde eine Dosis von 75 mg/m^2 Temozolomid für sicher und effektiv befunden (Lanzetta et al. 2003). In einer Studie an 64 Patienten mit GBM wurde mit einer kombinierten Radiochemotherapie in der gleichen Dosis ein medianes Überleben von 16 Monaten erreicht (Stupp et al. 2002). Grad-3- oder -4-Neutropenie bzw. -Thrombopenie wurde bei 6 % der Patienten gesehen. Zwei schwere Infektionen mit Pneumocystis carinii wurden beobachtet, die in dieser Studie zur Einführung von prophylaktischen Pentamidininfusionen führte.

Die pivotale Studie zur Radiochemotherapie des Glioblastoms mit Temozolomid wurde 2005 publiziert (Stupp et al. 2005). Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom wurden randomisiert zwischen Radiotherapie alleine (60 Gy; 30x 2 Gy) und einer Radiochemotherapie mit Temozolomid (60 Gy plus 75 mg/m² täglich, auch am Wochenende, gefolgt von sechs Zyklen Temozolomid Chemotherapie 150–200 mg/m² Tage 1–5, alle 4 Wochen). Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung des medianen (14,6 versus 12,1 Monate) und des 2-Jahres-Überlebens (26,5 % versus 10,4 %). Insbesondere Patienten, die einen methylierten MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) Promotor besitzen, zeigten einen deutlichen Benefit von Temozolomid (Hegi et al. 2005). Das epigenetische MGMT-»silencing« führt zu einer verminderten DNA-Reparatur unter Alkylantien-Therapie und dadurch zu besserer Wirksamkeit von Temozolomid. In der beschriebenen Studie zeigten die 45 % Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor ein Überleben von 21,7 Monaten unter Radiotherapie plus Temozolomid versus 15,3 Monate mit Radiatio alleine. Bei Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor führt die Addition von Temozolomid zu einem lediglich geringen und nicht signifikanten Überlebensunterschied.

Hauptnebenwirkungen von Temozolomid sind gastrointestinale Störungen (Nausea und Emesis bei etwa 40 % der Patienten). Höhergradige Myelotoxizität ist bei etwa 20 % der Patienten zu erwarten. Temozolomid wird üblicherweise ohne Komedikation verabreicht. Antiemetika können jedoch vor oder nach der Einnahme von Temozolomid verabreicht werden. Die Kapseln sollten ungeöffnet, unzerkaut mit Wasser 1 h vor der Mahlzeit appliziert werden. Die Plasmaclearance ist unabhängig vom Lebensalter, sodass keine altersspezifische Dosisempfehlung gegeben werden kann. Bei Patienten über 70 Jahren scheint jedoch ein leicht erhöhtes Risiko einer Myelosuppression zu bestehen. Es liegen des Weiteren keine Erfahrungen bei Niereninsuffizienz oder schwerer Leberfunktionsstörung vor, während eine leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz die Pharmakokinetik von Temozolomid nicht signifikant beeinflusst.

12.3.10 Beispiele für die Kombination von molekular-gezielten Substanzen mit der Strahlentherapie

Angriffspunkt am epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)

Eine Überexpression des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (»epidermal growth factor receptor«, EGFR) wird in Zusammenhang mit einer rascheren Tumorproliferation, Angiogenese und Metastasierungsrate und damit einhergehender schlechterer Prognose gebracht.

EGFR wird in einer Reihe von Tumoren überexprimiert. Damit ist dieser Rezeptor ein interessantes »Target« für medikamentöse Therapieansätze. Es wurden zwei Klassen an Medikamenten entwickelt, um den EGF-Rezeptor und damit die nachgeschaltete Kaskade der Signaltransduktion zu blockieren.

- Cetuximab und Panitumumab sind monoklonale Antikörper, die an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors binden.
- Gefitinib (ZD1839, Iressa) und Erlotinib (OSI-774, Tarceva) hingegen sind niedermolekulare Inhibitoren der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase, welche die Zellwand passieren und an die zytoplasmatische Rezeptordomäne binden.

Cetuximab besitzt als Monosubstanz beim Kolonkarzinom auch nach Versagen von 5-FU und Irinotecan substanzielle Antitumorwirkung. Die Substanz wurde daher initial für das metastasierte Kolonkarzinom nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie zugelassen. Mittlerweile ist Cetuximab auch für die Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Von dieser Therapie profitieren jedoch ausschließlich Patienten, wenn das K-RAS-Tumorsuppressorgen in unmutierter Form, als sog. Wildtyp vorliegt. Patienten mit mutiertem K-RAS-Status haben hingegen von einer Therapie mit Cetuximab

oder Panitumumab keinen Benefit. Ein prätherapeutisches Screening auf K-RAS ist daher vorgeschrieben.

Eine Anzahl von Arbeiten hat gezeigt, dass eine EGFR-Überexpression mit Strahlenresistenz vergesellschaftet ist, und dass durch eine Radiotherapie der EGF-Rezeptor und die konsekutive Signaltransduktion hochreguliert wird.

Tipp

Insofern kann dieser Pathway als ein Schutzmechanismus von Tumoren gegen Strahlenschäden verstanden werden.

Die Rationale einer Kombination von EGF-Rezeptorblocker und Strahlentherapie ergibt sich aus diesen Beobachtungen zwangsläufig.

In präklinischen Modellen konnte ein strahlenverstärkender Effekt durch Cetuximab und Gefitinib nachgewiesen werden (Herbst et al. 2003). Cetuximab wurde in einer Phase-I-Studie bei 16 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit konventioneller (70 Gy, 2 Gy pro Tag) und hyperfraktionierter (76,8 Gy, 1,2 Gy 2-mal pro Tag) Strahlentherapie kombiniert (Robert et al. 2001). Die Therapie war sicher durchführbar.

Tipp

Es konnte gezeigt werden, dass das als Monotherapie gebräuchliche Therapieschema auch parallel zur Radiotherapie verabreicht werden konnte.

Alle Patienten erreichten eine Remission, die bei 13 von 15 Patienten komplett war.

Daher wurde zunächst bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren eine pivotale Phase-III Studie zum Stellenwert von Cetuximab in der Radiotherapie durchgeführt. In dieser Studie erhielten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren entweder eine alleinige Radiatio oder zusätzlich Cetuximab in Standarddosis. Mittlerweile liegen 5-Jahres-Überlebensdaten vor (Bonner et al. 2010). Das mediane Überleben im Kombinationsarm liegt bei 49,0 versus 29,3 Monaten im Radiotherapiearm alleine. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 45,6 % im Cetuximab-Arm und 36,4 % im Radiatio-alleine-Arm. Cetuximab wurde für die kombinierte Therapie mit Radiatio lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren zugelassen. Eine Zulassung besteht auch für Patienten mit metastasierten Kopf-Hals Tumoren.In einer weiteren Studie (Ang et al. 2011) zeigte jedoch Cetuximab zusätzlich zur Radiochemotherapie keinen Vorteil.

Diese Ergebnisse gaben Anlass, Cetuximab auch in Kombination mit einer Strahlenchemotherapie beim Rektumkarzinom zu untersuchen. Die Ergebnisse beim Rektumkarzinom sind jedoch mit relativ niedrigen pCR Raten enttäuschend. Viele Autoren diskutieren einen bislang nicht erklärter antagonistischer Effekt der Radiochemoimmuntherapie (Glynne-Jones et al. 2010). Des Weiteren war insbesondere die Diarrhörate der Radiochemotherapie durch die Addition der anti-EGFR Antikörper in einigen Studien stark erhöht worden. Auch die bislang vorliegenden Daten zu KRAS als Biomarker in diesem neoadjuvanten Therapieansatz sind uneinheitlich. In einer größeren Analyse bei 58 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom unter Therapie mit Cetuximab, Capecitabin und Irinotecan war KRAS weder bzgl. der Tumorregression (pCR Rate) noch bzgl. des 3-Jahres-Krankheits-freien Überlebens prädiktiv (Erben et al. 2010). Die untersuchten Patientengruppen sind jedoch zu klein, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen (Bengala et al. 2009, Debucquoy et al. 2009, Erben et al. 2010). Zusammenfassend sind die bislang vorliegenden Daten aus Phase I/II Studien bezüglich der pCR Rate nicht ermutigend. Schlussendlich kann jedoch nur eine Phase-III Studie mit Patienten-relevanten Endpunkten (krankheitsfreies und Gesamtüberleben) den potentiellen Stellenwert der anti-EGFR Antikörper zeigen.

Panitumumab ist seit 2007 in Deutschland für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms nach Versagen der Standard-Chemotherapeutika 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan zugelassen. Wie bei Cetuximab beschränkt sich die Zulassung auf Tumoren mit K-RAS-Wildtyp. Eine Studie aus dem Jahr 2008 konnte die Überlegenheit von Panitumumab über alleinige Supportivtherapie (best supportive care; BSC) für Patienten mit K-RAS Wildtyp im Vergleich zu Patienten mit mutiertem K-RAS Status zeigen. Das progressionsfreie Überleben dieser chemotherapeutisch »ausbehandelten« Patienten mit Wildtyp war im Vergleich zur Gruppe mit BSC signifikant verlängert (12,3 versus 7,3 Wochen) (Amado et al. 2008). Zur Radiochemotherapie mit Panitumumab liegen aktuell noch keine vollpublizierten Daten vor.

Hauptnebenwirkung von Cetuximab und Panitumumab sind akneähnliche Hautausschläge (skin rash). Um die Ausprägung der Hautveränderungen zu minimieren, kann der Patient bereits vor deren Auftreten prophylaktisch Doxycyclin (100–200 mg / Tag) oder Minocyclin (100 mg / Tag) einnehmen. Bei bereits bestehendem Rash kann die lokale Anwendung von antibiotischen oder cortisonhaltigen Salben den Hautausschlag lindern. Ein allgemein anerkanntes Behandlungsregime des skin rash kann jedoch nicht definiert werden. Eine Umfrage unter deutschen Onkologen konnte beispielsweise zeigen, dass große Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsstrategien bestehen (Hassel et al. 2010).

Cetuximab wird nach einer Loadingdose von 400 mg/m^2 wöchentlich in einer Dosis von 250 mg/m^2 infundiert,

Panitumumab wird in einer Dosis von 6 mg/kg alle zwei Wochen verabreicht. Eine Prämedikation bei Gabe des humanen Antikörpers Panitumumab ist nicht erforderlich. Der chimärer anti-EGFR Antikörper Cetuximab erfordert jedoch eine Prämedikation mit Antihistaminika und Cortikosteroiden.

Gefitinib (Iressa) ist ein oraler selektiver Inhibitor der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase. Als Monotherapie in einer Tagesdosis von 250 mg ist er in der Behandlung des zytostatikarefraktären NSCLC wirksam. In zwei Studien zur Monotherapie bei Patienten mit vorbehandeltem NSCLC zeigten sich objektive Ansprechraten zwischen 12 % und 18 % sowie eine Verbesserung von Tumorsymptomen bei etwa 40% der Patienten (z. B. Kris et al. 2003).

Für Gefitinib konnte ein Zusammenhang zwischen dem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors und den Ansprechraten gefunden werden. Es zeigte sich, dass insbesondere Nichtraucher mit NSCLC und mutiertem EGFR von der Therapie mit Gefitinib profitieren. Eine Phase-III-Studie konnte bei diesem Patientenkollektiv die Überlegenheit einer Gefitinib-Monotherapie gegenüber einer Standardchemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zeigen. Die Unterschiede zwischen den 12-Monatsraten an progressionsfreiem Überleben waren mit 24,9 % vs. 6,7 % hoch signifikant (Tony et al. 2009).

In Kombination mit anderen Chemotherapeutika scheint Gefitinib bislang jedoch nicht sinnvoll einsetzbar zu sein. In Kombination mit einer Cisplatin- bzw. gemcitabinhaltigen oder carboplatin- bzw. pacltaxelhaltigen Erstlinientherapie des NSCLC verbesserte Gefitinib in zwei randomisierten Studien weder die Ansprechrate noch die Überlebensparameter – bei allerdings bzgl. des EGFR Mutationsstatus unselektierten Patienten (Giaccone et al. 2004; Herbst et al. 2004).

Parallel zur Strahlentherapie verabreicht, erwies sich Gefitinib bei humanen Kolonkarzinom-Xenografts als strahlenverstärkend (Williams et al. 2001). Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konnte in kürzlich veröffentlichten Phase-I/II-Studie eine akzeptable Toxizität von Gefitinib während einer Radiotherapie gezeigt werden. Eine Verbesserung von Ansprechraten oder Gesamtüberleben konnte bislang nicht gezeigt werden (Caponigro et al. 2008, Hainsworth et al. 2009)

Erlotinib (Tarceva) ist seit 2005 für die Second-Line-Therapie des NSCLC zugelassen. Eine Phase-III-Studie konnte für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer oder zwei vorausgegangenen Chemotherapien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens von 2 Monaten bzw. 0,4 Monaten durch die Einnahme von Erlotinib im Vergleich zu Placebo zeigen (Shepherd et al. 2005). Zudem konnte in der Erlotinibgruppe eine Verbesserung der Tumorsymptome und der Lebensqualität erreicht werden. Aufgrund der Daten aus der kürzlich veröffentlichten SATURN-Studie erhielt Erlotinib zudem die Zulassung für die 1st-Line-Erhaltungstherapie für Patienten mit Krankheitsstabilisierung (»stable disease«) nach platinbasierter 1st-Line-Chemotherapie (Cappuzzo et al. 2009).

Beim Pankreaskarzinom führte die Kombination aus Erlotinib und Gemcitabin im Vergleich mit Gemcitabin alleine in einer randomisierten Phase-III Studie zu einer geringen, wenngleich statistisch signifikanten Verbesserung des medianen und des 1-Jahresüberlebens. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im Erlotinib-Arm bei 23 %, im Gemcitabin/Placebo-Arm bei 17 %. Insbesondere Patienten mit einem starken Rash profitierten von Erlotinib (Moore et al. 2007).

Für die Kombination Radiatio und Erlotinib sind bislang nur wenige Daten publiziert. In einer Phase-II-Studie erhielten 24 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom zusätzlich zu einer Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin (60 Gy) täglich 150 mg Erlotinib. Die Therapie war gut durchführbar, und die 2-Jahres-Überlebensratelag bei etwa 70 % (Li et al. 2010).

Angriffspunkt am Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Bevacizumab (Avastin®) bindet an den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), einen der wichtigsten angiogenetischen Wachstumsfaktoren. Bislang ist die Substanz für die 1st-Line-Chemotherapie zahlreicher metastasierter Tumorerkrankungen eingesetzt, unter anderem für das kolorektale Karzinom, das Hypernephrom, das Lungenkarzinom (Ausnahme: Plattenepithel-Karzinome) und das Mammakarzinom. Bislang gibt es lediglich für das Rektumkarzinom verwertbaren Daten bezüglich einer Kombination mit einer RChT im neoadjuvanten Stratum. Die Rationale der Kombination von Bevacizumab mit einer RChT ergibt sich aus klinischen Beobachtungen, dass VEGF überexprimierende Rektumkarzinome mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Marquardt et al. 2009). Des Weiteren ist aus präklinischen Untersuchungen bekannt, dass Tumoren als Reaktion auf eine Strahlentherapie pro-angiogene Faktoren, insbesondere VEGF, hochregulieren. Mittlerweile wurden mehrere Phase-I und II Studien publiziert oder auf Kongressen vorgestellt, aus denen jedoch teils widersprüchliche Ergebnisse berichtet werden (Blaszkowsky et al. 2009; Crane et al. 2010; Czito et al. 2007; Di Petrillo et al. 2009; Marijnen et al. 2008; Nogue et al. 2009; Resch et al. 2010; Willett et al. 2004, 2009). Nahezu allen Studien gemein ist die sehr hohe Rate an pathologischen Komplettremissionen. Die gepoolten pCR Rate von Bevacizumab / 5-FU-basierter RChT liegen bei etwa 20 %, die pCR Rate von Bevacizumab / 5-FU / Oxaliplatin-basierter RChT gar bei etwa 30 %.

In mehreren Studien zu Bevacizumab-basierter RChT wurden vergleichsweise hohe Raten an postoperativen Komplikationen berichtet, sodass die konsistent hohe pCR Rate durch die chirurgischen Komplikationsraten relativiert wird.

Tipp

Zusammenfassend sollten die bislang vorliegenden Daten zur chirurgischen Morbidität nach einer bevacizumab-basierten RChT trotz sehr hoher pCR Anlass zur Vorsicht geben. Außerhalb von klinischen Studien sollte der Antikörper derzeit nicht mit einer neoadjuvanten RChT kombiniert werden.

Hauptnebenwirkungen von Bevacizumab sind Erhöhungen des Blutdrucks, Epistaxis, Proteinurie. Selten werden gastrointestinale Perforationen und arterielle Thromboembolien (Koronarsyndrome, zerebrale Durchblutungsstörungen etc.) beobachtet. Der Patient sollte daher angehalten werden, Blutdruckkontrollen durchzuführen; der Urin sollte regelmäßig auf Protein hin untersucht werden. Patienten sollten angehalten werden, bei unklarer abdominellen bzw. thorakalen Schmerzen einen Arzt aufzusuchen.

Literatur

Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26(10):1626-34. Epub 2008 Mar 3. PubMed PMID: 18316791

Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI et al. (2011) A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III–IV head and neck squamous cell carcinomas. J Clin Oncol; 29 (suppl; abstr. 5500)

Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G et al. (2002) Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. J Clin Oncol 20:3644–3650

Aschele C, Pinto C, Cordio S et al. (2009) Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 18S:804S; CRA4008

Bengala C, Bettelli S, Bertolini F et al. (2009) Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. Ann Oncol 20(3):469–474

Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M et al. (2003) Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. Oncology 65(3): 198–203

Blackstock AW, Hess S, Chaney S et al. (1999) Oxaliplatin: in vitro evidence of its radiation sensitizing activity. Preclinical observations relevant to clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:253

Blaszkowsky LS, Hong TS, Zhu AX, et al. (2009). A phase I/II study of bevacizumab (beva), erlotinib (erl), and 5-fluorouracil (5-FU) with concurrent external beam radiation therapy (RT) in locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol 27:15s (suppl; abstr 4106).

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen, et al. (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer. 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 11:21–28

Budach W, Paulsen F, Welz S et al. (2002) Mitomycin C in combination with radiotherapy as a potent inhibitor of tumour cell repopulation in a human squamous cell carcinoma. Br J Cancer 86:470–476

Caponigro F, Romano C, Milano A et al. (2008) A phase I/II trial of gefitinib and radiotherapy in patients with locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. Anticancer Drugs 19(7):739–744

Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. (2009) SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. J Clin Oncol 27:7s, (Suppl); abstr 8001

Carraro S, Roca EL, Cartelli C et al. (2002) Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATTGI study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:397–402

Choy H, Kim DW (2003) Chemotherapy and irradiation interaction. Sem Oncol 30(Suppl 9):3–10

Cividalli A, Ceciarelli F, Livdi E et al. (2002) Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1092–1098

Crane C, Crane CH, Eng C et al. (2010) Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(3):824–830

Czito BG, Bendell JC, Willett CG et al. (2007) Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(2):472–478

Davies Cde L, Lundstrom LM, Frengen J et al. (2004) Radiation improves distribution and uptake of liposomal doxorubicin (caelyx) in human osteosarcoma xenografts. Cancer Res 64:547–553

Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A et al. (2009). Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. J Clin Oncol 27(17):2751–2757

Di Petrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J et al. (2009) Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation in clinical stage II-III rectal cancer J Clin Oncol 27:15s (suppl; abstr 4105)

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. Lancet 355:1041–1047

Dunst J, Reese T, Setter T et al. (2002) Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. J Clin Oncol 20:3983–3991

De Lange SM, van Groeningen CJ, Mejer OWM et al. (2002) Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer 38:1212–1217

Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S et al. (2002) Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. J Surg Oncol 81:138–143

Erben P, Ströbel P, Horisberger K et al. (2010) KRAS & BRAF mutations and PTEN expression do not predict efficacy of cetuximab-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys [im Review]

Feliu J, Calvillo J, Escribano A et al. (2002) Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-leucovorin plus radiotherapy. Ann Oncol 13:730–736

Flam MS, John M, Pajak T et al. (1996) Role of mitomycin C in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 14:2527–2539

Freyer G, Bossard N, Romestaing P et al. (2001) Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, L-folinic acid, and concomitant radiotherapy in rectal cancer: the Lyon R97–03 phase I trial. J Clin Oncol 19:2433–2438

Gerard JP, Chalet O, Nemoz C et al. (2003) Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0–04 phase II trial. J Clin Oncol 21:1119–1124

Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol 28:1638–1644

Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. (2004) Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. J Clin Oncol 22:777–784

Glimelius B, Jakobsen A, Graf W et al. (1998) Bolus injection (2–4 min) versus short-term (10–20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Eur J Cancer 34:674–678

Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, McDonald A et al. (2003) Phase I/II study of preoperative radiation and capecitabine in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: the Socrates study. Proc Am Soc Clin Oncol 22:1174

Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. (2008) EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. National Cancer Research Institute Anal Sub Group and Colorectal Clinical Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(1):119–126

Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M et al. (2010) Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? Acta Oncol [Epub ahead of print]

Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd et al (2009) Neoadjuvant chemotherapy/gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. Cancer 115(10):2138–46

Hartmann JT, Oechsle K, Quietzsch D et al. (2003) Protracted infusional 5-fluorouracil plus high-dose folinic acid combined with bolus mitomycin C in patients with gastrointestinal cancer: a phase I/II dose escalation study. Br J Cancer 89:2051–2056

Hassel JC, Kripp M, Al-Batran S, Hofheinz RD. Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists. Onkologie 33(3):94-8. Epub 2010 Feb 22. PubMed PMID: 20215799

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352: 997–1003

Heidelberger C, Chaudhuari NK, Danneberg P et al. (1957) Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. Nature 179:2557–2560

Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ et al. (1958) Studies on fluorinated pyrimidines II. Effects of transplanted tumors. Cancer Res 18:305–317

Herbst RS, O'Reilly MS (2003) The rationale and potential of combining novel biologic therapies with radiotherapy: focus on non-small cell lung cancer. Sem Oncol 30(Suppl 9): 113–123

Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. (2004) Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. J Clin Oncol 22:785–794

Hirose Y, Berger, Pieper RO (2001) P53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. Cancer Res 61:1957–1963

Hoff PM, Janjan N, Saad ED et al. (2000) Phase I study of preoperative oral uracil and tegafur plus leucovorin and radiation therapy in rectal cancer. J Clin Oncol 18:3529–3534

Hofheinz R, Hartmann J, Hartung G et al. (2003) Increasing doses of capecitabine in combination with mitomycin: a phase I study in patients with pretreated gastrointestinal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22:1316

Hofheinz R, von Gerstenberg-Helldorf B, Wenz F et al. (2004) Phase-I-study of irinotecan (CPT-11) and capecitabine in combination with concurrent radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23:2203

Jensen JN, Lock-Andersen J, Langer SW et al. (2003) Dexrazoxane – a promising antidote in the treatment of accidental extravasation of anthracyclines. Scand J Plast Reconstr Hand Surg 37:174–175

Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G et al. (2002) Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 20:2844–2850

Klautke G, Kirchner R, Hopt U et al. (2001) Continuous infusion of 5-FU and weekly irinotecan with concurrent radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced or recurrent rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 20:555

Kretzschmar A, Pink D, Thuss-Patience P et al. (2003) Extravasations of oxaliplatin. J Clin Oncol 21:4068–4069

Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. (2003) Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer. A randomized trial. JAMA 290:2149–2158

Kuten A, Anacak Y, Abdah-Bortnyak R et al. (2003) Neoadjuvant radiotherapy concurrent with weekly paclitaxel and carboplatin and followed by surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 26:184–187

Lanzetta G, Campanella C, Rozzi A et al. (2003) Temozolomide in radio-chemotherapy combination treatment for newly diagnosed glioblastoma multiforme: phase II clinical trial. Anticancer Res 23:5159–5164

Li G, Hu W, Wang J et al. (2010) Phase II Study of Concurrent Chemoradiation in Combination with Erlotinib for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20350790

Lövey J, Koronczay K, Remenár E et al. (2003) Radiotherapy and concurrent low-dose paclitaxel in locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 68:171–174

Loibl S, von Minckwitz G, Schwedler K et al. (2003) Mitomycin, folinic acid, 5-FU (Mi-Fo-FU) as salvage chemotherapy for hepatic failure due to liver metastases in breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22:326

Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM (Hrsg) (2002) Paravasation von Zytostatika. Ein Kompendium für Prävention und Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Marijnen CA (2008) Preoperative chemoradiotherapy regimen with capecitabine and bevacizumab in locally advanced rectal cancer: a feasibility study of the Dutch Coloretcal Cancer Group (DCCG). J Clin Oncol 26: (suppl; abstr 15040)

Marquardt F, Rödel F, Capalbo G et al. (2009) Molecular targeted treatment and radiation therapy for rectal cancer. Strahlenther Onkol 185(6):371–378

Mason KA, Hunter NR, Milas M et al. (1997) Docetaxel enhances tumor radioresponse in vivo. Clin Cancer Res 3:2431–2438

Maurer AM, Masters GA, Haraf DJ et al. (1998) Phase I study of docetaxel with concomitant thoracic radiation therapy. J Clin Oncol 16:159–164

Mehta VK, Cho CC, Ford JM et al. (2003) Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:132–137

Meyer JL, Vaeth JM (Hrsg) (1992) Radiotherapy/chemotherapy interactions in cancer treatment. Karger

Molls M (1996) Prinzipien der Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) Strahlentherapie. Radiologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 189–205

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25(15):1960–1966

Mose S, Class R, Weber HW et al. (2002) Kombination von Radiotherapie und Gemcitabine. Bewertung klinischer Daten auf der Basis experimenteller Erkenntnisse. Strahlenther Onkol 178:59–70

Mudad R, Ramsey M, Kovitz K et al. (2003) Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a dose finding study. Lung Cancer 39:173–177

Nogue M, Salud A, Vicente P et al. (2009) Addition of bevacizumab to induction plus concomitant capecitabine-oxaliplatin (XELOX) chemoradiotherapy (CRT) in MRI poor prognosis locally advanced rectal cancer: Avacross study. J Clin Oncol 18S:193S; 4100

O'Connell MJ, Martenson JA, Weiand HS et al. (1994) Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 331:502–50

Resch G, de Vries A, Öfner D et al. (2010) Preoperative treatment with capecitabine (C), bevacizumab (B), and radiotherapy (RT) for primary locally advanced rectal cancer (LARC): A two-stage phase II clinical trial. ASCO GI Cancer Symposium 2010; Abstract No. 496.

Rich TA, Kirichenko AV (2001) Camptothecin schedule and timing of administration with irradiation. Oncology 15 (Suppl 5):37–41

Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA et al. (2001) Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 19:3234–3243

Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al. (2003) Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. J Clin Oncol 21:3098–3104

Rotman M, Aziz H, Wasserman TH (1997) Chemotherapy and irradiation. In: Perez CA, Brady LW et al. (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott-Raven Publishers, S 705–722

Saußele S, Petzold A, Gemünden C et al. (2003) DPD deficiency in patients treated with 5-fluorouracil and capecitabine detected by melting curve analysis. Onkologie 26 (Suppl 5):793

Scagliotti GV, Manegold C, Buchholz E et al. (2002) Randomized phase II study evaluating the feasibility of thoracic radiotherapy with or without weekly docetaxel (taxotere) following induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel in unresectable stage IIIA-B non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 21:1279

Shepherd, FA, Pereira, J, Ciuleanu, TE, et al. (2005) Erlotinib in previously tested non-small cell lung cancer. N Engl J Med 353,123–*132*

Schilsky RL (1992) Biochemical pharmacology of chemotherapeutic drugs used as radiation enhancers. Sem Oncol 19 (Suppl 11):2–7

Spigel DR, Greco FA, Meluch AA et al. (2010) Phase I/II Trial of Preoperative Oxaliplatin, Docetaxel, and Capecitabine With Concurrent Radiation Therapy in Localized Carcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction. J Clin Oncol 28(13):2213–2219.Epub 2010 Mar 29.

Steren A, Sevin BU, Perras J et al. (1993) Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. Gyn Oncol 48: 282–285

Stupp R, Mason WP, van den Bent et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.N Engl J Med 352:987–996

Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V et al. (2003) Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21:3402–3408

Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR et al. (1997) Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. J Clin Oncol 15:2030–2039

Tishler RB, Geard CR, Hall EJ et al. (1992) Taxol sensitizes astrocytoma cells to radiation. Cancer Res 52:3495–3497

Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D. et al. (2009) Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med 361:2485–2487

Ulutin HC, Pak Y (2003) Preliminary results of radiotherapy with or without weekly paclitaxel in locally advanced nonsmall cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 129:52–56

van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J et al. (2000) Survival of human glioma cells treated with various combinations of temozolomide and x-rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:779–784

Velenik V, Ocvirk J, Oblak I et al. (2010) A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. Eur J Surg Oncol 36(3):244–250

Vestermark LW, Jacobsen A, Qvortrup C et al.(2008) Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/l-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). Acta Oncol 47(3):428–433

Wilkowski R, Thoma M, Heinemann V et al. (2003) Radiochemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin bei Pankreaskarzinom – durchführbar und effektiv. Strahlenther Onkol 179:78–86

Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S et al. (2009) Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer--a multi-centre randomised phase II study. Br J Cancer 101(11):1853–1859

Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. (2004) Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. Nat Med 10(2):145–147

Willett CG, Duda DG, di Tomaso E et al. (2009) Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study.J Clin Oncol 27(18):3020–3026

Williams KJ, Telfer BA, Stratford IJ et al. (2001) Combination of ZD1839 (Iressa), an EGFR tyrosine kinase inhibitor, and radiotherapy increases antitumour efficacy in a human colon cancer xenograft model. Proc Am Ass Cancer Res 42:3840

Workman P (1992) Infusional anthracyclines: is slower better? If so, why? Ann Oncol 3:591

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

C. Thilmann, U. Oelfke, F. Sterzing

13.1 Technische Grundlagen – 272
13.1.1 IMRT mit Kompensatoren – 272
13.1.2 IMRT mit Multileaf-Kollimatoren – 272
13.1.3 Therapierelevante Eigenschaften eines MLC – 274
13.1.4 IMRT mit Mini-MLC – 274

13.2 Inverse Therapieplanung – 275
13.2.1 Inverse Planung durch iterative Optimierung – 275
13.2.2 Definition der Zielfunktionen – 275
13.2.3 Verifikation intensitätsmodulierter Bestrahlungspläne – 276

13.3 Klinische Anwendung der IMRT – 277
13.3.1 Kopf-Hals-Tumoren – 277
13.3.2 Prostatakarzinom – 278
13.3.3 Schädelbasistumoren – 279
13.3.4 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms – 280
13.3.5 Spinale Tumoren – 281
13.3.6 Weitere Indikationen – 282

13.4 Nachteile der IMRT – 282
13.4.1 Anfälligkeit für Lageungenauigkeiten und Volumenänderung – 282
13.4.2 Erhöhung der Niedrigdosisbelastung im Normalgewebe – 283
13.4.3 Erhöhung der Bestrahlungszeit – 283

13.5 Bildgeführte Radiotherapie (IGRT) – 283

13.6 Resümee – 284

Literatur – 284

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_13, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ermöglicht den Übergang von Bestrahlungsfeldern mit einer homogenen auf Bestrahlungsfelder mit einer abgestuften Strahlfluenz. Dazu wird der Therapiestrahl mittels verschiedener Technologien so moduliert, dass unterschiedliche Areale abgestufter Intensität erzeugt werden können, je nachdem ob viel Risikoorgan oder Zielvolumen durchstrahlt wird. Damit lässt sich die Dosis für eine bestimmte Strahlrichtung dort reduzieren, wo eine Risikostruktur innerhalb des Bestrahlungsfeldes oder in unmittelbarer Nähe liegt. Die aus dieser Strahlrichtung im Zielvolumen fehlende Dosis kann dann aus einer anderen Richtung ausgeglichen werden. Durch ein einzelnes intensitätsmoduliertes Bestrahlungsfeld wird zwar eine sehr inhomogene Dosis erzielt, durch die Überlagerung dieser gezielt inhomogenen Dosisverteilungen aus verschiedenen Einstrahlrichtungen kann dann jedoch im Zielvolumen eine homogene Dosis verabreicht werden (◘ Abb. 13.1). Damit können Hochdosisbereiche außerhalb des Zielvolumens reduziert werden, ohne Dosiseinbußen innerhalb des Zielvolumens hinnehmen zu müssen. So lassen sich insbesondere neue therapeutische Ansätze zur Dosiseskalation im Tumor oder zur konformierenden Dosisreduktion an Risikoorganen verfolgen.

13.1 Technische Grundlagen

Die zuverlässige Applikation der zahlreichen kleinen Strahlungsfelder und die Bestimmung ihrer individuellen Wichtungsfaktoren (Intensitätsamplituden) sind zentrale Problemstellungen der IMRT, deren Lösungen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Es sind verschieden zuverlässige Verfahren der IMRT-Dosisapplikation im klinischen Einsatz (Bortfeld et al. 1994; Spirou u. Chui 1994; Stein et al. 1994), die zumeist auf der Modulation der Strahlprofile von Kegelstrahlen eines Standardlinearbeschleunigers (LINAC) beruhen. Es werden aber auch andere Lösungen wie z. B. die Intensitätsmodulation eines Fächerstrahles in der Tomotherapie verfolgt (Mackie et al. 1993).

13.1.1 IMRT mit Kompensatoren

Bei der Kompensatortechnik wird durch Absorber unterschiedlicher Dicke die Intensität von Photonenstrahlen unterschiedlich geschwächt.

So wird für jedes zu applizierende Intensitätsprofil einer Einstrahlrichtung ein inverses Profil von Absorberstärken errechnet, das dann zur Anfertigung des Kompensators verwendet wird (◘ Abb. 13.2). Aus der Transmission des Strahls durch den im Zubehörhalter des Linearbeschleunigers montierten Kompensator ergibt sich so die gewünschte Intensitätsmodulation. Als Absorptionsmaterialien werden gut zu verarbeitende, hochabsorbierende Metalllegierungen verwendet. Die Kompensatortechnik weist den Vorteil auf, dass hiermit eine hohe räumliche Auflösung der Intensitätsmodulation bei einer im Vergleich zu anderen IMRT-Techniken geringeren Anzahl von Monitoreinheiten erreicht werden kann.

Cave

Die Nachteile des Verfahrens sind der hohe Fertigungsaufwand, der kleine dynamische Bereich zwischen maximaler und minimaler Transmission des Kompensators sowie die Unterbrechung der Therapie zum Wechseln der einzelnen Kompensatoren.

Daher hat diese Form der IMRT bisher nur eine geringe Verbreitung gefunden.

Dennoch wurden in einzelnen Kliniken mehrere Hundert Patienten mit der IMRT-Kompensatortechnik behandelt (Chang et al. 2003).

13.1.2 IMRT mit Multileaf-Kollimatoren

Zur Formung der Intensitätsprofile mit dem MLC werden mehrere Verfahren unterschieden:

Step-and-shoot-Technik

Bei der Step-and-shoot-Technik werden mehrere statische Bestrahlungsfelder mit unterschiedlichen Monitoreinheiten überlagert, d. h. der Therapiestrahl ist für eine bestimmte Zeit angeschaltet, wenn die Lamellen des MLC eine vorbestimmte Feldform erreicht haben (Bortfeld et al. 1994). Anschließend werden die Lamellen bei abgeschaltetem Strahl in die nächste vorbestimmte Position bewegt, bevor das nächste statische Bestrahlungsfeld appliziert wird. ◘ Abb. 13.3 zeigt dies am Beispiel einer Becken IMRT. Die Superposition der von den Einzelfeldern applizierten Dosen ergibt dann die geforderte IMRT-Dosisverteilung (◘ Abb. 13.4).

Sliding-window-Technik

Die kontinuierliche Dosisapplikation bei dynamischer MLC-Bewegung wird als Sliding-window-Technologie bezeichent (Spirou u. Chui 1994; Stein et al. 1994). Bei beiden Methoden wird die gewünschte Intensitätsmodulation dadurch erreicht, dass die Zeit der Strahlenexposition mit Hilfe des MLC variiert wird. Bei der dynamischen IMRT erfolgt die Modulation bei kontinuierlich eingeschaltetem Therapiestrahl dadurch, dass die Lamellen des MLC mit

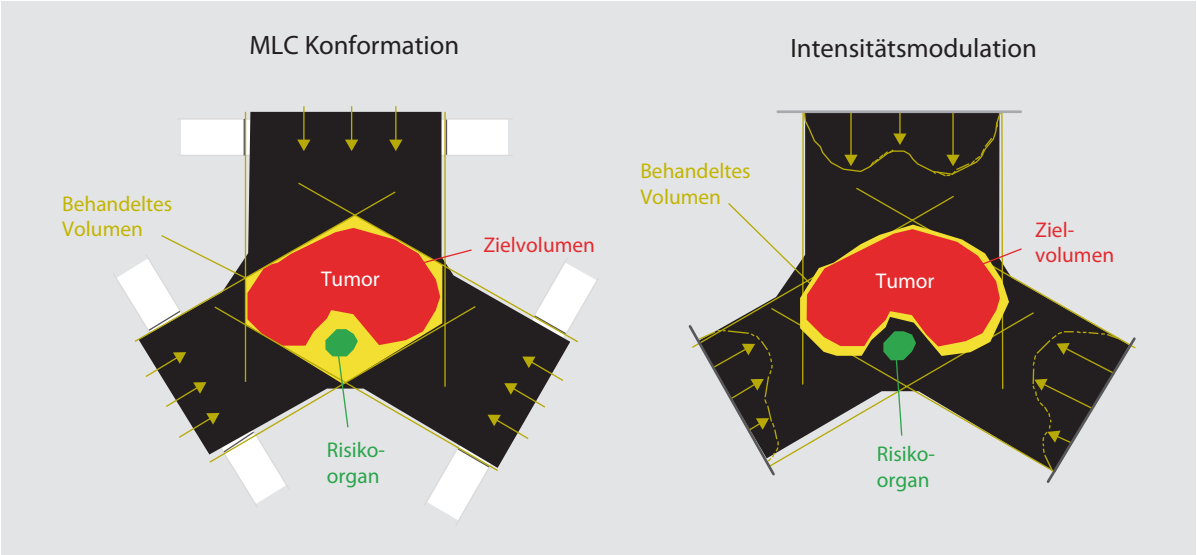


Abb. 13.1 Vergleich des Behandlungsvolumens mit konventioneller 3-D-konformierender Technik und Intensitätsmodulation; im Gegensatz zur konventionellen Therapie kann mit intensitätsmodulierten Feldern das Risikoorgan geschont und das Bestrahlungsvolumen reduziert werden, ohne Dosiseinbußen im Zielvolumen hinnehmen zu müssen

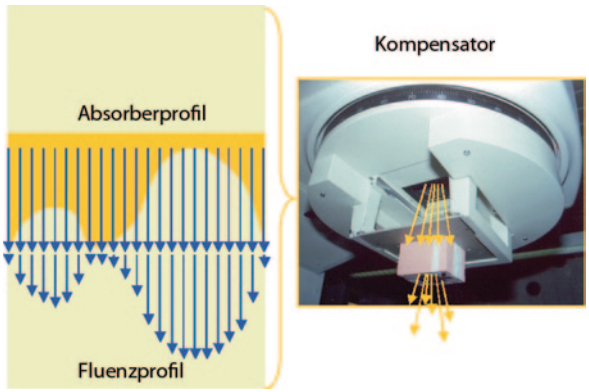


Abb. 13.2 IMRT mit Kompensatoren. Die *linke* Seite des Bildes zeigt ein Absorberprofil (*gelb*), d. h. je dicker der Absorber, desto mehr Strahlung wird absorbiert. Bei der Transmission der Photonen (*blau*) wird aus einer konstanten Fluenz das unten dargestellt Fluenzprofil erzeugt; die *rechte* Seite zeigt einen am DKFZ konstruierten Kompensator, der im Zubehörhalter des LINAC montiert ist

einem vorberechneten Geschwindigkeitsprofil über den lateralen Querschnitt der Feldöffnung bewegt werden. Beide Methoden besitzen Vor- und Nachteile und können je nach vorhandener Geräteausstattung miteinander kombiniert werden.

Tipp

Die Step-and-shoot-Technik erscheint technisch leichter handhabbar zu sein, da lediglich Lamellenpositionen überwacht werden müssen, nicht aber deren Geschwindigkeit.

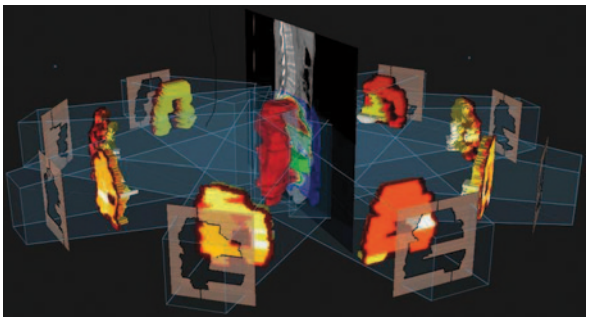


Abb. 13.3 Becken Step-and-shoot-IMRT für einen Patienten mit Anal-Ca. Gezeigt sind 8 von 9 beams mit Fluenzmatrizen und der MLC-Outline jeweils eines Subsegmentes.

Tipp

Der dynamische Ansatz zeichnet sich durch kürzere Dosisapplikationszeiten aus.

Single-Arc-IMRT

Die ersten technischen Lösungen zur Applikation intensitätsmodulierter Bestrahlungsfelder waren in der Regel sehr zeitaufwendig und mit verlängerter Fraktionsdauer verbunden. In den letzten Jahren wurden vermehrt beschleunigte Techniken zur Behandlung innerhalb weniger Minuten entwickelt (Bortfeld et al. 2009). Diese Entwicklung hatte ihre Triebfedern in ökonomischen Zwängen zur Erhöhung des Patientendurchsatzes sowie in der Sorge um intrafraktionelle Variation bei langen Behandlungszeiten.

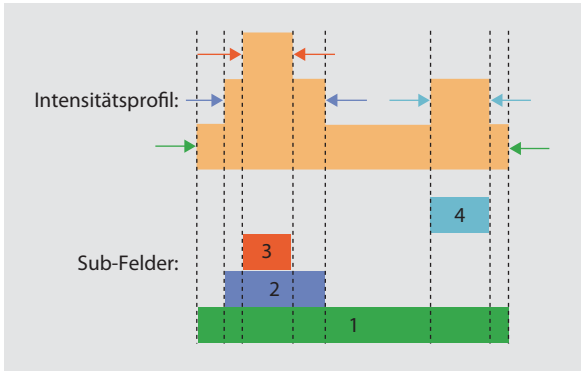


Abb. 13.4 Erzeugung von Intensitätsprofilen mit der »Step-and-shoot-Methode«. Das eindimensionale Fluenzprofil (*gelb*) der Photonen wird durch Überlagerung der im unteren Teil des Bildes dargestellten 4 Subfelder erzeugt; die Enden der beteiligten Lamellen sind jeweils durch *Pfeile* gekennzeichnet

In der Single-Arc-IMRT wird während der kontinuierlichen Rotation der Gantry um 360° dynamisch der Multileaf-kollimator bewegt, um den Behandlungsstrahl zu konformieren. Hierfür wurde neben dem Begriff der Single-Arc-IMRT auch der Terminus Volumetric-Arc-Radiotherapy verwendet. Es existieren hier unterschiedliche Varianten mit spezifischen Möglichkeiten der Kollimatorrotation, Feldgröße und Dosisratenvariation. Allen gemeinsam ist, dass auch für komplexere Zielvolumengeometrie eine konformale Zielvolumenabdeckung in wenigen Minuten erzielt werden kann. Für sehr schwierige anatomische Verhältnisse mit unmittelbarer Nachbarschaft von Risikoorganen oder multiplen Dosisleveln kann es sinnvoll sein, mehrere Arcs zu nutzen, um den Grad an Intensitätsmodulation zu erhöhen (Ulrich et al. 2009).

Tomotherapie

Ein gänzlich anderes technisches Konzept wird in der helikalen Tomotherapie verfolgt. Hier wird anstatt des klassischen C-Arm-Designs ein Ringgantrykonzept verwendet (Mackie et al. 1993, Sterzing et al. 2008). Der Beschleuniger rotiert um den Patienten bei gleichzeitiger Bewegung des Patiententisches. Es resultiert hieraus eine spiralförmige Applikation der Dosis mit Überlagerung der Dosis aus einzelnen Rotationen. Hierduch kann in Kombination mit dem sehr schnellen pneumatisch betriebenen binären Kollimator ein hohes Maß an Intensitätsmodulation erreicht werden. Weiterhin können somit leicht multiple Zielvolumina auf einmal sowie sehr große Zielvolumina bis zu 160 cm in der Länge behandelt werden. Während jede andere der beschriebene IMRT-Techniken besondere Vorteile bei einzelnen Indikationen aufweist, zeichnet sich die Tomotherapie durch eine hohe Universalität in der Anwendung aus. Durch technische Neuerungen der Sekundärkollimatoren ist diese Behandlungstechnik mittlerweile ähnlich schnell wie die zuvor beschriebene Single-Arc-IMRT (Sterzing et al 2010).

13.1.3 Therapierelevante Eigenschaften eines MLC

Die dosimetrischen Eigenschaften eines MLC werden wesentlich durch die geometrische Anordnung der einzelnen Lamellen sowie der individuellen Form der Lamelle bestimmt.

Die wichtigsten Größen sind dabei der erzielbare Dosishalbschatten am Rand der Bestrahlungsfelder sowie die Transmissionswerte des MLC bei geschlossenen Lamellen. Viele klinische IMRT-Anwendungen benötigen zur Dosisapplikation eines Bestrahlungsplanes etwa 2- bis 3-mal mehr Dosiseinheiten als herkömmliche Techniken mit offenen Feldern, weil bei der IMRT die Strahlenexposition durch eine Vielzahl kleiner Feldsegmente erreicht wird. Daher erhöht sich auch der Anteil der durch den Kollimator transmittierten Strahlung um den Faktor 2–3. Die Strahlenbelastung des Normalgewebes durch diese Transmissionsstrahlung muss durch das Design des MLC erheblich reduziert werden. Die maximale Transmission zwischen den Lamellen sowie die über das Strahlungsfeld gemittelte Transmission sollten daher die Werte von 2 % bzw. 0,5 % der Intensität des offenen Feldes nicht überschreiten. Eine detaillierte Darstellung der dosimetrischen Eigenschaften der derzeit verwendeten, linacintegrierten Standard-MLC findet sich bei Huq et al. (2002).

13.1.4 IMRT mit Mini-MLC

Die Breite der Lamellen heutiger Standard-MLC von 10 mm bestimmt die minimale Größe der applizierbaren IMRT-Subfelder, d. h. die räumliche Auflösung der Intensitätsmatrix ist bei heutigen Standard-MLC auf eine Größe von 1 cm^2 beschränkt.

Bei der Behandlung extrem irregulär geformter Zielvolumina oder der Schonung kleiner Risikostrukturen, wie z. B. die Sehnerven, kann damit jedoch häufig noch keine befriedigende Dosisverteilung realisiert werden (Kubo et al. 1999). Eine deutliche Verbesserung des Bestrahlungsplanes kann man für diese Fälle durch eine Anwendung eines sog. Mini-MLC mit einer deutlich reduzierten Leafbreite im Bereich von 3–5 mm erreichen (Fiveash et al. 2002). Die klinische Anwendung dieser an den Zubehörhalter des Linacs montierten Mini-MLC ist daher für wohlselektierte klinische Fälle interessant (vgl. Abb. 13.6).

13.2 Inverse Therapieplanung

Neben der Entwicklung der Technik zur Dosisapplikation der IMRT ist die inverse Therapieplanung die zweite entscheidende Säule zur klinischen Anwendung dieser Therapieform.

Der entscheidende Vorteil der IMRT – die Möglichkeit, ein weitaus größeres Spektrum klinisch relevanter Dosisverteilungen zu realisieren – wird dadurch erreicht, dass die Anzahl der zu optimierenden Therapieparameter drastisch zunimmt. Anstelle von maximal 10 zu optimierenden Parametern für die Bestrahlung mit offenen Feldern treten im Regelfall 50–400 zu bestimmende Intensitätsamplituden. Die Optimierung dieser Vielzahl von unabhängigen Bestrahlungsparametern erfolgt mit Hilfe des Computers durch das Konzept der inversen Therapieplanung.

13.2.1 Inverse Planung durch iterative Optimierung

Die Aufgabe der inversen Bestrahlungsplanung besteht darin, zu einer vorgegebenen Dosisverteilung die Intensitäten eines äußeren Strahlungsfeldes so zu bestimmen, dass sich bei Bestrahlung mit dieser Feldkonfiguration die gewünschte Dosis ergibt.

Ein erster analytischer Ansatz zur Lösung dieses Problems für eine vereinfachte, zweidimensionale Rotationsbestrahlung wurde von Brahme 1982 vorgestellt (Brahme 1982).

Klinisch anwendbare Dosisverteilungen werden erzeugt, indem durch iterative Optimierung eine möglichst gute Annäherung an eine gewünschte Dosisverteilung gefunden wird. Die Qualität einer Dosisverteilung wird mit Hilfe der sog. Zielfunktion ermittelt, in der die Anforderungen an den Bestrahlungsplan spezifiziert sind. Hierzu werden Beschränkungen für Dosiswerte in therapierelevanten Gewebestrukturen vorgegeben. Der Wert der Zielfunktion gibt an, wie gut die geforderten Kriterien erfüllt sind. In der Regel ist die optimale Planqualität für den kleinstmöglichen Wert der Zielfunktion erreicht. Die Minimierung der Zielfunktion wird iterativ durchgeführt, indem ein Optimierungsalgorithmus die Intensitätsamplituden für den Bestrahlungsplan so verändert, dass der Wert der Zielfunktion sich bei jedem Iterationsschritt verringert. Somit nähert sich der Wert der Zielfunktion dem Wert der optimalen Dosisverteilung Schritt für Schritt an (Bortfeld et al. 1999; Oelfke u. Bortfeld 2001).

Wichtig ist die Festlegung von Anforderungen an die Dosisverteilung im Zielvolumen und in den Risikoorganen. Zusätzlich kann über Wichtungsfaktoren die Bedeutung jedes einzelnen Kriteriums festgelegt werden. Durch Veränderung der Wichtungsfaktoren in der Zielfunktion steuert der Planer das Ziel der Optimierung. Auf diese Weise bestimmt er den für ihn optimalen Kompromiss zwischen der angestrebten Tumorbestrahlung und der Vermeidung von Dosisbelastungen in Risikostrukturen.

13.2.2 Definition der Zielfunktionen

Man unterscheidet zwischen physikalischer und biologischer Zielfunktion.

In beiden Ansätzen wird versucht, die klinische Erfahrung in eine für die Optimierung geeignete mathematische Form der Zielfunktion zu überführen. Die physikalischen Zielfunktionen verwenden dazu die primären physikalischen Erfahrungsparameter des Klinikers, d. h. beobachtete Dosiswerte und die Größe bestrahlter Gewebevolumina. Biologische Zielfunktionen beruhen auf einer weiteren Verarbeitung dieser primären Information in Form von biologischen Modellen. Dies bedeutet, es werden zusätzliche Parameter in die Analyse klinischer Daten eingeführt, um dann den direkten klinischen Effekt zu beschreiben. Eine explizite Modellierung biologischer Prozesse erfolgt jedoch nicht.

Physikalische Zielfunktionen

Die derzeit verwendeten physikalischen Zielfunktionen umfassen 2 Bedingungen an die Dosisverteilungen für therapierelevante Gewebe:

- die Vermeidung von Unterdosierungen in Zielstrukturen der Therapie sowie
- die Vermeidung von Überdosierungen in Target und Risikoorganen.

Tipp

Bei der Vermeidung von Unterdosierungen lautet die Forderung, dass nur ein bestimmter Teil x des Zielvolumens eine Dosis aufweisen darf, die kleiner als eine vorgegebene minimale Dosis D_{min} ist.

Wenn das ganze Volumen dieser Beschränkung unterliegt (x=1) so liegt eine globale Dosisbeschränkung vor.

Bei der Dosisanforderung an Teilvolumina ($x < 1$) spricht man von Dosis-Volumen-Histogramm(DVH)-Beschränkungen. Die beiden Parameter x und D_{min} werden aus der klinischen Erfahrung abgeleitet. Eine Verletzung der aufgestellten Forderung nach Vermeidung von Unterdosierungen wird dann mit Hilfe eines Terms in der Zielfunktion bewertet. Ein Beispiel für eine derartige Zielfunktion ist die »quadratische« Zielfunktion, bei der die Dosisunterschreitung für alle Volumenelemente mit $D < D_{min}$ quadriert und aufsummiert wird (Bortfeld et al. 1999; Oelfke u. Bortfeld 2001).

Bei der Vermeidung von Überdosierungen wird analog gefordert, dass ein bestimmter Teil x des interessierenden Gewebevolumens nicht mit einer höheren Dosis als D_{max} belastet wird. Auch hier unterscheidet man zwischen globalen Dosisbeschränkungen (x=1) und DVH-Bedingungen (x < 1; Oelfke u. Bortfeld 2001). Eine Verletzung dieses Kriteriums wird ebenfalls häufig durch eine quadratische Zielfunktion bewertet.

Nach Festlegung der genannten, gewebespezifischen Kriterien zur Erreichung eines optimalen Bestrahlungsplans werden die individuellen Zielfunktionen mit einem Wichtungsfaktor multipliziert und aufsummiert. Somit wird das n-dimensionale Problem der Optimierung auf die Optimierung eines Wertes reduziert.

Biologische Zielfunktionen

Die Integration weiterführender Analysen von klinischen Dosis-Wirkung-Beziehungen in die inverse Therapieplanung wird durch die Aufstellung biologischer Zielfunktionen angestrebt.

Die primäre physikalische Information in Form von Dosiswerten und der Größe bestrahlter Gewebevolumina wird dabei durch Einführung neuer gewebespezifischer Parameter weiterverarbeitet und führt damit zu neuen, komplexeren Zielfunktionen (Alber u. Nusslin 1999; Brahme 1999; Thieke et al. 2003; Wu et al. 2002). Ein Beispiel für eine Optimierung mit biologischen Zielfunktionen ist die Optimierung der »equivalent uniform dose« (EUD). Mit dem Konzept der EUD wird ein DVH für eine inhomogene Bestrahlung eines Gewebes oder eines Teilvolumens auf die Dosis reduziert, die bei einer homogenen Dosisverteilung im Gesamtvolumen des Gewebes denselben klinischen Effekt erzeugt (Niemierko 1997). So setzt dieser Ansatz die Kenntnis einer repräsentativen Überlebenskurve von Tumorzellen voraus oder im Falle von Risikoorganen das Wissen über Parameter, die einen Dosis-Volumen-Effekt charakterisiert. Es gibt mehrere Ansätze zur Integration dieser Modelle in die inverse Therapieplanung (Thieke et al. 2003; Wu et al. 2002). Inwiefern diese Methode Vorteile in der klinischen Praxis bietet, wird derzeit noch analysiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Anwendung einer biologischen Zielfunktion ist die Optimierung der Wahrscheinlichkeit für Tumorkontrolle ohne Komplikationen (P+). Eine vollständige Parametrisierung des klinischen Erfolgs einer IMRT-Behandlung wird angestrebt, indem man die Wahrscheinlichkeit für eine komplikationslose Tumorkontrolle (P+) als Zielfunktion verwendet (Brahme 1999). Der klinische Kompromiss zwischen Dosisversorgung des Tumors und Dosisbelastung von Risikoorganen wird dabei allein durch die Verwendung von Modellen für die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) und ihrem Komplement zur Beschreibung von Normalgewebsreaktionen (»normal tissue complications«, NTCP) festgelegt.

Cave

Die Verwendung dieses Ansatzes ist allerdings umstritten, da derzeit die Parameter der TCP- und NTCP-Modelle für die meisten klinischen Fälle nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt sind.

Ein neuer Ansatz zur inversen Therapieplanung ist die multikriterielle Optimierung.

Hierbei wird der Optimierungsprozess in 2 Phasen aufgeteilt (Kuefer et al. 2000).

- In der ersten Phase wird vom Planungssystem eine Datenbank mit allen physikalisch realisierbaren und klinische interessanten Therapieplänen erstellt. Diese Datenbank enthält dabei nur »paretooptimale Lösungen«, d. h. es werden nur Pläne dargestellt, die bei Verbesserung eines gewählten Kriteriums in der Zielfunktion (z. B. die Erhöhung der EUD im Zielvolumen) zu einer Verschlechterung des Plans für mindestens ein anderes Kriterium (z. B. die Erhöhung der EUD in einem Risikoorgan) führt. Die Erstellung dieser Datenbasis ist zwar zeitaufwendig, erfolgt aber ohne Intervention durch den Therapeuten.
- In der zweiten Phase dieses Optimierungsansatzes kann der Strahlentherapeut dann mit Hilfe einer speziell konzipierten Navigationssoftware aus der Datenbank der klinisch interessanten Therapiepläne schnell und effizient den von ihm favorisierten Plan ermitteln.

Tipp

Das oftmals zeitaufwendige Verfahren, durch Versuch und Irrtum das Ergebnis der Optimierung in die gewünschte Richtung zu verändern, kann mit der multikriteriellen Optimierung der IMRT vermieden werden.

Erste Prototypen dieser Planungsprogramme werden derzeit auf ihre klinische Eignung geprüft.

13.2.3 Verifikation intensitätsmodulierter Bestrahlungspläne

In der konventionellen Therapie erfolgt die Überprüfung des zu verabreichenden Bestrahlungsplanes über eine Plausibilitätsprüfung im Zentralstrahl.

Cave

Ein solches Vorgehen ist bei der IMRT ungeeignet, da nur sehr wenige Einzelfelder Dosis im Zentralstrahl deponieren.

Daher wird in der Mehrzahl der Einrichtungen, die IMRT zur Patientenbehandlung einsetzen, der jeweilige Bestrahlungsplan vor seiner Anwendung dosimetrisch überprüft.

Hierzu wird ein zu bestrahlender IMRT-Bestrahlungsplan in ein spezielles Verifikationsphantom übertragen, dort neu berechnet und dosimetrisch verifiziert. Absolute Dosisverteilungen können beispielsweise mit Verifikationsfilmen gemessen und mit der in der Filmebene berechneten Dosisverteilung verglichen werden. Nach Korrektur der optischen Dichte zur Dosis kann für die Absolutdosisgenauigkeit der Filmdosimetrie gegenüber Ionisationskammermessungen ein Wert von ±2% erreicht werden. Alternativ kann unter Verwendung eines unabhängigen Planungssystems die Dosisverteilung nachberechnet werden.

13.3 Klinische Anwendung der IMRT

Die Anwendung der IMRT ist v. a. dort interessant, wo im Vergleich zu konventionellen Techniken die physikalische Dosisverteilung so weit optimiert werden kann, dass eine Verbesserung der klinischen Resultatemöglich ist..

Der klinische Einsatz erfolgte daher zunächst beim Prostatakarzinom und bei Tumoren im Schädelbasis- und Kopf-Hals-Bereich, sodass hier die größten klinischen Erfahrungen vorliegen. Mittlerweile hat die IMRT eine Evolution von einer Technik in wenigen spezialisierten Zentren zu einer weitverbreiteten Methode in vielen klinischen Einrichtungen erlebt.

13.3.1 Kopf-Hals-Tumoren

Bei Kopf-Hals-Tumoren müssen mit konventionellen Bestrahlungstechniken bedingt durch die erforderliche Größe des Zielvolumens, die Gesamtdosis und die enge Lagebeziehung zu Risikostrukturen z. T. heftige Normalgewebsreaktionen in Kauf genommen werden.

Neben Sehnerven, Temporallappen, Innen- und Mittelohr sowie Kiefergelenk sind hier v. a. die Speicheldrüsen zu nennen, deren Schädigung mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und mit hohen Folgekosten einhergeht.

Bei der konventionellen Radiatio ist die im Primärtumor applizierbare Dosis häufig durch die Überlagerung des Zielvolumens mit Risikostrukturen wie Hirnstamm und Rückenmark limitiert. Hier bietet die IMRT die Möglichkeit der Dosiseskalation bei gleichzeitiger gezielter Dosisreduktion an Risikostrukturen (Abb. 13.4; Webb 2003). Darüber hinaus kann ein Feldanschluss mit Elektronenfeldern für die hinteren Halslymphknoten vermieden

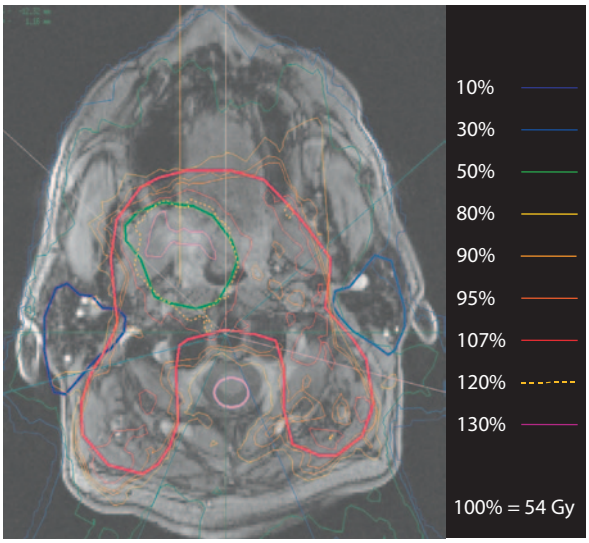


Abb. 13.5 IMRT-Bestrahlung bei Nasopharynxkarzinom mit integriertem Boost. Mit der IMRT kann gleichzeitig eine Konformierung der 120 %-Isodose an das makroskopische Tumorvolumen und der 90 %-Isodose an das Zielvolumen des möglichen mikroskopischen Befalls erzielt werden; die linke Ohrspeicheldrüse lag weitgehend außerhalb der 50 %-Isodose; auf die Schonung der rechten Ohrspeicheldrüse wurde aufgrund der Nähe zum Tumor verzichtet

werden, der zu einer inhomogenen Dosisverteilung innerhalb rezidivgefährdeter Bereiche führen kann.

Der Einsatz der IMRT erscheint dann sinnvoll, wenn aufgrund der Lage des Primärtumors im Nasopharynx oder der Nasen(neben)höhlen oder aufgrund des Lymphknotenbefalls die Schädelbasis und die Ohrspeicheldrüsen im konventionellen Bestrahlungsvolumen liegen (Abb. 13.5). Hier konnte in verschiedenen Planungsstudien die Überlegenheit der physikalischen Dosisverteilung über konventionelle Techniken gezeigt werden (Xia et al. 2000; Zabel et al. 2002).

Frühe klinische Erfahrungen mit IMRT an 150 Kopf-Hals-Patienten liegen aus San Francisco (University of California) vor (Lee et al. 2003). Es wurden u a. 86 Patienten mit Nasopharynx-, 22 mit Oropharynx- und 22 mit Nasennebenhöhlenkarzinomen behandelt. Die Autoren betonen die entscheidende Rolle der exakten dreidimensionalen Definition des Zielvolumens in den zur Bestrahlungsplanung angefertigten Schnittbilduntersuchungen. Sie erreichen bei den mit IMRT behandelten Patienten im 3-Jahres-Follow-up eine lokale Kontrollrate von 87 %.

Zur Definition der relevanten Lymphabflusswege sind verschiedene Arbeiten erschienen, die eine Identifizierung der zu bestrahlenden Lymphknotenstationen und ihre Integration ins Zielvolumen erleichtern (Gregoire et al. 2000; Nowak et al. 1999). In der Regel ist zur Bestrahlungsplanung die Anfertigung einer CT-Untersuchung ausreichend.

Tipp

Zur Definition des Primärtumors kann zusätzlich eine MRT- oder PET-CT-Untersuchung sinnvoll sein.

Schonung der Ohrspeicheldrüsen

Die IMRT bietet die Möglichkeit der gezielten Dosisreduktion der Ohrspeicheldrüsen.

Nach Eisbruch et al. führt die Applikation von mehr als 26 Gy als mediane Dosis zu einem irreversiblen Funktionsverlust der Ohrspeicheldrüsen, während das Organ bei einer medianen Dosis von 17–26 Gy in der Mehrzahl der Fälle die prätherapeutische Speichelproduktion ein Jahr nach Bestrahlung wieder erreicht (Eisbruch et al. 1999). Es konnte gezeigt werden, dass zumindest bei Kopf-Hals-Karzinomen mit ausschließlich ipsilateralem Befall und ohne Infiltration des Nasopharynx die Dosis der kontralateralen Ohrspeicheldrüse in 82 % der Fälle auf weniger als 26 Gy begrenzt werden kann, ohne dass im oberen kontralateralen Lymphabfluss eine erhöhte Rezidivrate in Kauf genommen werden müsste (Lin et al. 2003). Die gleiche Autorengruppe konnte zeigen, dass bei den Patienten, die mit IMRT behandelt wurden, eine enge Korrelation zwischen dem gemessenen Speichelfluss und der empfundenen Lebensqualität besteht. Außerdem zeigt die geschonte kontralaterale Speicheldrüse zwar in der Frühphase eine signifikante Reduktion der Speichelproduktion, sie erholt sich aber bis 12 Monate nach Radiatio (Lin et al. 2003). Eine prospektive randomisierte britische Studie konnte ebenfalls einen positiven Effekt auf die Lebensqualität der Patienten durch die IMRT nachweisen (Nutting et al. 2011).

Tipp

Damit scheint die Schonung einer Ohrspeicheldrüse bei sorgfältig rekrutierten Patienten gerechtfertigt und von entscheidendem Einfluss auf die Lebensqualität zu sein.

Simultan integrierter Boost

Bei der konventionellen Therapie sind zur Schonung des Myelons und zur Applikation unterschiedlicher Gesamtdosen auf Bereiche des Zielvolumens mit minimalem Risiko, mit hohem Risiko mikroskopischen Befalls und mit nachgewiesenem makroskopischem Befall die Umstellung der Bestrahlung auf verschiedene konsekutive Bestrahlungspläne erforderlich.

Die IMRT ermöglicht die Anwendung eines Bestrahlungsplanes, der über die gesamte Bestrahlungsserie nicht modifiziert werden muss (Munter et al. 2003).

Cave

Daraus resultiert jedoch, dass unterschiedliche Bereiche des Zielvolumens mit unterschiedlichen Einzeldosen bestrahlt werden.

Wird die Einzeldosis im makroskopischen Tumor auf eine konventionelle Dosis von 1,8–2 Gy begrenzt, werden Teile des Zielvolumens mit dem minimalen Risiko eines mikroskopischen Befalls mit reduzierten Einzeldosen von weniger als 1,6 Gy bestrahlt.

Denkbar ist jedoch auch die Anwendung eines simultan integrierten Boostes, bei dem das makroskopische Tumorvolumen mit erhöhten Einzeldosen von 2,4–2,6 Gy bestrahlt werden kann (◘ Abb. 13.5; Butler et al. 1999). Bezüglich der Akutreaktionen scheint dieses Konzept auch in Verbindung mit einer platinhaltigen Chemotherapie mit konventionellen Behandlungsschemata vergleichbar (Munter et al. 2003). Vorsicht ist jedoch hinsichtlich der Spätkomplikationen geboten, da z. B. intakte Schleimhaut und periphere Nerven durchaus im Hochdosisbereich lokalisiert sein können. Daher sollte dieses Konzept zunächst in klar definierten prospektiven Studien umgesetzt werden.

13.3.2 Prostatakarzinom

Eine Dosiseskalation beim Prostatakarzinom erscheint nach vorliegenden Ergebnissen randomisierter Studien sinnvoll (Pollack et al. 2002, Latorzeff et al. 2010).

Normalgewebsreaktion sind abhängig von der im Normalgewebe applizierten Dosis und vom Volumen. Insbesondere der Endpunkt »rektale Blutung« korreliert mit dem Volumen, das mit mehr als 71 bzw. 77 Gy bestrahlt wird (Jackson et al. 2001). Damit eine Dosiseskalation nicht mit einer erhöhten therapiebedingten Morbidität verbunden ist, ist ein hohe Konformität an das Zielvolumen erforderlich. Es konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass mit einer 3-D-konformierenden Bestrahlungstechnik die Morbidität im Vergleich zu konventionellen Verfahren reduziert werden kann (Dearnaley et al. 1999; Koper et al. 1999). Aufgrund der Form des Zielvolumens und seiner Lagebeziehung zum Rektum lässt sich mit der IMRT nach inverser Bestrahlungsplanung eine bessere Konformität der Hochdosisbereiche an das Zielvolumen erreichen als mit konventionellen 3-D-konformierenden Techniken (Verhey 1999).

Cave

Nach den klinischen Erfahrungen am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center hat die verwendete Technik einen signifikanten Einfluss auf die Spättoxizität am Rektum.

Bei den Patienten, die mit einer Gesamtdosis von 81 Gy im Bereich der Prostata bestrahlt wurden, lag die Rate der Spätkomplikationen Grad 2 oder höher mit IMRT bei 1 % (2 von 171 Patienten) und mit konventioneller 3-D-konformierender Technik mit 6 Photonenfeldern bei 15 % (9 von 61 Patienten; Zelefsky et al. 2002). Die IMRT wurde bisher vorwiegend beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall eingesetzt. Ein steiler Dosisgradient zur Schonung von Rektum und Blase setzt eine präzise Abschätzung des subklinischen Befalls voraus. Teh et al. konnten in einer Untersuchung an Prostatektomiepräparaten von 712 konsekutiven Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom zeigen, dass lediglich 18 % der Tumoren ein extrakapsuläres Wachstum von mehr als 2 mm und 2,8 % der Fälle von mehr als 5 mm aufwiesen (Teh et al. 2003). Daher erscheint es sinnvoll, eine Dosiseskalation auf dieses Volumens zu beschränken. Abhängig vom Risiko des Befalls der Samenblasen sind diese in den Hochdosisbereich zu integrieren. Auch hier lässt sich mit der IMRT eine ausgezeichnete Konformität der gewünschten Dosis erreichen (Klein et al. 2000).

Problematisch ist die Schonung der Rektumvorderwand auf Kosten der peripheren Zone, in der die höchste Tumorzelldichte zu erwarten ist. Die Variabilität von Prostata und Rektum lässt sich beispielsweise aus einer größeren Anzahl von CT-Untersuchungen bestimmen. Damit kann das Volumen ermittelt werden, in dem mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit sowohl Rektum als auch Zielvolumen lokalisiert sein kann.

Tipp

Zur Vermeidung von Spätkomplikationen erscheint es sinnvoll, in diesem Teilvolumen des PTV die Dosis auf Werte zu begrenzen, die für die Rektumvorderwand tolerabel sind, und eine Dosiseskalation auf das übrige PTV zu beschränken.

Es konnte gezeigt werden, dass eine solche partielle Dosiseskalation keineswegs unwirksam ist.

Erhöht man die Dosis in 90 % des Zielvolumens um 20 %, erreicht man etwa die gleiche Steigerung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit wie eine Dosiserhöhung von etwa 10 % im gesamten Volumen (Tome u. Fowler 2000). Interessant erscheint auch der Ansatz, über eine funktionelle MR-Tomographie den tumortragenden Anteil zu identifizieren und hier eine isolierte zusätzliche Dosiseskalation durchzuführen (Mizowaki et al. 2002).

Cave

Um die Verbesserung der Dosisverteilung durch IMRT nicht durch Mobilität der Prostata und der lagebedingten Ungenauigkeiten bei der Einstellung zu gefährden, ist der Sicherheitssaum zur Definition des PTV entsprechend zu wählen.

Um diesen so gering wie möglich zu halten, sind Fixationsmaßnahmen, die standardisierte Einbringung eines Rektumballons oder eine bildgesteuerte Zielpunktkontrolle vor jeder Bestrahlungssitzung zu erwägen.

Denkbar ist auch, die zu applizierende Dosisverteilung im Sinne einer adaptiven Radiotherapie täglich an die aktuellen Gegebenheiten anzupassen. In künftigen Untersuchungen muss gezeigt werden:

- inwieweit diese Maßnahmen zur sicheren Dosiseskalation erforderlich sind,
- wie hoch die Dosis zu eskalieren ist, um noch eine sinnvolle Steigerung der lokalen Kontrollraten zu erzielen und
- ob die IMRT bezüglich der lokalen Kontrolle tatsächlich konventionellen 3-D-konformierenden Techniken überlegen ist.

13.3.3 Schädelbasistumoren

Für viele Tumoren im Bereich der Schädelbasis stellt die operative Resektion die initiale Therapie der Wahl dar.

Aufgrund der Schwere des Eingriffs ist jedoch oft eine individuelle Therapieanpassung notwendig, insbesondere wenn der klinische Zustand des Patienten (höheres Lebensalter, multiple Komorbiditäten) ein chirurgisches Vorgehen nicht zulässt. Darüber hinaus kann die ungünstige Lage des Tumors, z. B. bei Ummauerung versorgender Gefäßstrukturen, einen radikalen operativen Eingriff verbieten. In der Vergangenheit wurden verschiedene Techniken zur Hochpräzisionsbestrahlung entwickelt und etabliert, die in vielen Fällen eine Ergänzung oder Alternative zur mikrochirurgischen Resektion darstellen (Debus et al. 2001; Leksell 1951). Aufgrund der komplexen Form des Zielvolumens stößt jedoch auch die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie an ihre Grenzen, wenn Risikostrukturen ins Zielvolumen eingebettet sind und die erforderlichen Gesamtdosen die Toleranz der Risikostrukturen überschreitet. Hier ermöglicht die IMRT eine gezielte Dosisreduktion an Risikostrukturen, ohne Dosiseinbußen im Zielvolumen hinnehmen zu müssen (◘ Abb. 13.6).

Tipp

Die IMRT bietet besondere Vorteile bei unregelmäßig geformten Tumoren der Schädelbasis, wenn mit konventionellen Bestrahlungstechniken keine befriedigende Dosisverteilung erreicht werden kann.

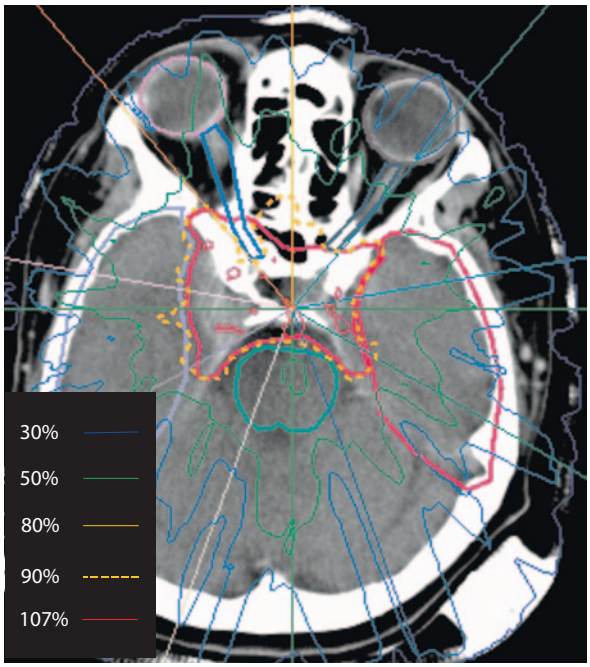


Abb. 13.6 IMRT-Bestrahlung bei rezidiviertem Meningeom WHO-Grad I. Mit einem Kollimator hoher Auflösung (Intensitätsmatrix 2,75 * 2,75 cm^2) kann eine gute Homogenität im Zielvolumen erreicht werden; gleichzeitig können die Risikostrukturen geschont werden

Dies ist v. a. der Fall bei großen Meningeomen (Pirzkall et al. 2003), Chordomen, Chondrosarkomen (Debus et al. 2000) und adenoidzystischen Karzinomen (Schulz-Ertner et al. 2003).

Tipp

Bei Hypophysenadenomen, Lymphomen und Metastasen im Bereich der Schädelbasis reichen in der Regel Bestrahlungstechniken mit homogenen Bestrahlungsfeldern aus, da niedrigere Gesamtdosen erforderlich sind.

13.3.4 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Die brusterhaltende Therapie (BET) mit postoperativer Bestrahlung der Restbrust ist die Therapie der Wahl beim frühen Mammakarzinom.

In konventioneller Technik werden mit tangentialen Keilfilter-Stehfeldern 45–50 Gy auf das gesamte Restbrustdrüsengewebe appliziert. Dies ist eine effiziente Therapie mit lokalen Kontrollraten von über 90 % und sehr guten kosmetischen Ergebnissen (Bartelink et al. 2001). Es konnte beim frühen Mammakarzinom nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit innerem Tumorsitz hinsichtlich Rezidivhäufigkeit und Überleben gegenüber Patientinnen mit äußerem Tumorsitz schlechter abschneiden (Lohrisch et al. 2000). Das betrifft v. a. Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie. Es kann vermutet werden, dass für diese Gruppe von Patientinnen die effektive Mitbehandlung der parasternalen Lymphknoten hinsichtlich Gesamtüberleben und lokoregionärer Kontrolle von großer Wichtigkeit ist.

In der konventionellen Therapie wird hier in der Regel ein Kompromiss hinsichtlich der vollständigen oder homogenen Erfassung des Zielvolumens eingegangen, um kardiovaskuläre Komplikationen zu vermeiden.

Tipp

Hier erscheint der Einsatz der IMRT sinnvoll, da gleichzeitig eine gute Erfassung des Zielvolumens unter Einschluss des parasternalen Lymphabflusses und eine entsprechende Herzschonung ermöglicht wird.

Dies gewinnt in Anbetracht zunehmend aggressiverer multimodaler Therapiekonzepte mit anthrazyklinhaltigen Chemotherapieregimen an Bedeutung.

Beim Mammakarzinom wurde die IMRT zunächst nur in konventioneller Feldgeometrie mit 2 tangentialen Bestrahlungsfeldern eingesetzt. Damit lässt sich nur eine mäßige Dosisreduktion an Herz und Lunge erzielen.

Tipp

Zur klinisch relevanten Dosisreduktion an Herz und Lunge ist der Einsatz multipler intensitätsmodulierter Bestrahlungsfelder in komplexer Feldgeometrie erforderlich.

Voraussetzung hierzu ist der Einsatz der inversen Bestrahlungsplanung.

Dies ist jedoch nur sinnvoll möglich, wenn der Berechnungsalgorithmus des inversen Bestrahlungsplanungssystems außerhalb der Patientenoberfläche eine korrekte Dosisberechnung ermöglicht, damit das Planungszielvolumen in ausreichendem Maße in die Luft hinaus erweitert werden kann (Thilmann et al. 2002). Damit kann erreicht werden, dass die IMRT ähnlich robust gegenüber Einstellungsgenauigkeiten, Atembewegungen und Formveränderungen der Brust unter Strahlentherapie wie die konventionelle Bestrahlung ist (Thilmann et al. 2002). Es konnte gezeigt werden, dass diese Technik in der adjuvanten Situation des Mammakarzinoms klinisch eingesetzt werden kann, wenn mit konventionellen Techniken keine befriedigende Dosisverteilung zu erzielen war (Dayes et al. 2012)(Abb. 13.7).

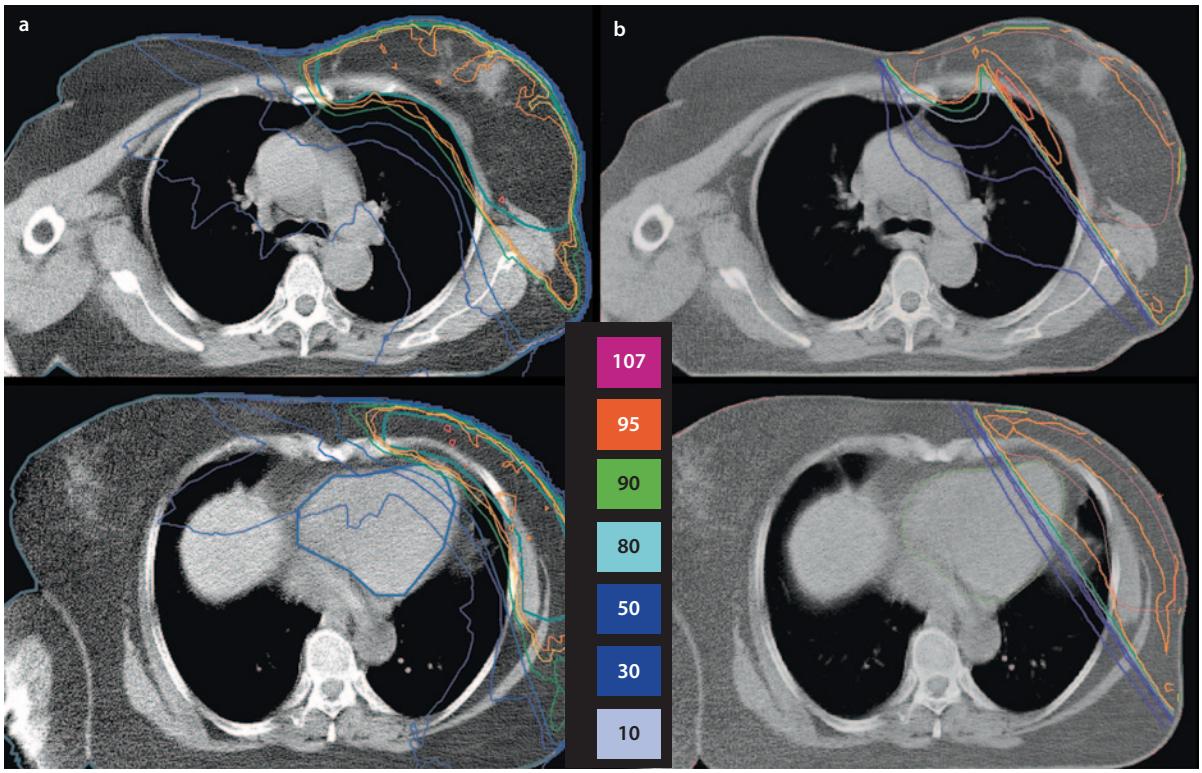


Abb. 13.7 Adjuvante Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei Mammakarzinom unter Einschluss des parasternalen Lymphabflusses bis zum Ansatz der vierten Rippe: **a** IMRT-Bestrahlung mit 12 intensitätsmodulierten 6-MV-Photonenfeldern, **b** konventionelle Bestrahlung (2 tangentiale 6-MV-Photonenfeldern mit einem schräg angeschlossenen 15-MeV-Elektronenfeld (*oben*: CT-Schicht in Höhe des 3. Interkostalraums, *unten*: CT-Schicht in Höhe des 4. Interkostalraums)

Tipp

Auch hier kann eine Boost-Bestrahlung des ehemaligen Tumorbettes simultan in die tägliche Bestrahlung integriert werden.

Die ersten vorliegenden Ergebnisse sind vielversprechend und zeigen keine verstärkten Hautreaktionen in der Boost-Region gegenüber der übrigen bestrahlten Haut.

Nachteilig bei der IMRT in Vielfeldertechnik ist bisher die großvolumige Applikation niedriger Dosen im Normalgewebe außerhalb des Zielvolumens (Pignol et al. 2011).

Cave
Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass das Risiko für Zweitneoplasien bei Verwendung der IMRT steigt.

Besonders hervorzuheben ist hier das Sekundärmalignomrisiko in der kontralateralen Brust, sodass bei der inversen Bestrahlungsplanung eine Dosiserhöhung außerhalb des Zielvolumens v. a. in der kontralateralen Brust durch Wahl der Einstrahlrichtungen und der Optimierungsparameter so gering wie möglich gehalten werden sollte.

Mit IMRT in komplexer Feldgeometrie sollten Patientinnen nur innerhalb gerechtfertigter klinischer Studien bestrahlt werden, oder wenn mit konventionellen Techniken keine befriedigende Dosisverteilung zu erzielen war.

13.3.5 Spinale Tumoren

Die IMRT-Bestrahlung paraspinaler und intraspinaler Tumoren unterliegt besonderen Schwierigkeiten, da die erforderlichen Gesamtdosen bei den zu bestrahlenden Tumoren häufig deutlich höher sind als die angenommene Myelontoleranzdosis.

Cave
Dies trifft auch bei der Rebestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen zu, da bei der Primärbestrahlung die Myelontoleranz in der Regel bereits ausgeschöpft ist.

Aus diesem Grund ist eine hochpräzise Lagerung unumgänglich, da nur so gewährleistet werden kann, dass das zu schonende Myelon bei der Bestrahlung im Niedrigdosisbereich liegt.

Die meisten Autoren verwenden hierzu eine für den Körperstammbereich geeignete stereotaktische Fixationstechnik. Hiermit ist eine reproduzierbare Lagerung mit einer mittleren Abweichung von etwa 2 mm (einfache Standardabweichung) erreichbar, sodass regelmäßige CT-gestützte Lagerungskontrollen notwendig sind (Yenice et al. 2003). Während in der Palliativtherapie zur Rebestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen sehr gute Ergebnisse erzielt werden können (Milker-Zabel et al. 2003, Sterzing et al. 2010), müssen die Langzeitergebnisse zur primären oder adjuvanten Kurativtherapie spinaler Tumoren noch abgewartet werden. Unklar ist, ob beispielsweise bei Meningeomen oder Sarkomen mit intraspinalen Tumoranteilen zur Tumorkontrolle ausreichende Dosen appliziert werden können, wenn das Zielvolumen bis an das Myelon heranreicht oder dieses sogar verdrängt. Wie bei Schädelbasisprozessen könnte die mögliche Dosisverteilung einer IMRT-Bestrahlung durch den Einsatz eines Mini-Multileaf-Kollimators verbessert werden. Unterdosierungen im Zielvolumen lassen sich hiermit zwar reduzieren, aber nicht vollständig eliminieren.

Cave

Besondere Vorsicht ist hinsichtlich Dosisinhomogenitäten im Zielvolumen und bei der Applikation eines simultan integrierten Boostes geboten, da eine inhomogene Dosisverteilung am Myelon unerwartete Spätreaktionen verursachen kann.

In einer Untersuchung an Ratten konnte gezeigt werden, dass sich die Toleranzdosis signifikant reduziert, wenn zusätzlich zu einer lokalisierten hoch dosierten Bestrahlung eine großvolumige aber niedrig dosierte Bestrahlung über einen längeren Abschnitt des Myelons appliziert wird (Bijl et al. 2003).

13.3.6 Weitere Indikationen

Der Einsatz der IMRT ist für viele Indikationen im Körperstammbereich denkbar und zahlreiche Planungsuntersuchungen konnten einen theoretischen Vorteil der IMRT gegenüber konventionellen Techniken nachweisen.

Im Abdomen und Becken scheint ein Einsatz der IMRT u. a. beim Uteruskarzinom, Analkarzinomen, Magenkarzinom und Pankreaskarzinom sinnvoll, da Hochdosisbereiche in kritischen Strukturen reduziert werden können und eine Dosiseskalation ermöglicht wird (Landry et al. 2002; Lohr et al. 2003; Schefter et al. 2002; Czito et al. 2009). Erste klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass v. a. gastrointestinale und hämatologische Akutreaktionen reduziert werden können (Lujan et al. 2003; Mundt et al. 2003).

Eine reproduzierbare Lagerung, die den Erfordernissen der IMRT gerecht wird, erfordert einen hohen Aufwand in der Bestrahlungsroutine. Atemabhängige Bewegungen treten auch außerhalb des Thorax auf und müssen in einem ausreichenden Sicherheitssaum zur Definition des Planungszielvolumens berücksichtigt werden. Es ist zu prüfen, ob bei unterschiedlicher Füllung der abdominellen und pelvinen Hohlorgane die geplante Dosis wie gewünscht appliziert werden kann. Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten.

Auch bei intrathorakal gelegenen Tumoren eröffnet die IMRT die Möglichkeit der Dosiseskalation bei gleichzeitiger Reduktion des Komplikationsrisikos (Grills et al. 2003; Nutting et al. 2001).

Auch ermöglicht die IMRT neuartige Möglichkeiten von Rebestrahlungen. Mit konventionellen Techniken waren Rebestrahlungen abhängig von Körperregion und Zeitintervall zur ersten Bestrahlung in der Regel nur sehr eingeschränkt möglich. Mit der selektiven Schonung dosislimitierender Organe mittels IMRT werden hier neuartige Möglichkeiten eröffnet, Rebestrahlungen in voller therapeutischer Dosierung durchführen zu können (Nieder et al. 2013). Dies wird insbesondere von Bedeutung sein, da sich die Überlebenszeiten vieler Patienten durch moderne medikamentöse Therapien verlängern. Rebestrahlungen werden daher vermehrt erforderlich sein.

13.4 Nachteile der IMRT

13.4.1 Anfälligkeit für Lageungenauigkeiten und Volumenänderung

Radiotherapie mittels opponierender Felder oder beispielsweise mit einer Mehrfelderbox schließt große Volumina von Normalgewebe in das Bestrahlungsvolumen ein. So unselektiv dieser Ansatz ist, so robust ist er doch gegenüber Lagerungsungenauigkeiten. Hoch individuelle maßgeschneiderte Dosisverteilungen der IMRT jedoch können selbst bei kleineren Positionierungsveränderungen höhere Dosen auf Risikostrukturen oder aber ein »geographic miss« von Teilen des Zielvolumens zur Folge haben. Daher sind in der IMRT hohe Anforderungen an Immobilisation und Lagekontrolle der Patienten vorhanden (Sterzing et al. 2011).

13.4.2 Erhöhung der Niedrigdosisbelastung im Normalgewebe

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie unterscheidet sich hinsichtlich der Belastung des Normalgewebes von derjenigen der konventionellen Therapie.

Während die Hochdosisbereiche im Normalgewebe außerhalb des Zielvolumens drastisch reduziert werden, werden größere Bereiche des Körpers mit einer niedrigen Dosis bestrahlt. Dies ist zum einen bedingt durch die in der Regel größere Anzahl von Einstrahlrichtungen, zum anderen durch die größere Anzahl von Monitoreinheiten, die sowohl bei der dynamischen Therapie als auch bei der Step-and-shoot-Technik zur Applikation der gewünschten Dosis erforderlich sind und zu einer erhöhten Streustrahlung aus dem Strahlerkopf führt. Hier ist die Bedeutung der großvolumigen Applikation niedriger Dosen im Normalgewebe unklar. Dies ist v. a. bei der adjuvanten Bestrahlung von Tumoren mit guter Prognose und bei der Behandlung kindlicher Tumoren zu beachten (Sterzing et al. 2009). Daher ist eine Dosiserhöhung außerhalb des Zielvolumens durch die Wahl geeigneter Einstrahlrichtungen und der Wahl der Photonenenergie so gering wie möglich zu halten. Künftige inverse Bestrahlungsplanungssysteme sollten die Minimierung des Sekundärmalignomrisikos beinhalten.

Tipp

Außerdem ist dafür Sorge zu tragen, dass Patienten, die mit IMRT behandelt wurden, eine wirksame Nachsorge erhalten, um Zweitmalignome frühzeitig behandeln zu können, aber auch um diesbezüglich eine Evaluation der Methode zu ermöglichen.

13.4.3 Erhöhung der Bestrahlungszeit

Bei der IMRT ist die Zeitdauer der Dosisapplikation in der Regel höher als mit konventioneller Technik.

Übliche Bestrahlungsplanungssysteme verwenden zur Erstellung eines akzeptablen Bestrahlungsplanes in Step-and-shoot-Technik je nach Größe und Form des Zielvolumens 50–150 Feldsegmente. Dies konnte vor einigen Jahren einer Bestrahlungszeit von über 20 min entsprechen. Mittlerweile sind jedoch Behandlungszeiten von 10 min oder weniger üblich.

Cave

Die Erhöhung der Bestrahlungszeit ist nicht nur aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten von Nachteil.

Insbesondere bei der Bestrahlung von Kindern oder in der Palliativtherapie, z. B. bei der Re-Bestrahlung schmerzhafter paraspinaler Prozesse, kann dies ein Hindernis für die Anwendung der IMRT bedeuten.

Ferner ist zu bedenken, dass bei protrahierter Bestrahlung mehr Erholungsvorgänge im Zellkern stattfinden. Dies muss nicht prinzipiell von Nachteil sein, wie die Low-dose-rate-Brachytherapie zeigt. Mit deren Anwendung lässt sich die therapeutische Breite im Vergleich zu Techniken mit höheren Dosisraten steigern. Denkbar ist jedoch, dass sich dadurch auch die Wirksamkeit der Therapie im Tumor ändern könnte, sodass dieser Effekt bei der Wahl der Gesamtdosis zu berücksichtigen wäre. Im Deutschen Krebsforschungszentrum wurden In-vitro-Untersuchungen durchgeführt, um diesen Dosis-Leistungs-Effekt zu quantifizieren. Bei den untersuchten Zelllinien betrugen die Veränderungen im Zellüberleben zwischen 0 und 5 % (Sterzing et al. 2005). Eine Bestätigung im Tiermodell wäre wünschenswert. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht jedoch kein Anlass, eine Dosisanpassung bei Verwendung einer intensitätsmodulierten Strahlenbehandlung durchzuführen.

13.5 Bildgeführte Radiotherapie (IGRT)

Die bildgeführte Radiotherapie oder »image-guided radiotherapy« (IGRT) beinhaltet eine Bildsteuerung direkt am Bestrahlungsgerät. Hiermit kann direkt am Bestrahlungsgerät eine Verifikation von Patienten- und Tumorposition und eine direkte Positionsanpassung erfolgen. Dies ist nicht zwingend an die IMRT gebunden, sondern kann auch bei anderen Bestrahlungstechniken erfolgen. Allerdings hat sie bei der IMRT besondere Bedeutung, da hier individualisierte Dosisverteilungen mit u. U. knappen Sicherheitsabständen und steilen Dosisgradienten in besonderem Maße vulnerabel für Positionierungsungenauigkeiten sind.

Die Bildsteuerung kann mittels Sonographie, 2D-Röntgenverfahren oder integrierter Computertomographie erfolgen. Hierbei sind die Verwendung von zusätzlichen CT-Scannern (»in room« CT), Kegelstrahltechniken (»cone-beam«-CT) oder Fächerstrahl-CT wie in der regulären diagnostischen CT (bei der Tomotherapie) einsetzbar. Weiterhin befinden sich Möglichkeiten der MR-basierten Lagekontrolle in der Entwicklung.

Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der Möglichkeit auf Abweichungen von Patientenposition, Tumorposition oder Patientengeometrie reagieren zu können. Hier sind beispielsweise Gewichtsverlust unter Therapie, Tumorschrumpfung, Veränderungen von Ergüssen oder Lungenbelüftung zu nennen. Anstatt anzunehmen, dass die anatomische Situation des Planungszeitpunktes etwa

über 30 Fraktionen konstant bleibt, können Veränderungen detektiert und ausgeglichen werden. Auch intrafraktionell kann ein Monitoring der atemabhängigen Bewegung durchgeführt werden. Die Bestrahlung kann dann in bestimmten Phasen der Atmung erfolgen (Gating) oder der Therapiestrahl kann nachgeführt werden (Tracking). Weiterhin besteht die Möglichkeit, den Bestrahlungsplan auf die neuen Gegebenheiten anzupassen, man spricht hier von adaptiver Radiotherapie oder ART.

Nachteilig hierbei ist die zusätzliche Dosisexposition durch Röntgenstrahlen sowie der gesteigerte Zeitaufwand. Auch sind die Kosten für Anschaffung, Wartung und Qualitätssicherung der Geräte höher.

13.6 Resümee

IMRT ist ein strahlentherapeutisches Instrument, welches eine individualisierte und personalisierte Radiotherapie erlaubt.

Es lässt hoffen, dass damit bei vielen Tumoren die lokale Kontrolle verbessert und das Risiko für Spätkomplikationen verringert werden kann. Derzeitige IMRT-Techniken sind kostenintensiv und es bleibt Potenzial zur Verbesserung. Der Wert der IMRT im Vergleich zu konventionellen konformierenden Techniken muss noch anhand klinischer Studien geprüft werden. Verschiedene Fragen bezüglich strahlenbiologischer und stochastischer Effekte sind noch offen. Daher ist die IMRT zum jetzigen Zeitpunkt v. a. dort einzusetzen, wo mit konventionellen Techniken keine befriedigende Dosisverteilung zu erzielen ist oder ein direkter klinischer Benefit zu erwarten ist. Bei Patienten, die mit IMRT behandelt werden, ist eine umfassende Nachsorge zu gewährleisten, um das Spektrum der Spätkomplikationen und das Auftreten von Sekundärmalignomen vollständig zu erfassen.

Literatur

Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. (2003) Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:768–775

Alber M, Nusslin F (1999) An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. Phys Med Biol 44:479–493

Bar W, Alber M, Nusslin F (2003) Fluence-modulated radiotherapy with an optimization-integrated sequencer. Z Med Phys 13:12–15

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 345:1378–1387

Bijl HP, van Luijk P, Coppes RP, Schippers JM, Konings AW, van der Kogel AJ (2003) Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:274–281

Bortfeld T (1999) Optimized planning using physical objectives and constraints. Semin Radiat Oncol 9:20–34

Bortfeld TR, Kahler DL, Waldron TJ, Boyer AL (1994) X-ray field compensation with multileaf collimators. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:723–730

Bortfeld T, Webb S. (2009)-Single-Arc IMRT? Phys Med Biol 54:N9–20

Brahme A (1999) Biologically based treatment planning. Acta Oncol 38 Suppl 13:61–68

Brahme A, Roos JE, Lax I (1982) Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. Phys Med Biol 27:1221–1229

Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd et al. (1999) 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 45:21–32

Chang S, Cullip T, Deschesne K, Rosenman J (2003) Clinical experience of a compensator-based intensity modulated treatment technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:S431–432

Czito BG, Pepek JM, Meyer JJ, Yoo S, Willett CG. (2009) Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer. Oncology (Williston Park) 23:1082–1089

Dayes I, Rumble RB, Bowen J, Dixon P, Warde P. (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 24:488–98

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al. (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 353:267–272

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. (2000) Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:591–596

Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A et al. (2001) High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. J Clin Oncol 19:3547–3553

Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA (1999) Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:577–587

Fiveash JB, Murshed H, Duan J et al. (2002) Effect of multileaf collimator leaf width on physical dose distributions in the treatment of CNS and head and neck neoplasms with intensity modulated radiation therapy. Med Phys 29:1116–1119

Followill D, Geis P, Boyer A (1997) Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:667–672

Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H (2000) Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol 56:135–150

Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL (2003) Potential for reduced toxicity and dose escalation in non-operable non-small cell lung cancer: a comparison of intensitymodulation, 3D-conformal radiation, and elective nodal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:S416

Huq MS, Das IJ, Steinberg T, Galvin JM (2002) A dosimetric comparison of various multileaf collimators. Phys Med Biol 47:N159–170

International Commission on Radiological Protection (1991) ICRP Publication 60. In: Annals of the ICRP. Pergamon, Oxford

Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ et al. (2001) Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:685–698

Klein EE, Low DA, Sohn JW, Purdy JA (2000) Differential dosing of prostate and seminal vesicles using dynamic multileaf collimation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1447–1456

Koper PC, Stroom JC, van Putten WL et al. (1999) Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:727–734

Kubo HD, Wilder RB, Pappas CT (1999) Impact of collimator leaf width on stereotactic radiosurgery and 3D conformal radiotherapy treatment plans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:937–945

Kuefer KH, Hamacher HW, Bortfeld T (2000) A multicriteria optimization approach for inverse radiotherapy planning. In: Schlegel W, Bortfeld T (eds) XIIIth ICCR Meeting. Springer, Heidelberg Berlin New York Tokio, pp 26–28

Landry JC, Yang GY, Ting JY et al. (2002) Treatment of pancreatic cancer tumors with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the volume at risk approach (VARA): employing dose-volume histogram (DVH) and normal tissue complication probability (NTCP) to evaluate small bowel toxicity. Med Dosim 27:121–129

Latorzeff I, Mazurier J, Boutry C, Dudouet P, Richaud P, de Crevoisier R. (2010) Benefit of intensity modulated and image-guided radiotherapy in prostate cancer. Cancer Radiother 2010;14:479–87

Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM (2003) Intensity-modulated radiation therapy for head-andneck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:49–60

Leksell L (1951) The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 102:316–319

Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A (2003) Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:61–70

Lin A, Marsh L, Dawson LA, Eisbruch A (2003) Local-regional (LR) recurrences near the base of the skull following IMRT of head and neck (HN) cancer: implications for target delineation in the high neck and for parotid sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: S155

Lohr F, Dobler B, Mai S et al. (2003) Optimization of dose distributions for adjuvant locoregional radiotherapy of gastric cancer by IMRT. Strahlenther Onkol 179:557–563

Lohrisch C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivotto IA (2000) Relationship between tumor location and relapse in 6781 women with early invasive breast cancer. J Clin Oncol 18:2828–2835

Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC (2003) Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:516–521

Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S et al. (1993) Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. Med Phys 20:1709–1719

Mell LK, Roeske JC, Mundt AJ (2003) A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States. Cancer 98:204–211

Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J (2003) Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:162–167

Mizowaki T, Cohen GN, Fung AY, Zaider M (2002) Towards integrating functional imaging in the treatment of prostate cancer with radiation: the registration of the MR spectroscopy imaging to ultrasound/CT images and its implementation in treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:1558–1564

Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC (2003) Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:1354–1360

Munter MW, Nill S, Thilmann C et al. (2003) Stereotactic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and inverse treatment planning for advanced pleural mesothelioma. Feasibility and initial results. Strahlenther Onkol 179:535–541

Munter MW, Thilmann C, Hof H et al. (2003) Stereotactic intensity modulated radiation therapy and inverse treatment planning for tumors of the head and neck region: clinical implementation of the step and shoot approach and first clinical results. Radiother Oncol 66:313–321

Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. (2013) Increasing frequency of reirradiation studies in radiation oncology: systematic review of highly cited articles. Am J Cancer Res 3:152–158

Niemierko A (1997) Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. Med Phys 24:103–110

Nowak PJ, Wijers OB, Lagerwaard FJ, Levendag PC (1999) A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:33–39

Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, Tait DM, Dearnaley DP, Webb S (2001) A comparison of conformal and intensitymodulated techniques for oesophageal radiotherapy. Radiother Oncol 61:157–163

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 12:127–36

Oelfke U, Bortfeld T (2001) Inverse planning for photon and proton beams. Med Dosim 26:113–124

Pignol JP, Keller BM, Ravi A. (2011) Doses to internal organs for various breast radiation techniques--implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy. Radiat Oncol 6:5

Pirzkall A, Debus J, Haering P et al. (2003) Intensity modulated radiotherapy (IMRT) for recurrent, residual, or untreated skull-base meningiomas: preliminary clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:362–372

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1097–1105

Rhein B, Haring P, Debus J, Schlegel W (2002) Dosimetric verification of IMRT treatment plans at the German Cancer Research Center (DKFZ). Z Med Phys 12:122–132

Schefter TE, Kavanagh BD, Wu Q et al. (2002) Technical considerations in the application of intensity-modulated radiotherapy as a concomitant integrated boost for locally-advanced cervix cancer. Med Dosim 27:177–184

Schulz-Ertner D, Didinger B, Nikoghosyan A et al. (2003) Optimization of radiation therapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas with infiltration of the skull base using photon intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and a carbon ion boost. Strahlenther Onkol 179:345–351

Spirou SV, Chui CS (1994) Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. Med Phys 21:1031–1041

Stein J, Bortfeld T, Dorschel B, Schlegel W (1994) Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation. Radiother Oncol 32:163–173

Sterzing F, Engenhart-Cabillic R, Flentje M, Debus J. (2011) Image-guided radiotherapy: a new dimension in radiation oncology. Dtsch Arztebl Int 2011;108:274–280

Sterzing F, Hauswald H, Uhl M, et al. (2010) Spinal cord sparing reirradiation with helical tomotherapy. Cancer 116:3961–3968

Sterzing F, Munter MW, Schafer M et al. (2005) Radiobiological investigation of dose-rate effects in intensity-modulated radiation therapy. Strahlenther Onkol 181(1):42–48

Sterzing F, Schubert K, Sroka-Perez G, Kalz J, Debus J, Herfarth K. (2008) Helical tomotherapy. Experiences of the first 150 patients in Heidelberg. Strahlenther Onkol 184:8–14

Sterzing F, Stoiber EM, Nill S, et al. (2009) Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and adolescents--a single institution's experience and a review of the literature. Radiat Oncol 4:37

Sterzing F, Uhl M, Hauswald H, et al. (2010) Dynamic jaws and dynamic couch in helical tomotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:1266–73

Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM et al. (2003) IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:184–191

Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S (2003) From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. Med Phys 30:2332–2339

Thilmann C, Grosser KH, Rhein B, Zabel A, Wannenmacher M, Debus J (2002) Virtual bolus for inversely planned intensity modulated radiotherapy in adjuvant breast cancer treatment. Strahlenther Onkol 178:139–146

Thilmann C, Zabel A, Nill S et al. (2002) Intensity-modulated radiotherapy of the female breast. Med Dosim 27:79–90

Tome WA, Fowler JF (2000) Selective boosting of tumor subvolumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:593–599

Ulrich S, Sterzing F, Nill S, et al. (2009) Comparison of arc-modulated cone beam therapy and helical tomotherapy for three different types of cancer. Med Phys 36:4702–10

Verhey LJ (1999) Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. Semin Radiat Oncol 9:78–98

Webb S (2003) The physical basis of IMRT and inverse planning. Br J Radiol 76:678–689

Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R (2002) Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:224–235

Xia P, Fu KK, Wong GW, Akazawa C, Verhey LJ (2000) Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:329–337

Xing L, Thorndyke B, Schreibmann E, et al. (2006) Overview of image-guided radiation therapy. Med Dosim 31:91–112

Yenice KM, Lovelock DM, Hunt MA et al. (2003) CT imageguided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:583–593

Zabel A, Thilmann C, Zuna I, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J (2002) Comparison of forward planned conformal radiation therapy and inverse planned intensity modulated radiation therapy for esthesioneuroblastoma. Br J Radiol 75:356–361

Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA (2002) Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Semin Radiat Oncol 12:229–237

Nebenwirkungen

M.H. Seegenschmiedt

14.1 Folgestörungen – 288
14.1.1 Chirurgische Folgestörungen – 288
14.1.2 Folgestörungen nach Chemotherapie – 288
14.1.3 Folgestörungen nach Radio- und Chemotherapie – 288

14.2 Allgemeine Gesichtspunkte – 289
14.2.1 Wesentliche Einflussfaktoren – 289
14.2.2 Allgemeine Prinzipien – 289

14.3 Einteilung von akuten und chronischen Nebenwirkungen – 289

14.4 Akute Nebenwirkungen – 292
14.4.1 WHO-Kriterien – 292
14.4.2 CTC-Kriterien – 292
14.4.3 CTCAE-Kriterien – 292
14.4.4 Praktische Hinweise zum Gebrauch der CTCAE-Kriterien – 292
14.4.5 Schweregrade – 302
14.4.6 Letalität bzw. Schweregrad 5 – 302

14.5 Chronische Nebenwirkungen – 302
14.5.1 Allgemeine Bedeutung von Spätfolgen – 302
14.5.2 Toleranzdosiskonzept in der Radioonkologie – 303
14.5.3 EORTC-RTOG-Klassifikation – 303
14.5.4 LENT-SOMA-Klassifikation – 303

14.6 Praktische Möglichkeiten der Dokumentation – 307
14.6.1 Zeitlicher Bezug – 307
14.6.2 Spezielle Probleme bei der Dokumentation – 317
14.6.3 Anwendung im Rahmender onkologischen Nachsorge – 317

14.7 Zusammenfassung – 349

Literatur – 350

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_14, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

In der Onkologie werden ständig neue Therapiekonzepte geprüft, um das klinische Ansprechen zu verbessern oder therapiebedingten Nebenwirkungen (Toxizitäten) zu vermindern: Besondere Beachtung finden hierbei akute Nebenwirkungen und chronische Folgezustände. Traditionell gibt es für die Definition und Klassifikation von Therapiefolgen große Unterschiede in der Chirurgie, Strahlentherapie und medizinischen Onkologie. Die interdisziplinäre Absprache ist sinnvoll.

14.1 Folgestörungen

14.1.1 Chirurgische Folgestörungen

Peri- und postoperative Nebenwirkungen sind als perioperative Morbidität bzw. Mortalität und Komplikationsrate für bestimmte Zeitabschnitte (z. B. in 7 oder 30 Tagen) definiert.

Cave

Solche Folgestörungen können neben zahlreichen kurzfristigen auch lang andauernde klinische Probleme auslösen.

Behinderung im Alltag und Beruf werden als Grad der Behinderung (GdB) katalogisiert. Sie bedürfen der gezielten Rehabilitation, über deren Art und Umfang ausreichend quantitative und qualitative Aussagen vorliegen, aber kaum über deren mögliche Ursachen. Bis heute steht leider noch kein vollständiger systematischer Katalog aller möglichen chirurgischen Komplikationen geordnet nach Art und Schweregrad zur Verfügung (Dudeck et al. 1998).

14.1.2 Folgestörungen nach Chemotherapie

Neben den gewünschten hemmenden und schädigenden Wirkungen auf die sich teilenden Tumorzellen entfalten zytostatische und zytotoxische Substanzen (Chemotherapeutika) auch verschiedene Reaktionen auf normale Körperzellen, die zu organspezifischen Begleitwirkungen führen können; diese Begleitwirkungen können die onkologische Therapie oft ganz entscheidend beeinflussen und sogar begrenzen.

Als zusätzlicher Gesichtspunkt muss bei der Entstehung von Nebenwirkungen durch Chemotherapie Folgendes bedacht werden:

Cave

Die Aktivierung und Elimination von bestimmten Zytostatika kann durch Einschränkung von stoffwechselrelevanten Organfunktionen (z. B. Leber, Niere) erheblich verändert werden.

Es ist Aufgabe der Hämatologie bzw. der Onkologie,

- eine individuell eingeschränkte Organfunktion und viele andere biologische und physiologische Voraussetzungen (z. B. Multimorbidität, Alter etc.) richtig zu erkennen,
- diese Voraussetzungen bei der Indikation zur zytostatischen Therapie richtig einzuschätzen und
- bei der Dosierung ausreichend zu berücksichtigen.

Nur so können irreversible Funktionsstörungen aufgrund zytostatikabedingter Organschädigung verhindert werden. Durch supportive Maßnahmen ist es möglich, chemotherapiebedingte Organschäden zu vermindern oder ganz zu verhindern (z. B. Reduktion der Urotoxizität bei Oxazaphosphorinen).

Cave

Wichtig ist es, Organschäden durch Zytostatika von tumorbedingten Veränderungen und evtl. bestehenden Begleiterkrankungen zu unterscheiden.

Dies ist mit einer Basisuntersuchung vor Therapiebeginn möglich, die bei der Beurteilung des Therapieverlaufs zugrunde gelegt wird.

14.1.3 Folgestörungen nach Radio- und Chemotherapie

Internistische Onkologen bzw. Hämatologen und Radioonkologen haben sich im Gegensatz zur Chirurgie schon länger systematisch mit Nebenwirkungen der von ihnen applizierten Therapien beschäftigt.

Internistische Onkologen bzw. Hämatologen orientieren sich am Auftreten akuter und reversibler Nebenwirkungen nach Chemotherapie. Für wenige Zytostatika (z. B. Anthrazykline, Bleomycin) sind kumulative Spätfolgen bekannt. Radioonkologen berücksichtigen neben akuten Nebenwirkungen auch chronische und irreversible Organveränderungen. Chronische radiogene Folgen sind nicht nur durch organtypische Symptome oder pathophysiologisch fassbare Befunde, sondern inzwischen auch durch histologische Organveränderungen definiert (Fajardo 1997).

Beide Disziplinen benutzten anfangs mehrere Konzepte zur Erfassung von Nebenwirkungen. Daher haben internationale Studiengruppen und wissenschaftliche Organisationen seit 1988 bzw. 1992 einheitliche Konzep-

te zur Klassifikation und Dokumentation akuter Nebenwirkungen und chronischer Folgezustände erarbeitet. Im vorliegenden Kapitel werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit die wichtigsten Klassifikationen für die (Radio-) Onkologie vorgestellt, die eine internationale Vergleichbarkeit erlauben.

Dazu müssen alle Nebenwirkungen während und nach einer Therapie exakt, einheitlich und prospektiv dokumentiert werden.

14.2 Allgemeine Gesichtspunkte

14.2.1 Wesentliche Einflussfaktoren

Organspezifische Ausprägungen von Nebenwirkungen sind multifaktoriell. Folgende Faktoren spielen hierbei eine Rolle:

- biologische (Einzel- bzw. Gesamtdosis, Fraktionierung, Reparaturkinetik),
- physiologische (Pharmakokinetik),
- physikalische (Strahlenart, Energie, Dosisleistung, Applikationsform der Radiotherapie),
- kombinierte (Interaktion mehrerer onkologischer Therapien) und
- individuelle Faktoren (Alter, Allgemein- und Ernährungszustand, Komorbidität).

Maßnahmen, die Nebenwirkungen mildern (Supportiva), können neben der günstigen Beeinflussung von Nebenwirkungen auch selbst Nebenwirkungen auslösen, z. B. eine Obstipation bei der opiathaltigen Analgesie oder Nausea bzw. Emesis bei der Gabe von radioprotektiven Substanzen. Kombinierte Therapieverfahren (z. B. Radiochemotherapie) können subadditive, additive und auch superadditive bzw. potenzierende Effekte sowohl in Bezug auf den Tumor als auch bezüglich der organspezifischen Nebenwirkungen auslösen (Dische et al. 1989a,b; Pedersen 1994). Zur vollständigen Erfassung müssen relevante organspezifische Parameter prospektiv, d. h. noch vor Therapiebeginn, anhand folgender Untersuchungen erfasst werden:

- Anamnese,
- körperliche Untersuchung,
- Laborkontrolle und
- Bildgebung (Röntgen, Ultraschall, Computer- und Magnetresonanztomographie).

Wesentliche Befunde werden im weiteren Therapieverlauf kontrolliert, um evtl. Dosismodifikationen (zeitliche Verzögerung, Dosisreduktion) vorzunehmen und Nebenwirkungen zügig zu behandeln.

14.2.2 Allgemeine Prinzipien

Die verschiedenen Klassifikationen zur Beurteilung von Nebenwirkungen umfassen organspezifische Merkmale abgestuft nach Schweregraden.

Tab. 14.1 stellt die Grundzüge dieser Dokumentation vor. Die Therapiebedürftigkeit und die Intensität von Therapiemaßnahmen werden unabhängig von Dauer und klinischem Verlauf von Nebenwirkungen bewertet. Kurzfristige, therapeutisch beeinflussbare Nebenwirkungen gelten als weniger schwer als solche, die nicht oder unzureichend ansprechen. Medikamentös beeinflussbare Nebenwirkungen werden leichter bewertet als solche, die chirurgische oder intensivmedizinische Maßnahmen erfordern:

- Geringe bzw. leichte Nebenwirkungen (Grad 1) klingen spontan und ohne Therapie ab; die geplante onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.
- Mäßige bzw. deutliche Nebenwirkungen (Grad 2) sind ambulant und medikamentös gut zu behandeln (z. B. peripher wirksame Analgetika) und verursachen keine wesentliche Verzögerung, Dosismodifikation (10 %) oder Unterbrechung der geplanten Therapie.
- Starke bzw. ausgeprägte Nebenwirkungen (Grad 3) führen zur Einweisung ins Krankenhaus und Einleitung intensiver medikamentöser bzw. supportiver Maßnahmen (z. B. zentral wirksame Analgetika, PEG-Anlage); sie führen oft zu Unterbrechung bzw. Verzögerung oder Dosismodifikation (10 %) der geplanten Therapie.
- Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 4) führen zur notfallmäßigen Aufnahme ins Krankenhaus und zur intensivmedizinischen oder chirurgischen Intervention; meist kommt es zum Therapieabbruch, da sonst in kurzer Zeit der Tod eintreten kann.
- Auch fehlende (Grad 0) und letale Nebenwirkungen (Grad 5) werden dokumentiert.

Im Alltag müssen ausgeprägte und lebensbedrohliche Nebenwirkungen besonders sorgfältig im Verlauf und in ihrer Intensität charakterisiert werden (Seegenschmiedt u. Sauer 1993).

14.3 Einteilung von akuten und chronischen Nebenwirkungen

Grundsätzlich werden akute und chronische Nebenwirkungen unterschieden: Akute Nebenwirkungen sind bis zum 90. Tag nach Therapie definiert (Perez u. Brady 1993a), ab dem 91. Tag gelten sie als chronische Nebenwirkungen und Therapiefolgen (Perez u. Brady 1993b).

Tab. 14.1 Allgemeine Grundlagen zur Einteilung von Nebenwirkungen in der Onkologie. (Nach Seegenschmiedt 1998)

Schweregrad	»Kein«	Grad 1: »gering«/ »leicht«	Grad 2: »mäßig«/ »deutlich«	Grad 3: »stark«/ »ausgeprägt«	Grad 4: »lebensbedrohlich«	»Letal«[a]
Zahlencode	»0«	»1«	»2«	»3«	»4«	»5«
Spezifisches Organsystem z. B. Herz	Keine organspezifischen Nebenwirkungen	Organspezifische Nebenwirkungen	Organspezifische Nebenwirkungen	Organspezifische Nebenwirkungen	Organspezifische Nebenwirkungen	(Tod) durch organspezifische Nebenwirkungen
Klinische Zeichen und Symptome	Keine Symptome	Geringe Symptomatik (±10%)	Mäßige Symptomatik (±25%)	Ausgeprägte Symptomatik (±50%)	Lebensbedrohliche Symptomatik (±75%)	Todesfolge bei Organversagen
Laborparameter und Funktionsdiagnostik	Normbereich (N)	Geringe Abweichung, nicht korrekturbedürftig	Mäßige Abweichung, gut korrigierbar	Starke Abweichung, schwer korrigierbar	Lebensbedrohliche Abweichung, nicht korrigierbar	Todesfolge bei Stoffwechselstörung oder Organversagen
Relative Abweichung (N = Normalwert)	N≤1,25	1,26–2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–10,0×N	≥10×N	–
Spezifische Therapie der Nebenwirkungen	Keine Therapie	Keine Therapie erforderlich	Nichtinvasive oder medikamentöse Maßnahmen	Massive invasive oder medikamentöse Maßnahmen	Chirurgische Intervention erforderlich	Todesfolge trotz massiver Therapie
Ergebnis nach spezifischer Therapie	–	Spontane Rückbildung der Nebenwirkungen	Nebenwirkungen gut beherrschbar	Nebenwirkungen nur schwer beherrschbar	Nebenwirkungen evtl. nicht mehr ganz beherrschbar	Nebenwirkungen nicht mehr beherrschbar
Konsequenz für die onkologische Therapie	Keine Konsequenz	Therapie nicht beeinträchtigt	Leichte Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation (≤10%)	Ausgeprägte Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation (>10%)	Sofortiger und vollständiger Therapieabbruch erforderlich	–

[a] Therapiebezogene Todesfälle sollten immer auch ausführlich im Freitext dokumentiert werden und sollten immer auch bei der Beurteilung von Therapieresultaten berichtet werden.

NB alle fehlenden Angaben werden mit der Ziffer 9 verschlüsselt.

Chronische Nebenwirkungen können sich entweder direkt aus akuten Nebenwirkungen entwickeln (consequential late effects) oder erst später unabhängig davon auftreten. Oft verlaufen akute und chronische Nebenwirkungen unterschiedlich; akute Nebenwirkungen erlauben meist keine Rückschlüsse auf Häufigkeit, Dauer und Schweregrad von chronischen Nebenwirkungen. Die Entwicklung akuter und chronischer Nebenwirkungen allgemein zeigt Abb. 14.1. Ab bestimmten Schwellendosen werden subklinische Schäden als klinische Organschäden manifest. Sie können gelegentlich letal enden. An die akute Strahlenreaktion schließt sich eine Erholungsphase an, die in chronischen Strahlenfolgen münden kann. Zusätzliche Komplikationen können den Grad der Nebenwirkungen steigern. Unabhängig davon schreitet der natürliche Alterungsprozess fort. Die Entwicklung von Nebenwirkungen am Beispiel der Lunge zeigt Abb. 14.2. Ab einer pulmonalen Schwellendosis von etwa 20 Gy werden subklinische Schäden als klinische Organschäden manifeste Dyspnoe und verminderte Sauerstoffdiffusion kennzeichnen den akuten Verlauf. Interstitielle Fibrose und chronisches Cor pulmonale bestimmen dagegen den chronischen Verlauf. Infektionen und ein akutes Cor pulmonale verstärken das Nebenwirkungsprofil deutlich. Akute und chronische Nebenwirkungen werden in der Radioonkologie unterschiedlich klassifiziert und beruhen auf großen klinischen Erfahrungen (Pedersen et al. 1994; Perez u. Brady 1993a,b).

Für die internistische Onkologie gilt diese große Erfahrung nur für akute Nebenwirkungen, während die

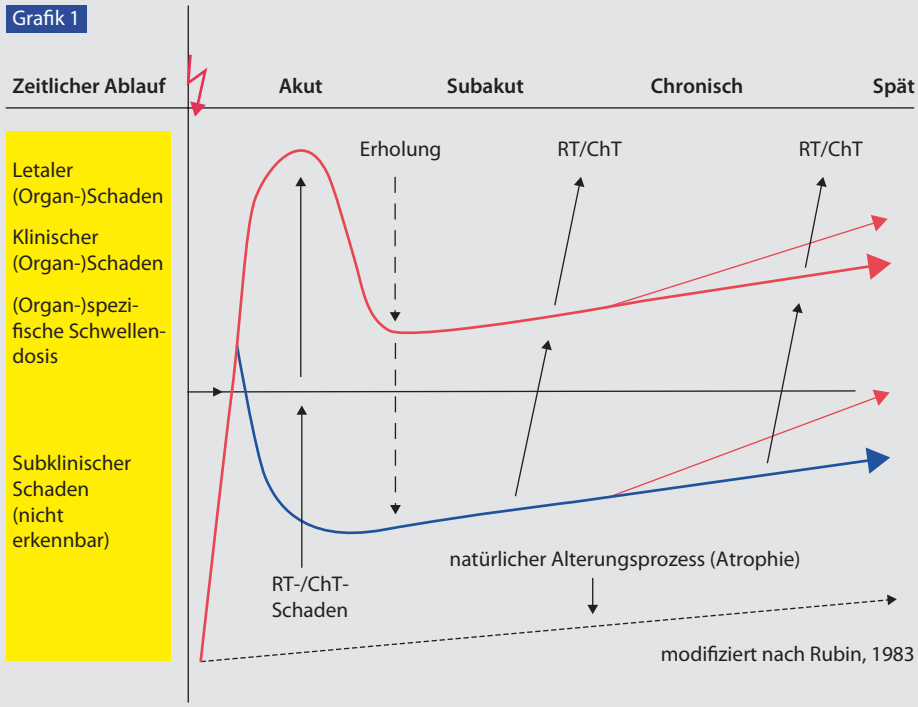


Abb. 14.1 Schema für die zeitliche Entwicklung von Therapiefolgen

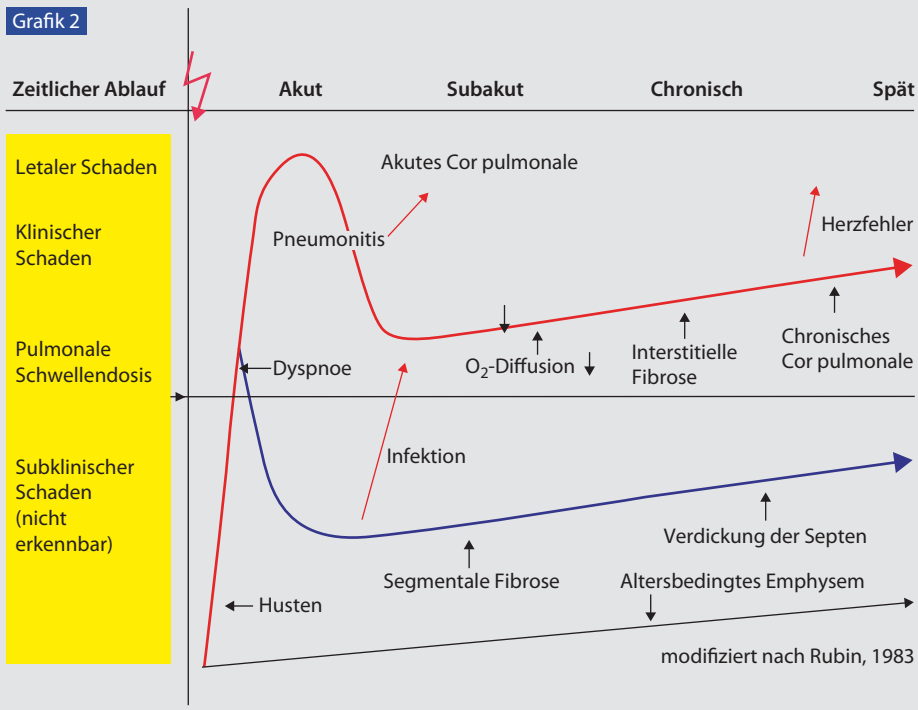


Abb. 14.2 Entwicklung pulmonaler Therapiefolgen

Beurteilung chronischer Therapiefolgen nach Chemotherapie nur in der pädiatrischen Onkologie ausreichend etabliert ist.

14.4 Akute Nebenwirkungen

14.4.1 WHO-Kriterien

Nebenwirkungen in der Onkologie (Toxizitäten) wurden erstmals 1979 von der World Health Organisation (WHO) definiert und klassifiziert.

Die Systematik war auf akute chemotherapiebedingte Nebenwirkungen zugeschnitten (WHO 1979; Miller et al. 1981). Im Gegensatz dazu unterschieden die amerikanische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) seit Mitte der 80er-Jahre radiogene akute und chronische Nebenwirkungen (Hermann et al. 1987; Seegenschmiedt u. Sauer 1993; Perez u. Brady 1993a,b). In beiden Einteilungen wurden einige organspezifische Kriterien unterschiedlich eingestuft oder kamen nur in einer der Klassifikationen vor. Die WHO-Systematik unterscheidet v.a. nicht zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen (Tab. 14.2).

14.4.2 CTC-Kriterien

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz, an der mehrere onkologische Fachgesellschaften und kooperierende Studiengruppen teilnahmen und die durch das National Cancer Institute (NCI) koordiniert wurde, erfolgte 1988 eine interdisziplinäre Erweiterung der akuten Toxizitätskriterien zu den sog. Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien).

Diese setzen sich aus 12 Hauptkriterien mit mehreren organspezifischen Einzelkriterien (NCI 1988; NCI 1993) zusammen. Damit können ähnlich, wie die WHO-Klassifikation, akute Nebenwirkungen nach Chemotherapie und Radiotherapie erfasst werden.

Cave
Einige organspezifische Kriterien nach Radiotherapie wurden dabei nicht berücksichtigt.

Im deutschen Sprachraum wurde die CTC-Systematik so überarbeitet, dass auch sämtliche radioonkologische Aspekte berücksichtigt werden konnten (AUO 1993; Berdel et al. 1994; Seegenschmiedt et al. 1996, 1999).

Diese modifizierte CTC-Klassifikation wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Tumorzentren (ADT) für kontrollierte multizentrische Studien in der Onkologie empfohlen. Sie eignet sich auch für die Dokumentation von Nebenwirkungen bei multimodalen Therapiekonzepten, z. B. bei der simultanen oder sequentiellen Radiochemotherapie. Sie ist außerdem kompatibel mit den Angaben zur Toxizität bei alleiniger Chemo- oder Radiotherapie. Diese modifizierte deutschsprachige CTC-Klassifikation ist in Tab. 14.3 zusammengefasst.

14.4.3 CTCAE-Kriterien

International wurde durch ständige Differenzierung der CTC-Kriterien (1. Version) in 2 Schritten eine sehr umfassende und im klinischen Alltag kaum noch handhabbare 3. Version Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2003) entwickelt.

Diese Klassifikation ist v. a. multizentrischen, international angelegten Studien vorbehalten, die nach den Kriterien von Good Clinical Practice (GCP) angelegt werden müssen. Die 2. und 3. Version und alle weiteren Modifikationen der CTCAE sind aktuell und in Zukunft komplett übers Internet abrufbar (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm) Die seit 2003 laufenden Studien werden mit der CTC-Version 2.0 dokumentiert.

14.4.4 Praktische Hinweise zum Gebrauch der CTCAE-Kriterien

CTCAE-Kriterien dokumentieren unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE). Jedem unerwünschten Ereignis liegt eine Skala zur Einteilung des jeweiligen Schweregrades zugrunde.

Die einzelnen AE sind nach dem anatomischen Ursprung oder pathophysiologischen Zusammenhang in Gruppen (categories) zusammengefasst. Grundsätzlich versteht man unter dem AE eine ungünstige und unerwartete Änderung im klinischen Erscheinungsbild, ein spezifisches Symptom oder eine Krankheit, die unabhängig vom evtl. bestehenden Kausalzusammenhang auftreten kann (inkl. eines von der Norm abweichenden Laborbefundes).

Die Abkürzung für ein unerwünschtes Ereignis (AE) wurde in Version 3.0 neu eingeführt. Dies dient der besseren Dokumentation in den Case Report Forms (CRF, Dokumentationsbögen).

Übergeordnete Begriffe (supraordinate terms) dienen als Gruppenbegriff, der Krankheiten, Symptome oder Diagnosen zusammenfasst. Übergeordnete Begriffe werden nie selbst als unerwünschte Ereignisse verschlüsselt; das Wort »select« kennzeichnet die dem übergeordnetem

Tab. 14.2 Empfehlung zur Bewertung akuter Nebenwirkungen. (Nach WHO; ins Deutsche übertragen aus WHO 1979; nach Miller et al. 1981)

Toxizität Blut/Knochenmark		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
1	Hämoglobin (g/100 ml)	≥ 11,0	9,5–10,9	8,0–9,4	6,5–7,9	< 6,5
	(g/l)	≥ 110	95–109	80–94	65–79	< 65
	(mmol/l)	≥ 6,8	5,6–6,7	4,95–5,8	4,0–4,9	< 4,0
2	Leukozyten ($\times 10^9$/l)	≥ 4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0
3	Granulozyten ($\times 10^9$/l)	≥ 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
4	Thrombozyten ($100/mm^3$)	≥ 100	75–99	50–74	25–49	< 25
5	Hämorrhagie (klinisch)	Keine	Petechien	Geringer Blutverlust	Ausgeprägter Blutverlust	Schwächender Blutverlust
Gastrointestinal						
6	Bilirubin	≤ 1,25×N[a]	1,26–2,5×N[a]	2,6–5,0×N[a]	5,1–10×N[a]	> 10×N[a]
7	Transaminasen (SGOT/SGPT)	≤ 1,25×N[a]	1,26–2,5×N[a]	2,6–5,0×N[a]	5,1–10×N[a]	> 10×N[a]
8	Alkalische Phosphatase	≤1,25×N[a]	1,26–2,5×N[a]	2,6–5,0×N[a]	5,1–10×N[a]	>10×N[a]
9	Oral	Normal	Wundsein bzw. Rötung	Rötung bzw. flache Ulzera; feste Nahrung möglich	Tiefe Ulzera; flüssige Nahrung erforderlich	Ernährung nicht möglich
10	Übelkeit/Erbrechen	Kein(e)	Übelkeit, kein Erbrechen	Gelegentliches Erbrechen	Therapiebedürftiges Erbrechen	Hämorrhagie, Dehydratation
11	Diarrhö	Keine	Vorübergehend; < 2-mal pro Tag	Erträglich, aber > 2-mal pro Tag	Unerträglich, therapiebedürftig	Hämorrhagie, Dehydratation
Niere/Blase						
12	Harnpflichtige Stoffe (Harnstoff, Kreatinin)	≤ 1,25×N[a]	1,26–2,5×N[a]	2,6–5,0×N[a]	5,1–10×N[a]	> 10×N[a]
13	Proteinurie (bis 4+) (g %) (g/l)	Keine	1+ < 0,3 <3	2–3+ 0,3–1,0 3–10	4+ > 1,0 >10	Nephrotisches Syndrom
14	Hämaturie	Keine	Mikrohämaturie	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnseln	Obstruktive Uropathie
Lunge						
15		Normal	Geringe Symptome	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Strenge Bettruhe erforderlich
Fieber nach Medikament						
16	Temperatur (axillär)	Keines	Fieber < 38°C	Fieber 38–40° C	Fieber > 40° C	Fieber mit Hypotension
Allergie						
17		Keine	Ödem	Bronchospasmus; keine parenterale Medikation nötig	Bronchospasmus; parenterale Medikation nötig	Anaphylaxie

Tab. 14.2 Fortsetzung

Toxizität Blut/Knochenmark		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut						
18		Normal	Erythem	Trockene Desquamation; Blasenbildung, Juckreiz	Feuchte Desquamation; Ulzeration	Exfoliative Dermatitis; nekrotische Veränderung, die chirurgischen Eingriff erfordert
Haare						
19		Normal	Minimaler Haarverlust	Mäßige fleckförmige Alopezie	Vollständige reversible Alopezie	Irreversible vollständige Alopezie
Infektion						
20	(Genauen Herd feststellen)	Keine	Geringe Infektion	Mäßige Infektion	Ausgeprägte Infektion	Massive Infektion mit Hypotension
Herz						
21	Rhythmus	Normal	Sinustachykardie (> 110/min) in Ruhe	Unifokale Extrasystolen bzw. PVC (»premature ventricular contraction«); Vorhofarrhythmie	Multifokale Extrasystolen bzw. PVC (»premature ventricular contraction«)	Ventrikuläre Tachykardie
22	Funktion	Normal	Asymptomatische, aber abnormale Herzzeichen	Vorübergehende Dysfunktion mit Symptomen, keine Therapie nötig	Dysfunktion mit Symptomen, aber therapeutisch beeinflussbar	Massive, therapierefraktäre kongestive Herzinsuffizienz
23	Perikarditis	Normal	Asymptomatische Effusion	Symptomatisch; keine Drainage erforderlich	Herzbeuteltamponade; Drainage erforderlich	Herzbeuteltamponade; chirurgischer Eingriff erforderlich
Neurotoxizität						
24	Bewusstseinslage	Wach	Vorübergehende Lethargie	Somnolenz (< 50 % der Wachphase)	Somnolenz (>50% der Wachphase)	Koma
25	Periphere Nerven	Normal	Parästhesien bzw. verminderte Sehnenreflexe	Schwere Parästhesien bzw. leichte allgemeine Muskelschwäche und Antriebslosigkeit	Unerträgliche Parästhesien bzw. ausgeprägte Muskelschwäche und Antriebslosigkeit	Lähmung
26	Konstipation[b]	Keine	Geringe	Mäßige	Abdominale Distension	Distension und Erbrechen
Schmerz[c]						
27		Kein	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Massiv, unerträglich
Weitere Befunde						
	Bei klinischer Relevanz	Normal	»Gering«/ »leicht«	»Mäßig«/ »deutlich«	»Stark«/ »ausgeprägt«	»Lebensbedrohlich«

[a] Obergrenze des Normalwertes. [b] Hierbei nicht berücksichtigt ist Konstipation aufgrund von Narkotika.

[c] Hierbei wird »Schmerz« nur im Zusammenhang mit der Therapie, nicht krankheitsbedingt bewertet; je nach Toleranzgrenze des Patienten kann die Anwendung von Narkotika für die Schmerzeinstufung hilfreich sein. Mit der Systematik können besonders **»akute Nebenwirkungen«** (≤ 90 Tage nach Therapie) nach Chemotherapie erfasst werden. Für die Verlaufsbeobachtung ist eine Basisuntersuchung **vor Therapiebeginn** dazu dringend empfohlen.

Tab. 14.3 Common Toxicity Criteria (CTC): Klassifikation akuter Nebenwirkungen. (Modifiziert von der Phase I/II Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) M. H. Seegenschmiedt, W. Haase, K. Schnabel, R. P. Müller, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Ausschuss »Qualitätssicherung in der Radioonkologie«)

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
[1]	Laborwerte Hämatologie	N	N: Normalbereich			
01.01	Hämoglobin (g/100 ml)	≥ 11,0	10,0–10,9	8,0–9,9	6,5–7,9	< 6,5
01.02	Leukozyten (10^9/l)	≥ 4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0
01.03	Granulozyten (10^9/l)	≥ 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
01.04	Thrombozyten (10^9/l)	≥ 100	75,0–99,9	50,0–74,9	25,0–49,9	< 25,0
01.05	Lymphozyten (10^9/l)	≥ 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
	Blutgerinnung					
01.06	Fibrinogen	N	0,99 N–0,75 N	0,74 N–0,50 N	0,49 N–0,25 N	≤ 0,24 N
01.07	Prothrombinzeit	N	1,01 N–1,25 N	1,26 N–1,50 N	1,51 N–2,00 N	>2,00 N
01.08	Partielle Thromboplastinzeit	N	1,01 N–1,66 N	1,67 N–2,33 N	2,34 N–3,00 N	>3,00 N
	Niere/Blase					
01.09	Kreatinin	N	N–1,5 N	1,6 N–3,0 N	3,1 N–6,0 N	> 6,0 N
01.10	Proteinurie (g/l)	keine	< 3,0	3–10	> 10	Nephrotisches Syndrom
01.11	Harnstoff (mg%)	< 20	21–30	31–50	> 50	–
	Leber					
01.12	Bilirubin	N	–	N–1,5 N	1,6 N–3,0 N	> 3,0 N
01.13	Transaminasen (SGOT/ PT)	N	N–2,5 N	2,6 N–5,0 N	5,1 N–20,0 N	> 20,0 N
01.14	Alkalische Phosphatase	N	N–2,5 N	2,6 N–5,0 N	5,1 N–20,0 N	> 20,0 N
	Stoffwechsel					
01.15	Hyperglykämie (mg/dl)	< 116	116–160	161–250	251–500	> 500 oder Ketoazidose
01.16	Hypoglykämie (mg/dl)	> 64	55–64	40–54	30–39	< 30 oder Hypoglyk. Schock
01.17	Amylase	N	N–1,5 N	1,6 N–2,0 N	2,1 N–5,0 N	> 5,1 N
01.18	Hyperkalzämie (mmol/l)	< 2,65	2,65–2,87	2,88–3,12	3,13–3,37	> 3,37
01.19	Hypokalzämie (mmol/l)	> 2,10	2,10–1,95	1,94–1,75	1,74–1,51	≤ 1,50
01.20	Hypomagnesämie (mmol/l)	> 1,4	1,4–1,2	1,1–0,9	0,8–0,6	≤ 0,5
01.21	Hyponatriämie (mmol/l)	> 135	131–135	126–130	121–125	≤ 120
01.22	Hypokaliämie (mmol/l)	> 3,5	3,1–3,5	2,6–3,0	2,1–2,5	≤ 2,00

Tab. 14.3 Fortsetzung

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
[2]	Gastrointestinaltrakt					
02.01	Übelkeit	Keine	Gering, normale Nahrungsaufnahme möglich	Mäßig, Nahrungsaufnahme vermindert	Stark, keine Nahrungsaufnahme möglich	–
02.02	Erbrechen	Kein	Gering (1-mal pro Tag)	Mäßig (2- bis 5-mal pro Tag)	Stark (6- bis 10-mal pro Tag)	Bedrohlich (> 10-mal pro Tag) oder parenterale Ernährung
02.03	Diarrhö	Keine	Gering vermehrt im Vergleich zu sonst (2–3 Stühle pro Tag)	Mäßig vermehrt (4–6 Stühle pro Tag) ohne nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7–9 Stühle pro Tag) oder Inkontinenz ohne schwere Krämpfe	Bedrohlich (≥ 10 Stühle pro Tag) oder blutige Diarrhö
02.04	Stomatitis	Keine	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödem ohne Erosion; feste Nahrung möglich	Stark schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera; flüssige Nahrung nötig	Enterale oder parenterale Ernährung nötig
02.05	Ösophagitis Dysphagie	Keine	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Erosionen oder mäßige Dysphagie, keine Analgetika nötig	Stark schmerzhafte Dysphagie, Ödeme oder Ulzera; keine feste Nahrungsaufnahme möglich oder Analgetika nötig	Kompletter Verschluss oder Perforation; enterale oder parenterale Ernährung
02.06	Gastritis/Ulkus	Keine	Geringe; durch Antazida therapierbar	Mäßige; forcierte oder konservative Therapie nötig	Starke; therapieresistent, erfordert operatives Vorgehen	Perforation oder Blutung
02.07	Dünndarmobstruktion	Keine	–	Intermittierend, keine Therapie nötig	Nichtoperative Intervention nötig	Operation nötig
02.08	Intestinale Fistel	Keine	–	Vorhanden, keine Therapie nötig	Nichtoperative Intervention nötig	Operation nötig
02.09	Obstipation	Keine	Geringe Obstipation	Mäßige Obstipation	Starke Obstipation; beginnend Subileus	Ileus > 96 Stunden
2.10C	Schleimhäute/Mukositis (RTOG)	N	Geringes Erythem, Beläge oder Schmerz, keine Therapie nötig	Fleckige, serosanguinöse Mukositis ohne Schmerzen ohne Narkotikabedarf	Konfluent fibrinöse Mukositis, Ulzeration oder Narkotika zur Schmerzbehandlung	Nekrose, tiefe Ulzera ohne Hämorrhagie; parenterale Ernährung
2.10R						
2.11R	Speicheldrüsen (RTOG)	N	Geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; zäher Speichel, normale Kost möglich	Mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung, Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	Komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig	Akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung bzw. PEG

Tab. 14.3 Fortsetzung

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
[3]	Herz/Kreislauf					
03.01	Arrhythmie	Keine	Flüchtig, nicht therapiebedürftig	Wiederkehrend oder persistierend, nicht therapiebedürftig	Persistierend und therapiebedürftig	Monitoring nötig oder ventrik. Tachykardie oder Fibrillation
03.02	Funktion (N: ursprüngliches Volumen)	N	Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion um < 20 %×N	Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion um ≥ 20%×N	Geringe kongestive Herzinsuffizienz, auf Therapie ansprechend	Erhebliche kongestive Herzinsuffizienz; therapierefraktär
03.03	Ischämie	Keine	Asymptomatisch; unspezifische T-Wellenabflachungen	Asymptomatisch; deutliche ST- und T-Wellen-Veränderung → Ischämie	Mäßige klinische Symptomatik: Angina pectoris ohne Infarktevidenz	Lebensbedrohliche klinische Symptomatik: akuter Infarkt
03.04	Perikard	N	Asymptomatischer Erguss, keine Intervention nötig	Perikarditissymptomatik: Reiben, Brustschmerz, EKG-Veränderungen	Symptomatischer Perikarderguss: Drainage ohne spezifische Therapie nötig	Perikardtamponade; Drainage dringend nötig
03.05	Sonstiges	–	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Lebensbedrohlich
03.06	Hypertonie (D: diastolischer Blutdruck in mmHg)	Keine	Kurzfristig Anstieg: RR > 20 (D) oder auf RR > 150/100	Wiederholter bzw. persistierender Anstieg RR > 20 (D) oder auf RR > 150/100	Ausgeprägter bzw. persistierender Anstieg; antihypertensive Therapie nötig	Lebensbedrohlicher Anstieg; hypertensive Krise
03.07	Hypotonie	Keine	Gering, nicht therapiebedürftig; (vorübergehende Therapie möglich)	Mäßig, Flüssigkeitsersatz oder andere Therapie nötig; keine stationäre Therapie	Stark, stationäre Therapie nötig, damit Normalisierung innerhalb von 48 h	Stationäre Therapie nötig, nicht nach 48 h normalisiert
03.08	Phlebitis/Thrombose/ Embolie	Keine	–	Oberflächliche Thrombophlebitis	Tiefe Phlebothrombose	Infarkt (zerebral, hepat., pulm. o. a.) oder Lungenembolie
03.09	Ödeme	Keine	Nur am Abend	Ganztags, keine Therapie nötig	Ganztags, spezielle Therapie nötig	Generalisierte Anasarka
[4]	Lunge/Atmungsorgane					
04.01	Dyspnoe	Keine	Keine Symptome, path. Lungenfunktionstest	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe
04.02	Blutgase (in mmHg) pO_2 pCO_2	>85 ≤ 40	pO_2: 71–85 oder pCO_2: 41–50	pO_2: 61–70 oder pCO_2: 51–60	pO_2: 51–60 oder pCO_2: 61–70	pO_2: ≤ 50 oder pCO_2: ≥ 70
04.03	Lungenfunktion	>90%	76–90 % des Ausgangswertes	51–75 % des Ausgangswertes	26–50 % des Ausgangswertes	≤ 25 % des Ausgangswertes
04.04	Lungenfibrose	Keine	Röntgenzeichen ohne Symptome	–	Röntgenzeichen mit Symptomen	–
04.05	Lungenödem	Kein	Röntgenzeichen ohne Symptome	–	Röntgenzeichen; Diuretika nötig	Rasche Intubation nötig

Tab. 14.3 Fortsetzung

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
04.06	Pneumonitis	Keine	Röntgenzeichen ohne Symptome	Geringe Symptome, Steroide nötig	Starke Symptomatik, Sauerstoff nötig	Assistierte Beatmung nötig
04.07	Pleuraerguss	Kein	Vorhanden	–	–	–
04.08	ARDS (respiratorische Insuffizienz)	Keine	Geringe	Mäßige	Ausgeprägte	Lebensbedrohlich
04.09	Husten	Kein	Geringer; leichte Antitussiva	Mäßiger; starke Antitussiva nötig	Starker, nichtkontrollierbarer Husten	–
4.10R	Kehlkopf (RTOG)	N	Geringe oder intermittierende Heiserkeit, Reizhusten; geringes Schleimhauterythem; keine Therapie nötig	Ständig Heiserkeit, Reizhusten; Hals-, Mund- und Ohrenschmerzen, fibrinöses Exsudat, mäßiges Stimmbandödem; leichte Antitussiva nötig	»Flüstersprache«, starke Schmerzen, konfluierendes fibrinöses Exsudat, ausgeprägtes Stimmbandödem; starke Analgetika und Antitussiva nötig	Massive Dyspnoe, Stridor oder Hämoptysen: Intubation oder Tracheostoma nötig
[5]	Niere/Blase					
05.01	Hämaturie	Keine	Nur mikroskopisch sichtbar	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnsel	Bedrohlich, Transfusion nötig
05.02	Hämorrhagische Zystitis	Keine	Nur mikroskopisch sichtbar	Blut makroskopisch sichtbar	Blasenspülung nötig	Zystektomie/ Transfusion nötig
05.03	Inkontinenz	Keine	Stressinkontinenz (Niesen etc.)	Spontan, Kontrolle möglich	Unkontrolliert	–
05.04	Dysurie	Keine	Geringe Schmerzen ohne Brennen; keine Therapie	Mäßige Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente kontrollierbar	Starke Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	–
05.05	Harnverhaltung	kein	Restharn > 100 cm^3; gelegentlich Dysurie oder Katheter nötig	Katheter immer zur Entleerung nötig	Operativer Eingriff (transurethrale Resektion oder Dilatation) nötig	–
05.06	Vermehrt Harndrang im Vergleich zu normal	N	Gering vermehrter oder nächtlicher Harndrang; entspricht 2-mal des Normalen	Mäßig vermehrter Harndrang: > 2-mal des Normalen, aber < 1-mal pro Stunde	Stark vermehrter Harndrang: >1-mal pro Stunde, oder Katheterisierung nötig	–
05.07	Blasenkrämpfe	Keine	–	Vorhanden	–	–
05.08	Ureterobstruktion	Keine	Unilateral, kein Eingriff nötig	Bilateral, kein Eingriff nötig	Inkomplett bilateral, Operation (Shunt, Harnleiterschiene, Nephrotomie) nötig	Komplette bilaterale Obstruktion
05.09	Fistelbildung	Keine	–	–	Vorhanden	–

Tab. 14.3 Fortsetzung

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
[6]	Nervensystem					
06.01	Sensorium	N	Verlust der tiefen Sehnenreflexe; geringe Parästhesien	Mäßiger objektivierbarer sensibler Verlust, mäßiggradige Parästhesien	Starker objektiv. sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktionseinbußen	–
06.02	Motorik	N	Geringe subjektive Schwäche, keine Funktionseinbußen	Mäßige objektive Schwäche, ohne signifikante Funktionseinbußen	Ausgeprägte objektive Schwäche mit schweren Funktionseinbußen	Paralyse
06.03	Bewusstsein	Klar, wach	Geringe Somnolenz oder leicht agitierte Stimmungslage	Mäßige Somnolenz oder agitierte Stimmungslage	Starke Somnolenz oder Agitiertheit, Dysorientierung oder Halluzinationen	Koma, Anfälle oder toxische Psychose
06.04	Koordination	N	Geringe Dyskoordination oder Dysdiadochokinese	Mäßiger Intentionstremor, Dysmetrie, undeutliche Sprache oder Nystagmus	Ausgeprägte lokomotorische Ataxie	Zerebelläre Nekrose
06.05	Gemütslage	N	Geringe Angst oder Depression	Mäßige Angstzustände ohne Depression	Starke Angstzustände ohne Depression	Selbstmordabsichten
06.06	Kopfschmerzen	Keine	Gering, kurzfristig	Mäßig bis stark, aber vorübergehend	Sehr stark und langfristig anhaltend	–
06.07	Verhaltensänderungen	Keine	Änderung ohne negative Konsequenz für sich selbst ohne Familie	Negativer Einfluss auf sich selbst oder auf die Familie	Gefährdung für sich selbst oder andere (oder die Umwelt)	Psychotisches Verhalten
06.08	Schwindel/Vertigo	Kein	Gering vorhanden, kontrollierbar	Mäßig, schwer kontrollierbar	Stark, unkontrollierbar, arbeitsunfähig	–
06.09	Geschmack	N	Gering verändert, z. B. metallisch	Deutlich verändert	–	–
06.10	Schlafstörungen	Keine	Gering, gelegentl. Medikamente	Mäßig, kontrollierbar, häufig Medikamente	Schlafstörungen trotz Medikamenten	–
[7]	Endokrines System					
07.01	Libido	N	Gering herabgesetzt	Mäßig herabgesetzt und gestört	Stark gestört	–
07.02	Amenorrhoe – Frau	Keine	Ja	–	–	–
07.03	Gynäkomastie – Mann	Keine	Geringe	Deutliche und schmerzhafte	–	–

Tab. 14.3 Fortsetzung

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
07.04	Hitzewallungen	Keine	Geringe oder < 1-mal pro Tag	Mäßiggradige und ≥ 1-mal pro Tag	Stark und häufig, sehr beeinträchtigend	–
07.05	Cushing-Syndrom	Kein	Gering erkennbar	Verstärkt bzw. deutlich erkennbar	–	–
[8]	Sinnesorgane					
08.01	Gehör/Hörvermögen	N	Asymptomatischer Hörverlust, nur audiometrisch fassbar	Mäßige Symptomatik: Tinnitus; geringe Hypakusis bei Audiometrie	Stark beeinträchtigender Hörverlust, Korrektur mit Hörgerät(-hilfe) nötig	Nichtkorrigierbare Ertaubung
8.06R	Otitis (RTOG)	Keine	Geringes Erythem, Otitis externa; Pruritus; keine Therapie	Mäßige (seröse) Otitis externa et media; lokale Therapie nötig	Starke serosanguinöse Otitis externa et media; intensive Therapie nötig	–
08.02	Auge/Sehvermögen	N	Gering vermindert	Mäßig vermindert	Symptomatischer subtotaler Sehverlust	(Uni- bzw. bilaterale) Erblindung
8.03C	Konjunktivitis/Keratitis (RTOG)		Geringes Erythem, Chemosis ohne Konjunktivitis mit oder ohne Sklerainjektion; starkes »Augentränen«, keine Steroide oder Antibiotika	Mäßiges Erythem, Chemosis ohne Konjunktivitis bzw. Keratitis, Iritis mit Photophobie; Steroide oder Antibiotika nötig	Starke Keratitis mit Kornea-Ulzeration oder Sichttrübung; objektiver Visusverlust (Sichttrübung); akutes Glaukom, Panophthalmitis	–
8.03R						
08.04	»Trockenes Auge«	Nein	Gering; keine Therapie nötig	Mäßig; künstliche Tränenflüssigkeit nötig	–	Enukleation nötig
08.05	Glaukom	Nein	–	–	Ja, vorhanden	–
8.07R	Nase/Geruch	N	Gering verändert	Deutlich verändert	–	–
[9]	Haut/Allergie					
09.01	Epidermis lokal (z. B. nach Injektionen)	N	Geringe Schmerzen und Schwellung	Mäßige Schmerzen und Schwellung mit Inflammation oder Phlebitis	Starke Schmerzen und Schwellung, Ulzerationen	Plastischchirurgische Therapiemaßnahmen nötig
9.02C	Epidermis systemisch (Gesamthaut betreffend)	N	Gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder asymptomatisches Erythem	Dicht gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder Erythem mit Pruritus oder andere assoziierte Symptome	Generalisierte makuläre, papulöse oder vesikuläre Eruption mit starken assoziierten Symptomen	Generalisierte exfoliative oder ulzerierende Dermatitis

Tab. 14.3 Fortsetzung

Code	Toxizität/Grad	0	1=»gering«/ »leicht«	2=»mäßig«/ »deutlich«	3=»stark«/ »ausgeprägt«	4=»lebensbedrohlich«
09.03	Allergie	Keine	Vorübergehend; Schüttelfrost und Fieber von < 38,0°C	Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber von ≥ 38,0°C, leichter Bronchospasmus	Serumkrankheit, Bronchospasmus, parenterale Medikation nötig	Anaphylaxie
9.04R	Haut/Unterhaut lokal (RTOG; im Strahlenfeld)	N	Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50 %), mäßiges Ödem; lokale Therapie nötig	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (≥ 50 %), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig
[10]	Allgemeinsymptome					
10.01	Appetit	N	Gering vermindert	Kurzfristig; <1 Woche vermindert	Langfristig; >1 Woche vermindert	Völlige Appetitlosigkeit
10.02	Gewichtszunahme	< 5 %	5,0–9,9 %	10,0–19,9 %	≥ 20,0 %	–
10.03	Gewichtsabnahme	< 5 %	5,0–9,9 %	10,0–19,9 %	≥ 20,0 %	–
10.04	Blutungen (klinisch)	Keine	Geringe; keine Transfusion	Mäßig; 1–2 Transfusionen pro Episode	Stark; 3–4 Transfusionen pro Episode	Massiv; > 4 Transfusionen pro Episode
10.05	Alopezie	Keine	Minimal, nicht auffallend	Mäßig fleckig; deutlich erkennbar	Komplett, aber reversibel	Komplett und irreversibel
[11]	Fieber/Infektion					
11.01	Körpertemperatur	N	37,1–38,0°C	38,1–40,0°C	> 40°C, für < 24 h	> 40°C, ≥ 24 h pro Hypotension
11.02	Infektion	Keine	Gering, nicht therapiebedürftig	Mäßig, orale Antibiotika nötig	Stark, i. v. Antibiotika/Antimykotika	Lebensbedrohliche Sepsis
11.03	Schüttelfrost	Kein	Gering oder kurzfristig	Ausgeprägt und langanhaltend	–	–
11.04	Myalgie/Arthralgie	Keine	Gering, keine Beeinträchtigung	Mäßig, Bewegungseinschränkung	Arbeitsunfähig	–
11.05	Schweißtätigkeit	N	Gering und gelegentlich gesteigert	Häufig und nassgeschwitzt	–	–
[12]	Allgemeinzustand					
12.01	WHO-, AJCC-, ECOG-Performancestatus; Karnofsky-Index	KI: 90–100 %	Voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig; KI 70–80 %	Tags > 50 % ambulant, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig; KI 50–60 %	Tags >50 % bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung, pflegebedürftig; KI 30–40 %	Ständig bettlägerig, voll auf Hilfe angewiesen; KI ≤ 30 %
12.xx	Weitere Befunde	N	»gering«/»leicht«	»mäßig«/ »deutlich«	»stark«/ »ausgeprägt«	»lebensbedrohlich«

Begriff zugehörige(n) Auswahlmöglichkeit(en). So ist z. B. unter der Kategorie Gastrointestinal die Perforation als übergeordneter Begriff (supraordinate term) möglich. Diesem folgen als Auswahlmöglichkeiten Appendix, Kolon, Gallenblase usw., die nach Schweregrad dokumentiert werden können. Eine Bemerkung (remark) dient der genaueren Erläuterung eines unerwünschten Ereignisses. Durch bestimmte Hinweise wie z. B. »also consider« werden wichtige Querverweise gegeben, die systematisch beachtet werden sollten. So wird z. B. bei dem unerwünschten Ereignis Verstopfung unter "also consider" auf das mögliche unerwünschte Ereignis Ileus hingewiesen.

14.4.5 Schweregrade

Die Einteilung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregraden (grades) erfolgt in der CTC-Klassifikation (1. Version) und in der aktuellen CTCAE-Klassifikation in 5 Abstufungen:

Grad 1	Leichtes unerwünschtes Ereignis ("mild AE")
Grad 2	Moderates unerwünschtes Ereignis ("moderate AE")
Grad 3	Schweres unerwünschtes Ereignis ("severe AE")
Grad 4	Lebensbedrohliches oder invalidisierendes unerwünschtes Ereignis ("life threatening or disabling AE")
Grad 5	Zum Tode führendes unerwünschtes Ereignis (»death related to AE")

Ein Semikolon zeigt als »oder« mehrere Optionen der Beschreibung im Schweregrad an. Bindestrich heißt, dass der Schweregrad nicht verfügbar ist; beim Hand-Fuß-Syndrom existiert Schweregrad 4 nicht. Es treffen auch nicht alle Schweregrade inhaltlich für alle unerwünschten Ereignisse zu. Einige Ereignisse haben bei der Bestimmung des Schweregrades weniger als 5 Optionen zur Auswahl.

14.4.6 Letalität bzw. Schweregrad 5

Der Schweregrad 5 (therapiebedingter Tod) ist nur für einen Teil der unerwünschten Ereignisse möglich und als Option in der CTCAE-Dokumentation vorgesehen.

Die Kategorie Tod (death category) wurde in der Version 3.0 neu eingeführt und soll auch dann verwendet werden, wenn die Dokumentation des unerwünschten Ereignisses den Schweregrad 5 nicht vorsieht.

14.5 Chronische Nebenwirkungen

14.5.1 Allgemeine Bedeutung von Spätfolgen

Nach einer Tumorbehandlung können chronische Folgestörungen noch Monate bis Jahre nach der Therapie auftreten.

Als chronische Nebenwirkungen werden Therapiefolgen ab dem 91. Tag nach Ende der Therapie definiert. Langzeitfolgen sind kaum vorhersehbar, da viele Disparitäten zwischen dem Schweregrad und der spezifischen Ausprägung von akuten und chronischen Nebenwirkungen bestehen. Die EORTC-RTOG-Klassifikation zur Bewertung chronischer Nebenwirkungen nach Radiotherapie war zwar seit Anfang der 80er-Jahre, also für fast 2 Dekaden in Gebrauch, doch nur unter Radioonkologen bekannt. Selbst innerhalb dieser Fachgruppe wurde sie nicht regelmäßig und prospektiv in klinischen Studien eingesetzt (Dische et al. 1989a,b). Damit gingen wesentliche Aussagen über bei Abschluss der klinischen Studien vorliegenden Langzeitfolgen verloren.

Die systematische Erfassung von Therapiefolgen war dagegen eine Domäne der pädiatrischen Onkologie (Gutjahr 1993, 1999). Sie hat zur Verminderung der Indikationen zur Radiotherapie und zum Einsatz weniger toxischer Chemotherapeutika beigetragen. Inzwischen ist auch beim Erwachsenen die Erfassung von Langzeitfolgen von klinischer Relevanz, so zum Beispiel in den Studien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Neben sekundären Leukämien und Tumoren sind somatische Störungen nach Radio- oder Chemotherapie bekannt.

Beispiele sind:

- intellektuelle Entwicklungsstörungen nach Ganzschädelbestrahlung und intrathekaler Gabe von Methotrexat im Kindesalter,
- Wachstumsstörungen nach Bestrahlung nichtausgereifter Knochen bei Kindern und Jugendlichen,
- vermehrte Beobachtung von Herzinfarkten nach Mantelfeld-Bestrahlung oder Bestrahlung des parasternalen Lymphabflussgebietes.

Auch nach der Chemotherapie sind zeit- und dosisabhängig subakute und chronische Folgen bekannt.

Beispiele hierfür sind:

- Störungen an peripheren Nerven (nach Vincristin, Taxol),
- Lungenfibrose (nach Bleomycin),
- renale bzw. otogene Störungen (nach Cisplatin) und
- Herzmuskelschäden (nach Antrazyklinen).

Insgesamt ist es also bei allen interdisziplinären Maßnahmen notwendig, kumulative Nebenwirkungen der verschiedenen Therapiemodalitäten zu vermeiden.

14.5.2 Toleranzdosiskonzept in der Radioonkologie

In der Radioonkologie wurden aufgrund langjähriger klinischer Erfahrung Toleranzdosen (TD) definiert, die innerhalb eines definierten Zeitraumes mit definierter Wahrscheinlichkeit eine oder mehrere organspezifische Folgestörungen auslösen.

Dieses Konzept der "Radiation Tolerance Dose" (RTD) ist ein Instrument zur Abschätzung möglicher Folgestörungen nach Radiotherapie, das bei der medizinischen und physikalischen Bestrahlungsplanung eine wichtige Rolle spielt. Die Definitionen »TD5/5« und »TD50/5« beziehen sich auf ein Zeitintervall von 5 Jahren nach Ende der Bestrahlung und legen die Toleranzdosis fest, bei der 5 % oder 50 % organspezifische Spätfolgen im Kollektiv auftreten. Dabei wird eine Differenzierung nach dem Volumenanteil des jeweiligen Organ(systems) vorgenommen, das während einer Bestrahlung einer bestimmten Strahlendosis exponiert worden ist (Emami et al. 1991; Tab. 14.4).

Tipp

In neuerer Zeit werden die Definitionen von TD5/5 und TD50/5 zunehmend durch andere Definitionen abgelöst.

Diese betrachten die einzelnen Organe und Gewebe:
- entsprechend ihrer jeweiligen a- und b-Werte (für früh- und spätreagierende Gewebe)
- unter dem Aspekt der Einzel- und Gesamtdosis und
- unter dem Aspekt der Fraktionierung.

Neben der "Tumor Control Probability" (TCP) wurde auch eine "Normal Tissue Complication Probability" (NTCP) eingeführt, die heutzutage in modernen Planungsrechnern an wissenschaftlichen Zentren Eingang gefunden hat. Organspezifische Spätfolgen können auch durch andere Einflüsse (zusätzliche Erkrankungen) oder durch sequentiell oder simultan zur Radiotherapie applizierte Therapiemodalitäten ausgelöst werden (z. B. Chemotherapie, "biologic response modifiers", Hyperthermie etc.).

Cave

Anders als in der pädiatrischen Onkologie fehlen bei Erwachsenen klar strukturierte Studien zur genauen Bewertung von Späteffekten.

Diese Studien müssten prospektiv longitudinal oder retrospektiv als Querschnittsuntersuchungen angelegt sein und alle Patienten einbeziehen, die länger als 2 Jahre nach onkologischer Therapie überlebt haben. Mehrere Faktoren könnten dabei prospektiv untersucht werden:
- Abhängigkeit der organspezifischen Spätfolgen
  - vom bestrahlten Volumen (Analyse von Dosis-Volumen-Histogrammen),
  - von der Einzel- oder Gesamtdosis oder
  - von Fraktionierungseffekten,
- ebenso wie die Abhängigkeit von der jeweiligen Therapieform (Radiotherapie vs. Chemotherapie vs. kombinierte Radiochemo-Therapie vs. andere Maßnahmen).

Aufgrund der multifaktoriellen Genese und Vielschichtigkeit organspezifischer Spätfolgen ist daher ein einheitliches, interdisziplinär und international akzeptiertes System zur Klassifikation und Dokumentation organspezifischer Spätfolgen in der Onkologie sinnvoll. Hier gab es bereits seit Anfang der 80er-Jahre internationale und interdisziplinäre Bemühungen.

14.5.3 EORTC-RTOG-Klassifikation

Die systematische Klassifikation von chronischen Therapiefolgen erfolgte früher fast nur im Zusammenhang mit der Radiotherapie, aber kaum nach Chemotherapie.

Die Radioonkologie blickt inzwischen auf eine langjährige Erfahrung im Umgang mit radiogenen Spätfolgen zurück. Dazu können mutagene, kanzerogene und kumulative Dosiseffekte an verschiedenen Organen gerechnet werden. Zur Klassifikation wurde ursprünglich die EORTC-RTOG-Klassifikation verwendet (Perez u. Brady 1993b). Spätfolgen nach Chemotherapie wurden bisher nur sehr vereinzelt untersucht und es gab dafür auch keine Systematik. Die bekannten Defizite der EORTC-RTOG-Klassifikation führten daher zu einer aktuellen Überarbeitung.

14.5.4 LENT-SOMA-Klassifikation

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz des National Cancer Institute (NCI) wurde 1992 eine erweiterte Systematik zur Erfassung von Späteffekten am Normalgewebe gesucht.

Zahlreiche onkologische Studiengruppen (Cancer and Leukemia Group B (CALGB), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), Pediatric Oncology Group (POG), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Southwest Oncology Group (SWOG)) entwickelten dabei eine interdisziplinäre Systematik zur Dokumentation

Tab. 14.4 Toleranzdosiskonzept für verschiedene Organ(system)e nach alleiniger Radiotherapie. (Tabelle modifiziert und erweitert nach B. Emami et al. 1991)

Organ/ Organsystem	Toleranzdosis TD5/5[c] für Organ(teil) volumen[b] in cGy			Toleranzdosis 50/5[d] für Organ(teil) volumen[b] in cGy			Typische Organfolge(n)
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Knochenmark	3000	–	250	4000	–	450	Knochenmarksaplasie; Pananzytopenie
(Unter-)Haut	7000/10 cm^2 7000	6000/30 cm^2 6000	5000/100 cm^2 5500	–/10 cm^2 –	–/30 cm^2 –	7000/100 cm^2 7000	Teleangiektasie Nekrose; Ulzeration
Speicheldrüsen	–	3200[a]	3200[a]	–	4600[a]	4600[a] 5000 (TD100/5)	Fibrose (Xerostomie)
Mundschleimhaut	–	–	6000/50 cm^2	–	–	7500/50 cm^2	Nekrose, Ulzeration
Larynx	7900[a] –	7000[a] 4500	7000[a] 4500[a]	9000[a] –	8000[a] –	8000[a] 8000[a]	Knorpelnekrose Larynxödem
Lunge	4500	3000	1750	6500	4000	2450	Akute bzw. chronische interstitielle Pneumonie
Herz	6000	4500	4000	7000	5500	5000	Akute bzw. chronische Peri- bzw. Pankarditis
Gefäße/ Kapillaren	–	–	5000–6000	–	–	7000–10.000	Sklerosierung; Teleangiektasie
Ösophagus	6000	5800	5500	7200	7000	6800	Striktur, Stenose; Ulkus; Perforation
Magen	6000	5500	5000	7000	6700	6500	Ulkus; Perforation; Blutung
Leber	5000	3500	3000	5500	4500	4000	Akute bzw. chronische Hepatitis; Leberversagen
Dünndarm	5000	–	4000[a]	6000	–	5500[a]	Obstruktion; Ulkus; Perforation; Fistel
Dickdarm	5500	–	4500	6500	–	5500	Obstruktion; Ulkus; Perforation; Fistel
Rektum	Kein Volumeneffekt 100 cm^3	Kein Volumeneffekt 100 cm^3	6000/ > 100 cm^3	Kein Volumeneffekt 100 cm^3	Kein Volumeneffekt 100 cm^3	8000/ > 100 cm^3	Hämorrhagische Proktitis; Stenose; Nekrose; Fistel
Niere	5000	3000[a]	3000[a]	–	4000[a]	2800[a]	Akute bzw. chronische interstitielle Nephritis; Nephrosklerose
Ureter	–	–	7500/ 5–10 cm	–	–	10 000/ 5–10 cm	Striktur, Obstruktion
Blase	N	8000	6500	N	8500	8000	Akute bzw. chronische Zystitis; Schrumpfblase
Testes	–	–	500–1500	–	–	2000	Permanente Sterilität
Ovarien	–	–	200–300	–	–	625–1200	Permanente Sterilität
Uterus	–	–	10.000	–	–	20.000	Nekrose, Perforation

Tab. 14.4 Fortsetzung

Organ/ Organsystem	Toleranzdosis TD5/5[c] für Organ(teil) volumen[b] in cGy			Toleranzdosis 50/5[d] für Organ(teil) volumen[b] in cGy			Typische Organfolge(n)
Vagina	–	–	9000	–	–	10.000	Ulkus; Nekrose; Fistelbildung
Brustdrüse (Kind)	–	–	2000	–	–	3000	Fehlende Entwicklung; Wachstumsstillstand
Brustdrüse (Erwachsene)	–	–	5000	–	–	10.000	Atrophie; Nekrose
Gehirn	6000	5000	4500	7500	6500	6000	Nekrose, Infarkt der Hirnsubstanz
Hirnstamm	6000	5300	5000	–	–	6500	Nekrose, Infarkt der Hirnsubstanz
Nervus opticus/Chiasma opticum	–	–	5000	–	–	6500	Optikusschaden; Blindheit
Auge/Linse	–	–	1000	–	–	1800	Linsenkatarakt
Auge/Kornea	–	–	5000	–	–	6000	Keratitis
Auge/ Netzhaut	–	–	4500	–	–	6500	Nekrose der Netzhaut; Blindheit
Nervus vestibularis	–	–	6000	–	–	10 000	Morbus Menière
Mittelohr	3000	3000	3000[a]	4000	4000	4000[a]	Akut seröse Otitis
	5500	5500	5500[a]	6500	6500	6500[a]	Chronisch seröse Otitis
Innenohr	–	–	6000	–	–	–	Taubheit
Rückenmark	5000/5cm	5000/10 cm	4700/20 cm	7000/5 cm	7000/10 cm	–/20 cm	Myelitis, Nekrose des Rückenmarks
Rückenmark: Cauda equina	–	–	6000	–	–	7500	Klinisch eindeutige Nervenschädigung
Periphere Nerven: Armplexus	6200	6100	6000	7700	7600	7500	Klinisch eindeutige Nervenschädigung
Schilddrüse	–	–	4500	–	–	15.000	Schilddrüsenatrophie (Hypothyreoidismus)
Nebenniere	–	–	6000	–	–	–	Nebennierenatrophie (Nebennierenunterfunktion)
Hypophyse	–	–	4500	–	–	20.000–30.000	Hypophysenatrophie (Hypopituitarismus)
Muskulatur (Kind)	–	–	2000–3000	–	–	4000–5000	Keine Entwicklung; Wachstumsstillstand
Muskulatur (Erwachsener)	–	–	10.000	–	–	–	Muskelatrophie
Lymphknoten	–	–	4500	–	–	7000	Atrophie
Lymphgefäße	–	–	5000	–	–	8000	Sklerosierung
Knochen: Femurkopf	–	–	5200	–	–	6500	Femurkopfnekrose

Tab. 14.4 Fortsetzung

Organ/ Organsystem	Toleranzdosis TD5/5[c] für Organ(teil) volumen[b] in cGy			Toleranzdosis 50/5[d] für Organ(teil) volumen[b] in cGy			Typische Organfolge(n)
Knochen: Temporomandibulargelenk	6500	6000	6000	7700	7200	7200	Massive Funktionseinschränkung (Trismus)
Knochen: Rippen (Thoraxwand)	5000	–	–	6500	–	–	Pathologische Fraktur

[a] < 50 % Organvolumen kein Unterschied. [b] keine Volumenabhängigkeit nachzuweisen. [c] TD5/5: 5 % Komplikationen in 5 Jahren. [d] TD 50/5: 50 % Komplikationen in 5 Jahren.

von Späteffekten nach onkologischen Therapien, die sog. LENT-SOMA-Klassifikation. EORTC und RTOG haben diese Systematik akzeptiert (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995) und seither durch zahlreiche klinische Studien validiert. Die Akronyme LENT und SOMA haben folgende Bedeutung:

- LENT: "late effects of normal tissues" (Späteffekte an Normalgeweben),
- SOMA: "subjective, objective, management and analytic categories" (Subjektive, objektive, therapiebedingte und analytische Kriterien, die der Beschreibung eingetretener Nebenwirkungen dienen).

Die LENT-SOMA-Klassifikation berücksichtigt prinzipiell alle durch onkologische Therapiemaßnahmen ausgelösten Spätfolgen, d. h. auch solche, die von chirurgischen, chemo- oder radiotherapeutischen Maßnahmen allein oder in Kombination ausgelöst werden. Dies ist deshalb von Bedeutung, da bis dahin keine etablierte Systematik zur Beurteilung von Späteffekten nach der Anwendung chirurgischer Verfahren oder nach Chemotherapie zur Verfügung stand.

Analog zu anderen Klassifikationen verwendet LENT-SOMA 4 Schweregrade, Grad 1–4. Die Grade 0 und 5 kennzeichnen »keine« bzw. »letale Spätfolgen« oder »vollständiges Organversagen« bzw. »Organverlust«. Anstelle der in der EORTC-RTOG-Klassifikation üblichen Begriffe "mild" (gering bzw. leicht) für Grad 1, "moderate" (mäßig bzw. deutlich) für Grad 2, "severe" (ausgeprägt bzw. schwer) für Grad 3 und "life threatening" (lebensbedrohlich) für Grad 4 wurden organspezifische Modifikatoren eingeführt. Außerdem wurden 4 Kategorien definiert, die SOMA-Kategorien (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995):

- Subjektiv: Beschreibung spezieller Symptome durch subjektive Angaben des Patienten, z. B. hinsichtlich Intensität und Frequenz von Nebenwirkungen.
- Objektiv: Beschreibung objektiver Befunde nach ganzkörperlicher Untersuchung, bei bildgebenden Verfahren oder aufgrund relevanter Laborwerte. Typische Beispiele sind Ödeme (objektiv erkennbar), Gewichtsverlust (messbar), Organschäden (radiologisch bzw. pathophysiologisch erkennbar), morphologische Organstörungen (z. B. Biopsie).
- Management: Beschreibung der Therapierbarkeit eingetretener Nebenwirkungen mittels spezifischer Maßnahmen, z. B. Gabe von Analgetika (peripher wirksame Nichtopioide versus zentral wirksame Opioide). Wenn nur medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung ergriffen werden, ist ein geringerer Grad an Nebenwirkungen anzunehmen als wenn chirurgische Interventionen erfolgen müssen.
- Analytic: Analyseverfahren zur Quantifizierung und Validierung eingetretener Spätfolgen (bildgebende Verfahren inkl. Computertomographie und Magnetresonanztomographie, EEG, EKG, Lungenfunktion, Laborwerte etc.). Diese Befunde können in ihrem Ausmaß vom subjektiven oder objektiven Schweregrad und von Therapiemaßnahmen (SOM-Kategorien) abweichen. Analyseverfahren zur Erfassung von Spätfolgen müssen z. T. noch etabliert und validiert werden.

Mit dem LENT-SOMA-System werden keine Sekundärmalignome erfasst (Cooper et al. 1989), dafür sind Spezialregister sinnvoll. Bei der Dokumentation nach dem LENT-SOMA-Score sind verschiedene Regeln zu beachten und einige Ergänzungen anzuführen:

- Wenn möglich, sollten numerische Angaben gemacht werden, damit keine Rohdaten verloren gehen, z. B. Angabe des exakten Gewichtes, des Hämoglobinniveaus usw.
- Alle Werte sind in Relation zum Ausgangswert zu beurteilen, z. B. Stuhl- und Miktionsfrequenz. Das Körpergewicht ist relativ zur Körpergröße zu bewerten, daher ist auch die Dokumentation der Ausgangswerte erforderlich.
- Gleiche Effekte werden durch verschiedene organspezifische Veränderungen ausgelöst; so kann z. B.

die Häufigkeit der Harnentleerung durch veränderte Innervation des Blasensphinkters (typische Operationsfolge) oder durch geringere Blasenkapazität bei einer Fibrose der Blase (typische radiogene Folge) beeinflusst werden.
- Zur besseren Validierung sind einige Angaben genau anzugeben, z. B. zeitliche Angaben: Rubin et al. (1995) definiert "occasional" als monatlich (>wöchentlich), "intermittent" als wöchentlich, "persistent" als täglich und "refractory" als konstant bzw. ständig.
- Unscharfe und subjektive Angaben zur Intensität des Schmerzes können durch die Angabe vom Einsatz und der jeweiligen Stärke des verabreichten Analgetikums besser differenziert werden, d. h. periphere Analgetika (Nichtopioide) signalisieren einen niedrigeren Schweregrad an Nebenwirkungen (Grad 2) als die Anwendung leichter (Grad 3) oder sehr starker Opioide (Grad 4).
- Therapiemaßnahmen zur Verminderung von Nebenwirkungen bestimmen ebenfalls den Schweregrad: Der Gabe oraler Medikamente wird ein geringerer Nebenwirkungsgrad (Grad 2) zugeordnet als intravenösen (Grad 3), intensivmedizinischen oder chirurgischen Maßnahmen (Grad 4).

In einzelnen Kategorien werden spezielle Erklärungen in Fußnoten vorgeschlagen. Sie sind zwar nicht Teil der offiziellen LENT-SOMA-Klassifikation, wurden aber von Experten anhand von Literaturrecherchen empfohlen, um stärker differenzierende bzw. quantifizierende Aspekte bei den einzelnen Organsystemen zu berücksichtigen. Als klinische Beispiele sind in diesem Kapitel die SOMA-Klassifikation für Herz (Tab. 14.5) und Lunge (Tab. 14.6) dargestellt.

Die gesamte LENT-SOMA-Klassifikation ist in den Tabellen 14.7–14.44 aufgeführt. Auf den ersten Blick ist diese Klassifikation aufwendig und mit Unschärfen behaftet, die erläuternd oder begrifflich verbessert werden können. Außerdem müssen alle Analysekriterien systematisch überprüft werden. Die Kritik an Details ist aber zu vernachlässigen gegenüber der Chance einer einheitlichen interdisziplinären Verständigung über Spätfolgen nach Tumortherapie, zumal hier ein breiter internationaler Konsens vorliegt. Viele klinische Studien benutzen inzwischen die LENT-SOMA-Klassifikation, die der ursprünglichen EORTC-RTOG-Klassifikation in vielen Details überlegen ist. Eine deutsche Version, eine exakte Übersetzung der englischen, liegt vor. Sie bietet praktische Hilfestellung im Alltag, speziell für die Konzeption und Begleitung von Patienten in (inter)nationalen klinischen Studien (Seegenschmiedt 1998).

- Tab. 14.7
- Tab. 14.8
- Tab. 14.9
- Tab. 14.10
- Tab. 14.11
- Tab. 14.12
- Tab. 14.13

14.6 Praktische Möglichkeiten der Dokumentation

Alle bisher empfohlenen Formate zur Dokumentation von Nebenwirkungen unter zeitlichen und therapieabhängigen Vorgaben fasst Tab. 14.45 zusammen.

Zur praktischen Erfassung in der onkologischen Praxis oder in wissenschaftlich orientierten Tumorzentren, z. B. für multizentrische Studien, ist die Nutzung standardisierter Dokumentationsbögen sinnvoll; sie sollten alle Haupt- und evtl. relevanten Subkriterien der jeweiligen Klassifikationen auflisten: Dokumentationsformate für alle Organe nach CTC (Abb. 14.3) und topographische Dokumentationen, z. B. speziell für den HNO-Bereich (Abb. 14.4) sowie nach LENT-SOMA (Abb. 14.5) sind als praktische Anregung für den klinischen Alltag zu verstehen; sie sind bisher nicht als Standard in der ARO, DEGRO oder international etabliert.

Durch Ankreuzen von Ja-nein-Feldern bzw. Zahlenangaben von 1–4 für die jeweiligen Schweregrade lassen sich alle Nebenwirkungen und Folgezustände zeitgerecht dokumentieren. In Freifeldern können neben Hauptkriterien organspezifische Unterkriterien erfasst werden. Die führenden Symptome und evtl. notwendige Therapiemaßnahmen werden im Einzelfall als Bemerkung oder mit speziellem Kommentar dokumentiert. Unter Umständen ist es notwendig, die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten einer Nebenwirkung und einer bestimmten Therapie zu beurteilen; dies kann nach den etablierten WHO-Kriterien in 6 Stufen erfolgen (Tab. 14.46).

14.6.1 Zeitlicher Bezug

Bei der Dokumentation von Nebenwirkungen sollte man sich immer nach dem objektivierbaren Zustand des Patienten zum aktuellen Zeitpunkt der Untersuchung richten und nicht nach dem zurückliegenden klinischen Verlauf bzw. nach dem durchschnittlichen Schweregrad innerhalb eines Beobachtungsintervalls.

Tab. 14.5 LENT-SOMA-Kriterien zur Beurteilung der Spättoxizität am Herzen. (Nach LENT-SOMA 1995 a, b; EORTC/RTOG, Deutsche Übersetzung und Mod. für die Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe, DHSG, von Prof. Dr. M.H. Seegenschmiedt, Essen)

Nr./Kategorie		GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Subjektiv						
1.	Angina pectoris		Gelegentlich, nur bei ausgeprägter Anstrengung	Bei mäßiger Anstrengung	Bei leichter Anstrengung	In Ruhe
2.	Perikardiale Schmerzen		Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und intensiv	Unbeeinflussbar und sehr quälend
3.	Palpitation		Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar
4.	Dyspnoe		Kurzatmigkeit bei intensiver Anstrengung	Kurzatmigkeit bei leichter Anstrengung	Ruhedyspnoe, schränkt alle Aktivitäten ein	Verhindert jede körperliche Aktivität
5.	Knöchelödem		–	Asymptomatisch	Symptomatisch	Verhindert Alltagstätigkeit
Objektiv						
1.	Knöchelödem		1+	2+	3+	4+
2.	Kardiomegalie		Minimal vergrößerte Herzsilhouette	Vergrößerte Herzsilhouette ohne Lungenstauung	Vergrößerte Herzsilhouette mit geringer Lungenstauung	Vergrößerte Herzsilhouette mit ausgeprägtem Lungenödem
3.	Herzrhythmusstörung		Gelegentlich, asymptomatisch	Zeitweilig EKG-Veränderungen	Dauerhaft EKG-Veränderungen	Unbeeinflussbare Veränderungen
4.	Herzinsuffizienz		Asymptomatische Verminderung der Herzauswurfleistung in Ruhe um ≤ 20% vom Ausgangswert	Abnahme der Herzauswurfleistung in Ruhe um > 20% vom Ausgangswert	Reversible Herzinsuffizienz	Irreversible Herzinsuffizienz
5.	Myokardischämie		Veränderung unter Belastung, Normalbefund im Ruhe-EKG	Asymptomatische ST- und T-Wellenänderung ohne Belastung	Angina ohne Infarktzeichen	Akuter Myokardinfarkt
6.	Perikarderkrankung		Asymptomatischer Erguss	Reiben, Thoraxschmerzen, EKG-Veränderung	Tamponade	Konstriktion
Management (Therapie)						
1.	Schmerzen (Perikarditis)		Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Koronare Bypassoperation
2.	Angina		Vorhanden, keine Therapie	Nitroglycerin bei Bedarf	Lang wirksame Medikamente PTCA notwendig[a]	Koronare Bypassoperation
3.	Perikardiale Erkrankung		–	Vorhanden, keine Therapie	Perikardiozentese	Perikardektomie
4.	Herzrhythmusstörung		–	–	Medikamentöse Therapie	Monitoring notwendig oder Kardioversion
5.	Herzinfarkt		–	–	Medikamentöse Therapie PTCA notwendig[a]	Koronare Bypassoperation
6.	Herzinsuffizienz		–	–	Medikamentöse Therapie	Herztransplantation

Tab. 14.5 Fortsetzung

Nr./Kategorie		GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Analyse (Diagnostik)						
1.	Radionuklid-ventrikulographie		Abnormal, < 20 % reduzierte linksventrikuläre Herzauswurfleistung in Ruhe	20–40 % reduzierte linksventrikuläre Herzauswurfleistung in Ruhe	< 40 % reduzierte linksventrikuläre Herzauswurfleistung in Ruhe	–
2.	Belastungstest	Nein	Ja, Datum: Beurteilung von Puls, Blutdruck und EKG-Veränderungen/pathologischer Befund: nein/ja			
3.	Herzkatheter	Nein	Ja, Datum: Beurteilung des Koronararterienblutflusses/pathologischer Befund: nein/ja			
4.	Thalliumszintigraphie	Nein	Ja, Datum: Beurteilung der Myokardperfusion (Perfusionsszintigramm)/pathologischer Befund: nein/ja			
5.	Koronarangiographie	Nein	Ja, Datum: Beurteilung der Anzahl an involvierten Gefäßen und Stenosen/pathologischer Befund: nein/ja			
6.	PTCA[a]	Nein	Ja, Datum: Beurteilung der Anzahl an involvierten Gefäßen und Stenosen/pathologischer Befund: nein/ja			

[a] Zusätzlich eingefügte Parameter.

Tab. 14.6 LENT-SOMA-Kriterien zur Beurteilung der Spättoxizität an der Lunge. (Nach LENT-SOMA 1995 a, b); © EORTC/RTOG, Deutsche Übersetzung und Modifikation für die Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) von Prof. Dr. M. H. Seegenschmiedt, Essen)

Nr./Kategorie		GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Subjektiv						
1.	Husten		Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Hartnäckig
2.	Atemnot		Atemnot bei intensiver Anstrengung	Atemnot bei leichter Belastung	Atemnot in Ruhe, Behinderung aller Aktivitäten	Verhindert jede physische Aktivität
3.	Brustschmerz-Engegefühl		Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und intensiv	Hartnäckig und quälend
Objektiv						
1.	Lungenfibrose		Pathologischer Röntgenbefund	Fleckförmige Verschattungen im Röntgenbild	Konfluierende Verdichtungen im Röntgenbild beschränkt auf das Bestrahlungsfeld	Dichte Fibrose, ausgeprägte Narben und Verziehung der normalen Lunge
2.	Lungenfunktion		10–25 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	> 25–50 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	> 50–75 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	> 75 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität
Management (Therapie)						
1.	Schmerzen		Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie
2.	Husten		–	Nicht zentral wirksame Antitussiva	Zentral wirksame Antitussiva, zeitweilig Kortikosteroide	Beatmung, andauernd Kortikosteroide
3.	Atemnot		–	Gelegentlich O_2-Gabe	Andauernd O_2-Gabe	–

Tab. 14.6 Fortsetzung

Nr./Kategorie		GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Analyse, Diagnostik						
1.	Lungenfunktionstest		Verminderung auf > 75–90 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 50–75 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 25–50 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf ≤ 25 % des prätherapeutischen Wertes
2.	Diffusionskapazität		Verminderung auf > 75–90 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 50–75 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 25–50 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf < 25 % des prätherapeutischen Wertes
3.	$\%O_2/CO_2$-Sättigung		> 70 % O_2, ≤ 50 % CO_2	> 60 % O_2, ≤ 60 % CO_2	> 50 % O_2, ≤ 70 % CO_2	≤ 50 % O_2, > 70 % CO_2
4.	CT/MR	Nein	Ja, Datum: Beurteilung von Lungenvolumen und Fibrosezonen/pathologischer Befund: nein/ja			
5.	Perfusionsszintigramm	Nein	Ja, Datum: Beurteilung von pulmonalem Blutfluss und Alveolarfunktion/pathologischer Befund: nein/ja			
6.	Bronchiallavage	Nein	Ja, Datum: Beurteilung von Zellen und Zytokinen/pathologischer Befund : nein/ja			

Tab. 14.7 LENT-SOMA-Klassifikation, Gehirn

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Kopfschmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Schläfrigkeit	Gelegentlich, Arbeit und normale Aktivitäten möglich	Zeitweilig; Arbeit und normale Aktivitäten beeinträchtigt	Dauerhaft, benötigt Hilfe bei Selbstversorgung	Unbeeinflussbar, verhindert Alltagsaktivitäten, Koma	
3.	Intellektuelle Defizite	Geringer Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit	Mäßiger Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit	Ausgeprägter Verlust von Urteils- und Bewertungsfähigkeit	Völliger Verlust an Urteils- und Bewertungsfähigkeit	
4.	Funktionsfähigkeit	Minimale Einschränkung bei komplizierten Aufgaben	Komplizierte Aufgaben können nicht ausgeführt werden	Einfache Aufgaben können nicht ausgeführt werden	Selbstversorgung unmöglich bzw. Überwachung nötig, Koma	
5.	Gedächtnis	Vermindertes Kurzzeitgedächtnis, Lernprobleme	Eingeschränktes Langzeitgedächtnis, Verlust des Kurzzeitgedächtnis	Verlust von Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis	Völliger Orientierungsverlust	
Objektiv						
1.	Neurologische Ausfälle[a]	Kaum feststellbare neurologische Symptome, normale Aktivitäten möglich	Einfach feststellbare neurologische Auffälligkeiten, normale Aktivitäten beeinträchtigt	Lokale motorische Symptome; Beeinträchtigung von Sprache, Visus usw.; normale Alltagsaktivitäten beeinträchtigt	Hemiplegie, sensorische Halbseitenausfälle, Aphasie, Blindheit, andauernd Pflege notwendig, Koma	

Tab. 14.7 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
2.	Kognitive Funktionen	Minimale Einschränkung von Gedächtnis, Urteils- und Bewertungsfähigkeit	Mäßige Einschränkung von Gedächtnis, Urteils- und Bewertungsfähigkeit	Ausgeprägte intellektuelle Einschränkung	Vollständiger Gedächtnisverlust bzw. Unfähigkeit zu rationalem Denken	
3.	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und gering	Dauerhaft und gering	Totaler Persönlichkeitsverlust	
4.	Anfälle	Lokal begrenzt, ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins	Lokal begrenzt mit Beeinträchtigung des Bewusstseins	Generalisiert tonischklonische Anfälle oder Absencen	Unkontrollierte Anfälle mit Bewusstlosigkeit > 10 min	
Management						
1.	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit	Gelegentlich nicht zentral wirksame Medikamente	Andauernd nicht zentral wirksame Medikamente, gelegentlich niedrig dosierte Steroide	Zeitweilig hochdosierte Steroide	Parenteral hochdosierte Steroide, Mannitol bzw. chirurgischer Eingriff	
2.	Krampfanfälle	Verhaltensänderung	Verhaltensänderung und gelegentlich orale Medikation	Dauernd orale Medikation	Intravenöse Antikonvulsiva	
3.	Wahrnehmung, Gedächtnis	Geringfügige Anpassung	Psychosoziale und erzieherische Maßnahmen	Beschäftigungs- und Physiotherapie	Pflegschaftsbetreuung	
Analyse						
1.	Neuropsychologisch	Geringe Defizite bei Gedächtnis, IQ bzw. Aufmerksamkeit	10–19 Punkte Minderung des IQ-Levels	29 Punkte Minderung des IQ-Levels	> 30 Punkte Minderung des IQ-Levels, einfache Aufgaben erlernbar	Ja/Nein, Datum:
2.	Magnetresonanztomographie	Lokal begrenzte Änderungen der weißen Substanz; dystrophe zerebrale Kalzifikation	Änderung der weißen Substanz in > 1 zerebralem Lappen; begrenzte perifokale Nekrose	Lokal begrenzte Nekrose mit raumforderndem Effekt	Ausgeprägte Änderung der weißen Substanz; Operation wegen raumfordernden Effektes	Ja/Nein, Datum:
3.	Computertomographie	Beurteilung von Schwellung, Ödem, Atrophie				Ja/Nein, Datum:
4.	MR-Spektroskopie	Beurteilung der chemischen Spektren				Ja/Nein, Datum:
5.	PET	Beurteilung der metabolischen Aktivität				Ja/Nein, Datum:
6.	MEG	Beurteilung der kognitiven Funktion				Ja/Nein, Datum:
7.	Serum	Beurteilung des Myelins				Ja/Nein, Datum:
8.	Liquor	Beurteilung von Gesamteiweiß und Myelin				Ja/Nein, Datum:

[a] Funktion der bestrahlten Hirnanteile.

Tab. 14.8 LENT-SOMA-Klassifikation, Rückenmark

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Parästhesien (Kribbelempfindung, einschießende Schmerzen, Lhermitte-Syndrom)	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Gefühl (Taubheit)	Geringe Veränderung	Leichte einseitige Gefühllosigkeit; arbeitet mit leichten Schwierigkeiten	Partiell einseitige Gefühllosigkeit; Unterstützung bei Selbstversorgung	Völlige Gefühllosigkeit, Gefahr der Selbstverletzung	
3.	Grobe Kraft (Schwäche)	Geringer Verlust der Kraft	Schwäche, die mit normaler Tätigkeit interferiert	Dauerhafte Schwäche, die normale Tätigkeit verhindert	Paralyse	
4.	Sphinkterkontrolle	Gelegentlicher Verlust	Zeitweiliger Verlust	Unvollständige Kontrolle	Vollständige Inkontinenz	
Objektiv						
1.	Neurologische Evaluation	Kaum feststellbare Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite, kein Effekt auf Funktion	Einfach feststellbare Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite; störend, aber ohne Funktionsausfall	Vollständig ausgeprägtes Brown-Séquard-Syndrom, Sphinkterverlust, (sonstiger) Funktionsverlust	Vollständiger Querschnitt, behindernd, andauernd Pflege nötig	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Medikamente	Dauerhaft nicht zentral wirksame Medikamente, zeitweilig niedrig dosierte Steroide	Zeitweilig hoch dosierte Steroide	Dauerhaft hoch dosierte Steroide	
2.	Neurologische Funktion	Benötigt geringe Anpassung, um Arbeit zu verrichten	Regelmäßige Physiotherapie	Intensive Physiotherapie, regelmäßige Überwachung	Intensivpflege bzw. lebenserhaltende Maßnahmen	
3.	Inkontinenz	Gelegentlich Einlagen	Zeitweilig Einlagen	Regelmäßig Einlagen oder Selbstkatheterisierung	Andauernd Einlagen oder Dauerkatheter	
Analyse						
1.	Magnetresonanztomographie	Ödem	Eng begrenzte Demyelinisierung	Ausgedehnte Demyelinisierung	Nekrose	Ja/Nein, Datum:
2.	Computertomographie	Beurteilung von Schwellung, Ödem, Atrophie				Ja/Nein, Datum:
3.	MR-Spektroskopie	Beurteilung der chemischen Spektren				Ja/Nein, Datum:
4.	PET	Beurteilung metabolischer Aktivität				Ja/Nein, Datum:
5.	Serum	Beurteilung des Myelins				Ja/Nein, Datum:
6.	Liquor	Beurteilung Gesamteiweiß und Basisprotein Myelin				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.9 LENT-SOMA-Klassifikation, Mann: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Libido	Gelegentlich vermindert	Zeitweilig vermindert	Andauernd vermindert		
Objektiv						
1.	Fertilität				Impotent	
2.	Libido	Gelegentlicher Verlust	Zeitweiliger Verlust	Dauerhafter Verlust		
Management						
1.	Libido		Hormonersatz			
Analyse						
2.	FSH und LH	Werte im Normalbereich oder grenzwertig erniedrigt	Erniedrigt			Ja/Nein, Datum:
3.	Testosteron	Werte im Normalbereich oder grenzwertig erniedrigt	Erniedrigt			Ja/Nein, Datum:
4.	Stimulierte FSH und LH	Beurteilung der Hodenstimulierbarkeit und der Integrität der hypothalamisch-hypophysärgonadalen Achse				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.10 LENT-SOMA-Klassifikation, Frau: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Hitzewellen	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft		
2.	Dysmenorrhö	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft		
3.	Menstruation		Oligomenorrhö	Amenorrhö		
4.	Libido	Gelegentlich vermindert	Zeitweilig vermindert	Dauerhaft vermindert		
Objektiv						
1.	Ovulation			Anovulation bei prämenopausalen Frauen		
2.	Nichtgewollte Unfruchtbarkeit				Unfruchtbarkeit	
3.	Osteoporose			Radiologischer Nachweis	Fraktur	
Management						
1.	Dysmenorrhö, Hitzewellen		Dauerhafter Hormonersatz			
2.	Menstruation		Hormonersatz			
3.	Osteoporose		Hormonersatz, Kalziumzusatz			
Analyse						
1.	FSH, LH, Östradiol	Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse				Ja/Nein, Datum:
2.	Knochendichtemessung	Quantifizierung der Knochendichte				Ja/Nein, Datum:
3.	Stimulierte FSH und LH	Beurteilung der hypophysären Stimulierbarkeit				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.11 LENT-SOMA-Klassifikation, Hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Aktivitätsniveau	Gelegentlich Müdigkeit	Zeitweilig Müdigkeit und Schläfrigkeit	Schläfrigkeit und Schwäche	Paralyse bzw. Koma	
2.	Appetit	Gelegentlich Appetitlosigkeit	Appetitlosigkeit bzw. Übelkeit	Dauerhaftes Erbrechen	Unbeeinflussbares Erbrechen	
3.	Hautfarbe	Dunkel pigmentierte Narben	Dunkel pigmentierte Mukosa und Handlinien	Dunkel pigmentierte Haut		
Objektiv						
1.	Muskelkraft			Muskelschwäche	Lähmung	
2.	Kardiovaskulär		RR 20 % unter Normalwert	RR 20–50 % unter Normalwert	RR > 50 % unter Normalwert	
3.	Metabolisch	Gelegentlich Salzverlangen und Muskelkrämpfe	Zeitweilig Salzverlangen und Muskelkrämpfe, geringes Schwindelgefühl	Dauerhaft Salzverlangen und Muskelkrämpfe, Schwindel, Synkope	Unbeeinflussbare Muskelkrämpfe, Koma	
4.	Hautfarbe	Dunklere Narben	Dunklere Schleimhaut bzw. Handlinien	Dunklere Haut		
Management						
1.	Hypoadrenalismus	Kortisonersatz				
Analyse						
1.	ACTH-Stimulationstest	Beurteilung der Nebennierenstimulierbarkeit und Integrität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse				Ja/Nein, Datum:
2.	ACTH-Releasinghormon-Stimulationstest	Beurteilung der Nebennierenstimulierbarkeit und Integrität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.12 LENT-SOMA-Klassifikation, Auge

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Visus	Undeutliches Farbensehen	Verschwommenes Sehen, Verlust des Farbensehens	Ausgeprägter Visusverlust, symptomatischer Gesichtsfelddefekt mit reduziertem Zentralsehen, eingeschränkt fähig, Alltagsaktivitäten zu verrichten	Erblindung, unfähig, Alltagsaktivitäten zu verrichten	
2.	Lichtempfindlichkeit	Photophobie, keine Änderung des Visus	Verstärkte Photophobie, verminderter Visus	Photophobie, stark verminderter Visus		
3.	Schmerz bzw. Trockenheit	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
4.	Vermehrtes Tränen	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft		
Objektiv						
1.	Bester korrigierter Visus	> 20/40	20/50–20/200	< 20/200, kann Finger in 1 Meter Abstand zählen	Kann Finger nicht in 1 Meter Abstand zählen	

Tab. 14.12 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
2.	Kornea	Vermehrt Tränen bei Untersuchung	Nichtinfektiöse Keratitis	Infektiöse Keratitis, Ulcus corneae	Panophthalmitis, Hornhautnarbe, Ulzeration mit Folge der Perforation, Verlust des Auges	
3.	Iris	Alleinige Rubeosis	Rubeosis, Augeninnendruckerhöhung	Neovaskuläres Glaukom mit der Fähigkeit, Finger in 1 Meter Abstand zu zählen	Neovaskuläres Glaukom ohne Fähigkeit, Finger in 1 Meter Abstand zu zählen, Erblindung	
4.	Sklera	Verlust der episkleralen Gefäße	< 50 % sklerale Atrophie	> 50 % sklerale Atrophie	Sklera oder Periosttransplantat bei Perforation nötig	
5.	Nervus opticus	Afferenter Papillendefekt mit normal erscheinendem Nerven	≤ 1/4 Abblassen der Papille mit asymptomatischem Gesichtsfelddefekt	> 1/4 Abblassen der Papille oder zentrales Skotom	Ausgeprägte Papillenatrophie, völlige Erblindung	
6.	Linse	Asymmetrische Linsentrübung, kein Visusverlust	Mäßige Linsentrübung, leichter bis mäßiger Visusverlust	Mäßige Linsentrübung, ausgeprägter Visusverlust	Ausgeprägte Linsenveränderungen	
7.	Retina	Mikroaneurysmen, Exsudate außerhalb der Fovea lutea, geringe Gefäßrückbildung, extramakuläre Pigmentänderungen	»cotton wool spots«	Ausgeprägte makuläre Exsudation, lokal begrenzte Netzhautablösung	Dichte Glaskörpereinblutung, vollständige Netzhautablösung, Erblindung	
8.	Gesichtsknochen	Kosmetisch nicht feststellbare Gesichtsasymmetrie	Geringe kosmetische Asymmetrie	Mäßige Orbitaverengung	Ausgeprägte Hypoplasie der Orbitaknochen	
Management						
1.	Tränen, Kornea, Tränenfluss	Tropfen je nach Notwendigkeit	Tropfen mit oder ohne Druckverband, Antibiotika	Topische Antibiotika mit oder ohne Zykloplegie	Hornhauttransplantat, Enukleation	
2.	Schmerzen	Gelegentlich, nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Parenterale zentral wirksame Analgetika	
3.	Neovaskularisation	Netzhautphotokoagulation bei neovaskulären Veränderungen	Medikamentöse Glaukomtherapie, Netzhautphotokoagulation	Chirurgische Therapie des Glaukoms, zytodestruktive Operation	Enukleation	
4.	Linse			Kataraktextraktion je nach Visuspotenzial		
5.	Retina		Medikamentöse Therapie des Glaukoms, lokal begrenzte Photokoagulation	Chirurgie des Glaukoms mit bzw. ohne Photokoagulation der ganzen Netzhaut	Zytodestruktive Operation + Therapie der Netzhautablösung	
6.	Gesichtsknochen			Kosmetische Chirurgie mit und ohne Orbitavergrößerung für die leere Augenhöhle	Enukleation, Orbitavergrößerung für die leere Augenhöhle	

Tab. 14.12 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Analyse						
1.	Spaltlampen-untersuchung	Beurteilung von Augeninnendruck, Pupillen, Augenbewegung, erweiterte fundoskopische Untersuchung und Gonioskopie				Ja/Nein, Datum:
2.	Mikrobiologische Kulturen	Beurteilung von Hornhautinfiltraten				Ja/Nein, Datum:
3.	Ultraschall	Untersuchung des hinteren Augenpols bei trüben Medien, z. B. Cornea, Linse oder Glaskörper				Ja/Nein, Datum:
4.	Fluorescein Angiographie	Evaluation von Netzhaut, Neovaskularisation, Makulaödem bzw. Exsudaten				Ja/Nein, Datum:
5.	Farbvisus	Beurteilung, ob ein afferenter Pupillendefekt vorliegt oder Asymmetrie des Nervus opticus besteht				Ja/Nein, Datum:
6.	Automatische Gesichtsfeldbe-urteilung	Beidseitige Beurteilung von Nervus opticus, Pupillen- oder Farbvisusabnormität				Ja/Nein, Datum:
7.	Magnetresonanz-tomographie	Beurteilung von plötzlichem Visusverlust bei abnormaler Papille oder bei normal erscheinender Papille und bei fehlenden anderen erkennbaren Gründen für Visusverlust				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.13 LENT-SOMA-Klassifikation, Ohr

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Tinnitus	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
3.	Hören	Geringer Verlust, keine Störung täglicher Aktivitäten	Häufig Probleme bei Flüstersprache	Häufig Probleme bei lauter Sprache	(Vollständige) Taubheit	
Objektiv						
1.	Haut	Trockene Schuppung	Otitis externa	Oberflächliche Ulzeration	Tiefe Ulzeration, Nekrose, Osteo-chondritis	
2.	Hören	< 10 dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen	10–15 dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen	> 15–20 dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen	> 20 dB Verlust in einer oder mehreren Frequenzen	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßg zentral wirksame Analgetika	Parenterale zentral wirksame Analgetika	
2.	Haut	Gelegentlich Salben oder Lösungen	Regelmäßig Ohrentropfen oder Antibiotika	Trommelfell	Chirurgische Therapie	
3.	Gehörverlust			Hörhilfe		
Analyse						
1.	Reine Tonaudiometrie	Beurteilung der Charakteristik der sensorineuralen Wahrnehmung				Ja/Nein, Datum:
2.	Sprachaudiometrie	Beurteilung der Charakteristik der Sprachwahrnehmung				Ja/Nein, Datum:

Cave

Stehen zur Beurteilung einer Organtoxizität nach CTC- oder LENT-SOMA-Klassifikation mehrere Einzelkriterien zur Verfügung, so ist immer der jeweils ausgeprägteste (schwerste) Teilaspekt für die Beurteilung des Schweregrades innerhalb des organspezifischen Hauptkriteriums ausschlaggebend.

- Tab. 14.14
- Tab. 14.15
- Tab. 14.16
- Tab. 14.17
- Tab. 14.18
- Tab. 14.19
- Tab. 14.20
- Tab. 14.21
- Tab. 14.22
- Tab. 14.23
- Tab. 14.24
- Tab. 14.25
- Tab. 14.26
- Tab. 14.27
- Tab. 14.28
- Tab. 14.29
- Tab. 14.30
- Tab. 14.31
- Tab. 14.32
- Tab. 14.33
- Tab. 14.34
- Tab. 14.35
- Tab. 14.36
- Tab. 14.37
- Tab. 14.38
- Tab. 14.39
- Tab. 14.40
- Tab. 14.41
- Tab. 14.42
- Tab. 14.43
- Tab. 14.44
- Tab. 14.45
- Tab. 14.46

Tipp

Eine vergleichende Verlaufsbeurteilung ist nur möglich, wenn alle Angaben zu den einzelnen Nebenwirkungen durch die Angabe des Datums und durch die Unterschrift des Untersuchers bestätigt werden.

Wünschenswert ist auch und gerade die Dokumentation vor Einleitung onkologischer Therapiemaßnahmen.

14.6.2 Spezielle Probleme bei der Dokumentation

In der klinischen Praxis können bei der Bewertung akuter oder chronischer Nebenwirkungen und Folgezustände eine ganze Reihe von Schwierigkeiten auftreten:

- Labortechnisch und physiologisch messbare pathologische Auswirkungen oder mittels Bildgebung bzw. durch Funktionsuntersuchung nachgewiesene Effekte können für den Betroffenen klinisch stumm bleiben (z. B. radiogene Pneumonitis).
- Manche organspezifischen Symptome sind nur semiquantitativ oder phänomenologisch zu erfassen (z. B. Mundtrockenheit) und müssen durch subjektive Begriffe (attributive oder adjektivische Ergänzungen wie z. B. leicht, mäßig, ausgeprägt etc.) charakterisiert werden. Dies bedingt eine Unschärfe der Gradeinteilung.
- Für manche Organ(system)e ist nur die Erfassung akuter Nebenwirkungen oder chronischer Therapiefolgen relevant (z. B. radiogen bedingte Weichteil- und Knochenveränderungen).
- Bei manchen Organ(system)en können sich die akuten und chronischen Strahleneffekte überlappen oder miteinander vermischen (z. B. bei Folgestörungen der Speicheldrüse in der Pharynx- und Larynxregion). Dies trifft insbesondere dann zu, wenn pathophysiologische und funktionelle Gesichtspunkte in die Beurteilung einfließen.
- Nur bei detaillierter Definition von Kategorien und Graden ist die Dokumentation einheitlich und vergleichbar. Diese Reproduzierbarkeit muss in Zukunft durch schärfere Definitionen und zusätzliche erläuternde Bemerkungen (Fußnoten) verbessert werden.

14.6.3 Anwendung im Rahmender onkologischen Nachsorge

Obwohl der Radioonkologe eine rechtliche Verpflichtung zur onkologischen Nachsorge hat und Verantwortung für radiogene Spätfolgen trägt (Hermann 1999), übernehmen aus verschiedenen Gründen zunehmend Allgemein- und Fachärzte Aufgaben der Nachsorge und damit auch die langfristige Beurteilung des Therapieerfolges und die Erfassung von Spätfolgen.

In letzter Zeit haben sich bei den meisten soliden Tumoren vereinfachte klinische Nachsorgekonzepte gegenüber technisch überfrachteten Untersuchungsprogrammen durchgesetzt. Die Erfassung chronischer Nebenwirkungen und Spätfolgen nach einer onkologischen Therapie gewinnt zunehmend an Bedeutung beim Design künftiger multizentrischer Studien für Patienten, die langfristig

Akute Nebenwirkungen im Verlauf der Ratio(chemo)therapie (CTC-Dokumentation)

Femilienname	_____	Studie	_____
Vorname	_____	Vorbehandlung	_____
Geburtsdatum	____.____._____	Datum der Erhebung	____.____._____

	Kriterien / Datum									Bemerkungen
Nr.	HAUPTKATEGORIE									
01	Laborparameter									
02	Gastro-Intestinaltrakt									
03	Herz / Kreislauf									
04	Lunge / Atmungsorgane									
05	Niere / Blase									
06	Nervensystem									
07	Endokrines System									
08	Sinnesorgane									
09	Haut / Allergie									
10	Allgemeinsymtome									
11	Fieber / Infektion									
12	Allgemeinzustand									
Nr.	SUBKATEGORIE									
Nr.	SPEZIELLE THERAPIE									
	HANDZEICHEN (Arzt)									

Bemerkungen :

Abb. 14.3 Dokumentation akuter Nebenwirkungen am Normalgewebe (Formblatt) nach der modifizierten CTC-Klassifikation der AIO, ARO und ADT

Name: ..... Geb.Dat.: .....

Diagnose: ..... Therapie: ....

Vorbestrahlung: ..... Rauchen: ..... Alkohol: ..... Supportiva: ..... [ ] PEG

CTC Code	Toxizität / Grad	vor RT-Beginn	1	2	3	4	5	6	< 90 Tage nach RT
01	Labor (Auswahl)								
01.01	Leukozyten ($\times 10^9$/l) Thrombozyten ($\times 10^9$/l) Hämoglobin (g/100ml)								
01.03	Kreatinin Harnstoff (mg%)								
01.04	Bilirubin Transaminasen Alkal. Phosphatase								
01.05	Calcium (mmol/l) Kalium (mmol/l) Natrium (mmol/l)								
09.04	Haut / Unterhaut								
N	Kopf-Hals								
N	Supraklavikulargrube								
03.09	Lymphödem Hals / submental								
02	Mundhöhle/ Rachen / Kehlkopf								
02.05	Pharynx / Schluckakt								
02.10	Schleimhaut- Mundhöhle								
02.11	Speicheldrüsen								
06.09	Geschmack								
04.10	Kehlkopf / Stimmfunktion								
N	Andere								
08.01	Ohr / Hörvermögen								
08.06R	Otitis								
08.02	Auge / Sehvermögen								
08.03	Konjunktivitis / Keratitis								
08.04	»Trockenes Auge«								
08.07	Nase / Geruch								
N	RM (Halsmark)								
10	Allgemeinzustand								
N	Mundpflege / Hygiene								
10.01	Appetit								
10.03	Gewichtsverlust								
11.01	Körpertemperatur								
12.01	WHO-/ AJCC-/ ECOG- Karnofsky-Status								
N	Subj. Lebensqualität								

Kommentar:

Abb. 14.4 CTC-Dokumentation akuter Nebenwirkungen im HNO-Bereich bei Radio(chemo)therapie von Kopf-Hals-Tumoren bzw. zervikalen Lymphknoten

Chronische Nebenwirkungen im Verlauf der Radio(chemo)therapie
(LENT-SOMA Dokumentation)

Familienname	_____	Studie	_____
Vorname	_____	Vorbehandlung	_____
Geburtsdatum	____.____._____	Datum der Erhebung	____.____._____

Nr.	HAUPTKATEGORIE	S	O	M	A	Nr.	HAUPTKATEGORIE	S	O	M	A
◆	Zentralnervensystem					◆	Gastrointestinal -Trakt				
01	Gehirn					18	Ösophagus				
02	Rückenmark					19	Magen				
03	Männliche Gonaden					20	Dünndarm / Dickdarm				
04	Weibliche Gonaden					21	Rektum				
05	Hormon. Achse - Nebenniere					22	Leber				
◆	HNO - u. Gesichtsbereich					◆	Knochen, Muskel, Haut				
06	Auge					33	Muskulatur / Weichteile				
07	Ohr					34	Periphere Nerven				
08	Mund- / Pharynxschleimhaut					35	Wachsender Knochen				
09	Speicheldrüsen					36	Reifer Knochen				
10	Mandibula					37	Knochenmark				
11	Zähne					38	Haut / Subkutangewebe				
12	Larynx										
13	Schilddrüse / hormon. Achse										
◆	Brust					◆	Gefäße				
14						16					
◆	Herz					◆	Lunge				
15						17					
◆	Urogenitalbereich (UG)					◆	Gynäkologie (GYN)				
23	Niere					28	Vulva				
24	Ureter					29	Vagina				
25	Harnblase / Urethra					30	Uterus / Zervix				
26	Hoden					31	Ovar / Reproduktion				
27	Sexuelle Dysfunktion - Mann					32	Sexuelle Dysfunktion -Frau				

Nr.	SUBKATEGORIEN	S	O	M	A	Nr.	SUBKATEGORIEN	S	O	M	A

Bemerkungen :

Arzt (Unterschrift)

Abb. 14.5 Dokumentation von chronischen Nebenwirkungen am Normalgewebe (Formblatt)

Tab. 14.14 LENT-SOMA-Klassifikation, Schleimhaut – Mund und Pharynxbereich (Oropharynx)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Dysphagie	Schwierigkeit bei fester Kost	Schwierigkeit bei weicher Kost	Nur Flüssigkeit möglich	Völlige Schluckunfähigkeit	
3.	Geschmacksveränderung	Gelegentlich, geringfügig	Zeitweilig	Dauerhaft		
Objektiv						
1.	Schleimhautintegrität	Fleckförmige Atrophie oder Teleangiektasie	Diffuse Atrophie oder Teleangiektasie, oberflächliche Ulzeration	Tiefe Ulzeration ohne freiliegendem Knochen oder Knorpel	Tiefe Ulzeration mit freiliegendem Knochen oder Knorpel	
2.	Gewicht	≤ 5 % Verlust	> 5–10 % Verlust	> 10–15 % Verlust	> 15 % Verlust	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Ulzeration		Spülung, Säuberung	Antibiotika oder Oxidantien	Debridement und andere chirurgische Therapie	
3.	Dysphagie	Gleitmittel, Änderungen der Ernährung	Nicht zentral wirksame Analgetika	Zentral wirksame Analgetika	PEG-Anlage bzw. chirurgische Therapie	
4.	Geschmacksveränderung	Geringe Nahrungsumstellung (keine saure oder scharfe Kost)	Geringe Nahrungsumstellung (halbweiche Kost)	Ausgeprägte Nahrungsumstellung (weiche Kost)	Ausgeprägte Nahrungsumstellung (flüssige Kost)	
Analyse						
1.	Farbphoto		Beurteilung der Veränderung im Aussehen			Ja/Nein, Datum:
2.	Zytologie, Biopsie, Bildgebung		Ausschluss eines weiter bestehenden Tumors			Ja/Nein, Datum:
3.	Abstrich, Kultur, Untersuchung auf Pilzinfektion		Ausschluss einer Candidiasis			Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.15 LENT-SOMA-Klassifikation, Speicheldrüse(n)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Mundtrockenheit	Gelegentlich Mundtrockenheit	Teilweise aber andauernde Mundtrockenheit	Vollständige Mundtrockenheit, aber nicht behindernd	Vollständige Mundtrockenheit, behindernd (und Folgestörungen)	
Objektiv						
1.	Speichelfluss	Normale Feuchtigkeit	Spärlicher Speichelfluss	Keine Feuchtigkeit, klebriger, visköser Speichel	Fehlende Feuchtigkeit, belegte Schleimhäute	

Tab. 14.15 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Mundtrockenheit		Gelegentlich Speichelersatz, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummi, Speichelstimulantien	Regelmäßig Speichelersatz oder Wasser, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummi, Speichelstimulantien	Benötigt Speichelersatz oder Wasser zum Essen, zuckerfreie Bonbons oder Kaugummi, Speichelstimulantien	
Analyse						
1.	Speichelfluss, Quantität, Stimulation	76–95 % vom präther-apeutischen Level	51–75 % vom präther-apeutischen Level	26–50 % vom präther-apeutischen Level	0–25 % vom präther-apeutischen Level	Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.16 LENT-SOMA-Klassifikation, Unterkiefer

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Kauvorgang		Schwierigkeiten bei fester Nahrung	Schwierigkeiten bei weicher Nahrung		
3.	Zahnprothesengebrauch		Lockere Zahnprothesen	Unfähigkeit, Gebiss zu tragen		
4.	Trismus (Kieferklemme)	Bemerkbar, aber nicht messbar	Verhindert normales Essen	Schwierigkeiten zu essen	Inadäquate Nahrungsaufnahme	
Objektiv						
1.	Freiliegender Knochen		≤ 2 cm	> 2 cm oder begrenzte Sequesterbildung	Fraktur	
2.	Trismus		1–2 cm Kieferöffnung	0,5–1 cm Kieferöffnung	< 0,5 cm Kieferöffnung	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie oder Resektion	
2.	Freiliegender Knochen		Antibiotika	Debridement, HBO_2	Resektion	
3.	Trismus und Kaustörungen		Weiche Kost	Flüssige Kost, Antibiotika, muskelrelaxierende Medikamente	NG-Tubus (PEG), Gastrostomie	
Analyse						
1.	Röntgenaufnahme des Unterkiefers	Fragliche oder keine Veränderungen	Osteoporose (röntgendurchlässig), Osteosklerose (röntgendicht)	Sequesterbildung	Fraktur	Ja/Nein, Datum:
2.	Pantomographie bzw. Computertomographie	Beurteilung der Entwicklung der Osteoradionekrose				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.17 LENT-SOMA-Klassifikation, Zähne

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Karies	Desolater Zahnstatus[a] < 25 %	Desolater Zahnstatus[a] 25–50 %	Desolater Zahnstatus[a] > 50 %	Fraktur	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Extraktion	
2.	Karies	Fluoridierte Zahncreme	Zahnsanierung	Gezielte Zahnextraktion	Totalsanierung (Extraktion)	
Analyse						
1.	Röntgenaufnahme der Zähne	Beurteilung der Nekroseentwicklung mit periapikalen Bissflügelaufnahmen und Orthopantomographien				Ja/Nein, Datum:
2.	Testung auf weiche Stellen	Beurteilung der Zähne bzgl. Dekalzifikation und Karies				Ja/Nein, Datum:
3.	Zahnpulpatest	Beurteilung der Integrität der Zahnpulpa mit definierten Reizen: Hitze, Kälte, elektrischer Strom				Ja/Nein, Datum:
4.	Perkussion	Beurteilung auf Spannungsgefühl und Schmerzen				Ja/Nein, Datum:
5.	Mobilität	Beurteilung des Alveolarkamms auf Rückbildung und Infektion				Ja/Nein, Datum:

[a] Desolater Zahnstatus: Anzahl zerfallener, fehlender oder sanierter Zähne verglichen mit dem Status vor der Strahlentherapie.

Tab. 14.18 LENT-SOMA-Klassifikation, Kehlkopf (Larynx)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Stimme, Heiserkeit	Gelegentlich Heiserkeit nach längerem Sprechen	Zeitweilig Heiserkeit, Stimme unzuverlässig und variabel	Dauernd heiser, keine normale Kommunikation möglich	Vollständiger Stimmverlust	
3.	Atmung	Gelegentlich Schwierigkeiten	Zeitweilig Schwierigkeiten	Mühsames Atmen	Stridor	
Objektiv						
1.	Ödem	Arytenoidknorpel	Arytenoidknorpel und aryepiglottische Falte	Diffuses Ödem der Supraglottis, Luftwege adäquat	Diffus mit deutlicher Enge der Luftwege, < 1/2 der Norm	
2.	Schleimhautintegrität	Fleckige Atrophie, Teleangiektasie	Völlige Atrophie, ausgedehnte Teleangiektasie	Ulkus, Knorpel nicht freiliegend	Nekrose, Knorpel freiliegend	
3.	Atmung		Belastungsdyspnoe	Mühsame Atmung in Ruhe	Stridor in Ruhe	

Tab. 14.18 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Heiserkeit		Reststimme oder nur Flüstern	Kein Sprechen oder Flüstern	Laryngektomie	
3.	Respiration		Inhalation, Steroide	Zeitweilig Tracheostoma	Dauerhaft Tracheostoma	
Analyse						
1.	Indirekte Laryngoskopie	Beurteilung von Ödem, Schleimhautintegrität, Stimmbandbeweglichkeit, Ulzeration und Nekrose				Ja/Nein, Datum:
2.	Direkte Laryngoskopie	Beurteilung von Ödem, Schleimhautintegrität, Stimmbandbeweglichkeit, Ulzeration und Nekrose				Ja/Nein, Datum:
3.	Computertomographie	Beurteilung von Ödem, Nekrose und Asymmetrie				Ja/Nein, Datum:
4.	Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Ödem, Nekrose, Asymmetrie				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.19 LENT-SOMA-Klassifikation, Schilddrüse und Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Metabolisch	Gelegentlich Frösteln[b]	Zeitweilig Frösteln	Benötigt zusätzliche Wärme		
2.	Gastrointestinal	Gelegentlich Obstipation[a]	Zeitweilig Obstipation	Dauerhafte Obstipation		
3.	Gewicht	≥ 5 % Gewichtszunahme[b]	< 10 % Gewichtszunahme	≥ 10 % Gewichtszunahme		
4.	Hautbeschaffenheit		Zeitweilig Trockenheitsgefühl	Andauernd Trokenheitsgefühl		
5.	Energieniveau	Gelegentlich Müdigkeit[b]	Zeitweilig Müdigkeit	Andauernd Müdigkeit		
Objektiv						
1.	Gesicht		Kaum merkbare Schwellung und verdickte Lippen	Offensichtliche Schwellung und verdickte Lippen		
2.	Sprachqualität		Kaum bemerkbare Heiserkeit und verlangsamte Sprache	Eindeutig bemerkbare Heiserkeit und verlangsamte Sprache		
3.	Hauttemperatur		Kühl	Kalt		
4.	Haarbeschaffenheit		Erschwerte Kämmbarkeit	Spröde, splissig, Haarverlust		
5.	Knoten				Tastbar	
6.	Pulsfrequenz			Verlangsamt		

Tab. 14.19 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Alle SOM-Symptome		Schilddrüsenhormone			
2.	Knoten			Chirurgie bzw. Radiojodtherapie		
Analyse						
1.	Basales T4	Werte im Normalbereich	0–50 % Verminderung	> 50 % Verminderung		Ja/Nein, Datum:
2.	Basales TSH[a]	Vermehrt				Ja/Nein, Datum:
3.	Basales TSH[b]	Vermindert				Ja/Nein, Datum:
4.	Stimuliertes TSH[a]	Beurteilung der Schilddrüsenstimulierbarkeit				Ja/Nein, Datum:
5.	Stimuliertes TSH[b]	Beurteilung der Hypophysenstimulierbarkeit sowie der Integrität der hypothalamischhypophysären Schilddrüsenachse				Ja/Nein Datum:

[a] Primäre Schilddrüsenveränderung vs.[b] Hypothalamisch-hypophysäre Schilddrüsenveränderung.

Tab. 14.20 LENT-SOMA-Klassifikation, Brustdrüse (Mamma)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering, Überempfindlichkeit, Juckreiz	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Ödem	Asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion		
2.	Fibrose[a]/Fettnekrose	Kaum tastbare Konsistenzvermehrung	Eindeutige Konsistenzvermehrung	Ausgeprägte Konsistenzvermehrung, Retraktion und Fixierung		
3.	Teleangiektasien	< 1 pro cm^2	1 pro cm^2 bis 4 pro cm^2	> 4 pro cm^2		
4.	Lymphödem, Armumfang	2–4 cm Zunahme	> 4–6 cm Zunahme	> 6 cm Zunahme	Arm nicht brauchbar, Angiosarkom	
5.	Retraktion/Atrophie[b]	10–25 %	> 25–40 %	> 40–75 %	Gesamte Brust	
6.	Ulkus	Epidermales Ulkus < 1 cm^2	Dermales Ulkus > 1 cm^2	Ulzeration bis zur Subkutis	Freier Knochen, Nekrose	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Ödem			Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Mastektomie	

Tab. 14.20 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
3.	Lymphödem des Armes		Arm hochlegen, Kompressionsstrumpf	Kompressionswickel, intensive Physiotherapie	Chirurgische Therapie bzw. Amputation	
4.	Atrophie				Chirurgie bzw. Mastektomie	
5.	Ulkus		Medikamentöse Therapie	Chirurgie, Wunddebridement	Chirurgie bzw. Mastektomie	
Analyse						
1.	Photographien	Beurteilung der Hautveränderung als Atrophie, Retraktion oder Fibrose sowie Ulzeration				Ja/Nein, Datum:
2.	Messung mit Maßband	Beurteilung der Brustgröße und des Unterarmdurchmessers				Ja/Nein, Datum:
3.	Mammographie	Beurteilung der Hautdicke und Brustdichte				Ja/Nein, Datum:
4.	Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Brustgröße, Fettatrophie und Dichte der Fibrose				Ja/Nein, Datum:

[a] Vergleich der exponierten Region zur kontralateralen nicht bestrahlten Haut entsprechend der definierten Parameter.
[b] Volumenverlust aufgrund der Operation mit und ohne Strahlentherapie (vergleichen mit der kontralateralen Brust).

Tab. 14.21 LENT-SOMA-Klassifikation, Herz

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Angina pectoris	Gelegentlich, nur bei ausgeprägter Anstrengung	Bei mäßiger Anstrengung	Bei leichter Anstrengung	Bei Ruhe	
2.	Perikardiale Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
3.	Palpitation	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
4.	Dyspnoe	Kurzatmigkeit bei starker Anstrengung	Kurzatmigkeit bei leichter Anstrengung	Ruhedyspnoe, schränkt alle Aktivitäten ein	Verhindert jede körperliche Aktivität	
5.	Knöchelödem		Asymptomatisch	Symptomatisch	Verhindert Alltagstätigkeit	
Objektiv						
1.	Knöchelödem	1+	2+	3+	4+	
2.	Kardiomegalie	Minimal vergrößerte Herzsilhouette	Vergrößerte Herzsilhouette ohne Lungenstauung	Vergrößerte Herzsilhouette mit geringer Lungenstauung	Vergrößerte Herzsilhouette mit offenkundigem Lungenödem	
3.	Herzrhythmusstörungen	Gelegentlich, asymptomatisch	Zeitweilige EKG-Veränderungen	Dauerhaft EKG-Veränderungen	Unbeeinflussbare Veränderungen	

Tab. 14.21 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
4.	Herzinsuffizienz	Verminderung der Herzauswurfleistung in Ruhe um ≤ 20 % vom Ausgangswert	Abnahme der Herzauswurfleistung in Ruhe um > 20 % vom Ausgangswert	Reversible Herzinsuffizienz	Irreversible Herzinsuffizienz	
5.	Myokardischämie	Veränderung unter Belastung, Normalbefund im Ruhe-EKG	Asymptom. ST- und T-Wellenänderung ohne Belastungstest	Angina ohne Herzinfarktzeichen	Akuter Myokardinfarkt	
6.	Perikard-Erkrankung	Asymptomatischer Ergus	Perikardreiben, Thoraxschmerzen, EKG-Veränderungen	Herzbeuteltamponade	Konstriktion	
Management						
1.	Schmerzen (Perikarditis)	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Koronare Bypassoperation	
2.	Angina	Vorhanden, aber keine Therapie	Nitroglycerin bei Bedarf	Lang wirksame Medikamente	Koronare Bypassoperation	
3.	Perikardiale Erkrankung		Vorhanden, aber keine Therapie	Perikardiozentese	Perikardektomie	
4.	Herzrhythmusstörung			Medikamentöse Therapie	Monitoring notwendig oder Kardioversion	
5.	Herzinfarkt			Medikamentöse Therapie	Koronare Bypassoperation	
6.	Herzinsuffizienz			Medikamentöse Therapie	Herztransplantation	
Analyse						
1.	Radionuklidventrikulographie	Abnormal, < 20 % Minderung der linksventrikulären Herzauswurfleistung in Ruhe	20–40 % Minderung der linksventrikulären Herzauswurfleistung in Ruhe	> 40 % Minderung der linksvertrikulären Herzauswurfleistung in Ruhe		Ja/Nein, Datum:
2.	Belastungstest	Beurteilung von Puls, Blutdruck und EKG-Veränderungen				Ja/Nein, Datum:
3.	Herzkatheter	Beurteilung des Koronararterienblutflusses				Ja/Nein, Datum:
4.	Thallium-Szintigraphie	Beurteilung der Myokardperfusion				Ja/Nein, Datum:
5.	Koronarangiographie	Beurteilung der Anzahl betroffener Gefäße und des Ausmaßes der Stenose				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.22 LENT-SOMA-Klassifikation, Gefäße: Arterien und Venen

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Arteriell	Keine klinischen Symptome	Klinische Symptome von Minderdurchblutung bei Anstrengung	Symptome von Minderdurchblutung in Ruhe	Nekrose	
2.	Venös	Asymptomatisch	Thrombose, keine systemische Therapie mit Antikoagulantien	Thrombose, systemische Therapie mit Antikoagulantien nötig	Lungenembolie bzw. Thrombose, Chirurgie nötig	
Objektiv						
1.	Arteriell	Geringfügige Ischämie	Zeitweilig Ischämie	Ausgeprägte Ischämie	Nekrose	
2.	Venös	Geringfügiges Ödem	Zeitweiliges Ödem	Ulkus oder floride Thrombose	Lungenembolie	
Management						
1.	Arteriell	Verhaltensänderungen	Andauernd Medikamente	Organerhaltende Chirurgie	Amputation	
2.	Venös	Elastische Binden	Elastische Binden, regelmäßig Antibiotika bzw. Antikoagulantien	Regelmäßige Einnahme von parenteralen Antikoagulantien	Operation	
Analyse						
1.	Dopplersonographie	Beurteilung von Blutfluss und Feststellung von Abnormalitäten				Ja/Nein, Datum:
2.	Angiographie	Beurteilung von Lumenweite und Kollateralkreislauf				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.23 LENT-SOMA-Klassifikation, Lunge

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Husten	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
2.	Atemnot	Atemnot bei starker Anstrengung	Atemnot bei leichter Belastung	Atemnot in Ruhe, behindert alle Aktivitäten	Verhindert jede körperliche Aktivität	
3.	Brustschmerz, Engegefühl	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Lungenfibrose	Pathologischer Röntgenbefund (geringe Veränderungen)	Fleckförmige Verschattungen im Röntgenbild	Konfluierende Verdichtungen im Röntgenbild, beschränkt auf das Bestrahlungsfeld	Dichte Fibrose, ausgeprägte Narben und Verziehung der normalen Lunge	
2.	Lungenfunktion	10–25 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	> 25–50 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	> 50–75 % reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	> 75 % reduziertes Atemvolument bzw. Diffusionskapazität	

Tab. 14.23 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Husten		Nicht zentral wirksame Antitussiva	Zentral wirksame Antitussiva, zeitweilig Kortikosteroide	Beatmung, andauernd Kortikosteroide	
3.	Atemnot		Gelegentlich O_2-Gabe	Andauernd O_2-Gabe		
Analyse						
1.	Lungenfunktionstest	Verminderung auf > 75–90 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 50–75 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 25–50 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf ≤ 25 % des prätherapeutischen Wertes	Ja/Nein, Datum:
2.	Diffusionskapazität	Verminderung auf > 75–90 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 50–75 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf > 25–50 % des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf ≤ 25 % des prätherapeutischen Wertes	Ja/Nein, Datum:
3.	Sauerstoffsättigung	> 70 %)$_2$, ≤ 50 % CO_2	> 60 % O_2, ≤ 60 % CO_2	> 50 % O_2, ≤ 70 % CO_2	≤ 50 % O_2, > 70 % CO_2	Ja/Nein, Datum:
4.	Computertomographie, Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Lungenvolumen und Fibrosezonen				Ja/Nein, Datum:
5.	Perfusionsszintigramm	Beurteilung des pulmonalen Blutflusses und der Alveolarfunktion				Ja/Nein, Datum:
6.	Bronchiallavage	Beurteilung von Zellen und Zytokinen				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.24 LENT-SOMA-Klassifikation, Speiseröhre

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schluckbeschwerden	Schwierigkeiten bei der Aufnahme fester Speisen	Schwierigkeiten bei der Aufnahme weicher Speisen	Nur flüssige Nahrung möglich	Völlige Schluckunfähigkeit	
2.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Gewichtsverlust seit Therapiebeginn	≥ 5–10 %	> 10–20 %	> 20–30 %	> 30 %	
2.	Striktur	> 2/3 des Normaldurchmessers nach Dilatation	> 1/3 bis 2/3 des Normaldurchmessers nach Dilatation	< 1/3 des Normaldurchmessers	Vollständiger Verschluss	

Tab. 14.24 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
3.	Ulzeration	Oberflächlich $< 1\ cm^2$	Oberflächlich $> 1\ cm^2$	Tiefe Ulzerationen	Perforation, Fistelbildung	
4.	Blutungen (Melaena oder Bluterbrechen)	Okkulte Blutung	Gelegentlich; normales Hb	Zeitweilig, 10–20 % Hb-Abfall	Dauerhaft, > 20 % Hb-Abfall	
5.	Anämie		Müdigkeit	Erschöpfung		
Management						
1.	Schluckbeschwerden, Striktur	Diätetische Maßnahmen und Antazida	Diätetische Maßnahmen und gelegentlich Dilatation	Zeitweilig Magensonde oder regelmäßige Dilatationen	Parenterale Ernährung, Tubus, Gastrostomie oder dauerhafte NG-Sonde	
2.	Gewichtsverlust	Diätetische Maßnahmen	Zusatznahrung	Sondenkost	Chirurgischer Bypass, PEG	
3.	Schmerzen, Ulzeration	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
4.	Blutung	Eisensubstitutionstherapie	Gelegentlich Transfusionen	Häufige Transfusionen	Chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Ösophagusbreischluck	Beurteilung von Ösophaguslumen, Strikturen, Dilatation				Ja/Nein, Datum:
2.	Endoskopie	Beurteilung von Ösophaguslumen, Intaktheit der Schleimhaut, Ulzerationen				Ja/Nein, Datum:
3.	Computertomographie	Beurteilung von Ösophaguswanddicke, Lumen, Strikturen, Dilatation				Ja/Nein, Datum:
4.	Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Ösophaguswanddicke, Lumen, Strikturen, Dilatation				Ja/Nein, Datum:
5.	Ultraschall	Beurteilung von Ösophaguswanddicke, Lumen, Strikturen, Dilatation				Ja/Nein, Datum:
6.	Ösophagusbreischluck unter Durchleuchtung	Beurteilung von Motilität und Peristaltik				Ja/Nein, Datum:
7.	Elektromyogramm	Beurteilung von Motilität und Peristaltik				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.25 LENT-SOMA-Klassifikation, Magen

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Druck im Epigastrium	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Erbrechen	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
3.	Schmerz	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Bluterbrechen	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
2.	Gewichtsverlust seit Therapiebeginn	≥ 5–10 %	> 10–20 %	> 20–30 %	> 30 %	
3.	Teerstuhl	Okkult bzw. gelegentlich, normales Hb	Zeitweilig, < 10 % Hb-Abfall	Dauerhaft, 10–20 % Hb-Abfall	Unbeeinflussbare oder eindeutige Blutung, > 20 % Hb-Abfall	
4.	Ulzeration	Oberflächlich, ≤ 1 cm^2	Oberflächlich, > 1 cm^2	Tiefes Ulkus	Perforation, Fistelbildung	
5.	Striktur der antropylorischen Region	> 2/3 Normaldurchmesser	1/3–2/3 Normaldurchmesser	< 1/3 Normaldurchmesser	Völliger Verschluss	
Management						
1.	Druckgefühl im Epigastrium, Erbrechen	Diätetische Maßnahmen, Antazida	Zeitweilig Medikation	Dauerhafte medikamentöse Maßnahmen notwendig	Chirurgische Therapie	
2.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
3.	Blutungen	Eisentherapie	Gelegentliche Transfusionen	Häufige Transfusionen	Embolisierung, Koagulation oder chirurgische Therapie	
4.	Ulzeration			Medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
5.	Striktur			Medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Bariumbreischluck	Beurteilung von Lumen und Peristaltik				Ja/Nein, Datum:
2.	Endoskopie	Beurteilung von Lumen und Mukosaoberfläche				Ja/Nein, Datum:
3.	Computertomographie	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung tomographie				Ja/Nein, Datum:
4.	Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbidung				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.26 LENT-SOMA-Klassifikation, Dünndarm und Dickdarm (Kolon)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Stuhlfrequenz	2- bis 4-mal täglich	5- bis 8-mal täglich	> 8-mal täglich	Unbeeinflussbarer Durchfall	
2.	Stuhlkonsistenz	Fest (geformt)	Weich (ungeformt)	Schleimig, dunkel, wässrig		
3.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar, wioederkehrend	
4.	Obstipation	3- bis 4-mal pro Woche Stuhl	Nur 2-mal pro Woche Stuhl	Nur 1-mal pro Woche Stuhl	Kein Stuhlgang in 10 Tagen	
Objektiv						
1.	Teerstuhl	Okkult bzw. gelegentlich	Zeitweilig und erträglich, normales Hb	Dauerhaft, 10–20 % Hb-Abfall	Unbeeinflussbare oder eindeutige Blutung; > 20% Hb-Abfall	
2.	Gewichtsverlust seit Therapiebeginn	≥ 5–10 %	> 10–20 %	> 20–30 %	> 30 %	
3.	Striktur	> 2/3 des Normaldurchmessers mit Dilatation	1/3 bis 2/3 des Normaldurchmessers mit Dilatation	< 1/3 des Normaldurchmessers	Völliger Verschluss	
4.	Ulzeration	Oberflächlich ≤ 1 cm^2	Oberflächlich > 1 cm^2	Tiefes Ulkus	Perforation, Fistelbildung	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Stuhlkonsistenz und -frequenz	Diätanpassung	Regelmäßig nicht zentral wirksame Antidiarrhoika	Dauernd zentral wirksame Antidiarrhoika		
3.	Blutung	Eisentherapie	Gelegentlich Transfusion	Häufig Transfusionen	Chirurgische Therapie	
4.	Striktur	Gelegentlich Diätanpassung	Diätanpassung notwendig	Medikamentöse Therapie, Absaugung über Magensonde	Chirurgische Therapie	
5.	Ulzeration			Medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Computertomographie	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum;
2.	Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum;
3.	Absorptionsuntersuchungen	Beurteilung von Eiweiß- und Fettabsorption und Stoffwechselgleichgewicht				Ja/Nein, Datum;
4.	Bariumbreischluck	Beurteilung von Lumen und Peristaltik				Ja/Nein, Datum;

Tab. 14.27 LENT-SOMA-Klassifikation, Enddarm (Rektum)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Tenesmen	Gelegentlich Stuhldrang	Zeitweilig Stuhldrang	Dauerhaft Stuhldrang	Unbeeinflussbarer Stuhldrang	
2.	Schleimabgang	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
3.	Sphinkterkontrolle	Gelegentlich ↓	Zeitweilig ↓	Dauerhaft ↓	Unbeeinflussbar ↓	
4.	Stuhlfrequenz	2- bis 4-mal täglich	4- bis 8-mal täglich	> 8-mal täglich	Unkontrollierte Diarrhö	
5.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Blutung	Okkulte Blutung	Gelegentlich > 2-mal pro Woche	Dauerhaft bzw. täglich	Massive Blutung	
2.	Ulzeration	Oberflächlich ≤ 1 cm^2	Oberflächlich > 1 cm^2	Tiefes Ulkus	Perforation, Fisteln	
3.	Striktur	> 2/3 des Normaldurchmessers mit Dilatation	1/3 bis 2/3 des Normaldurchmessers mit Dilatation	< 1/3 des Normaldurchmessers	Vollständiger Verschluss	
Management						
1.	Tenesmen und Stuhlfrequenz	Gelegentlich ≤ 2 Antidiarrhoika pro Woche	Regelmäßig > 2 Antidiarrhoika pro Woche	Vielfach, > 2 Antidiarrhoika pro Tag	Chirurgische Therapie bzw. dauerhafter Anus praeter	
2.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
3.	Blutungen	Gleitmittel, Eisenmedikation	Gelegentlich Transfusionen	Häufige Transfusionen	Chirurgische Therapie bzw. dauerhafter Anus praeter	
4.	Ulzeration	Diätanpassung, Gleitmittel	Gelegentlich Steroide	Einläufe mit Steroiden, hyperbarer Sauerstoff	Chirurgische Therapie bzw. dauerhafter Anus praeter	
5.	Strikturen	Diätanpassung	Gelegentlich Dilatation	Regelmäßige Dilatation	Chirurgische Therapie bzw. dauerhafter Anus praeter	
6.	Sphinkterkontrolle	Gelegentlich Einlagen	Zeitweilig Einlagen	Dauerhafte Einlagen	Chirurgische Therapie bzw. dauerhafter Anus praeter	
Analyse						
1.	Bariumkontrasteinlauf	Beurteilung von Lumen und Peristaltik				Ja/Nein, Datum:
2.	Proktoskopie	Beurteilung von Lumen und Schleimhautoberfläche				Ja/Nein, Datum:
3.	Computertomographie	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.27 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
4.	Magnetresonanz-tomographie	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:
5.	Anale Druckmessung	Beurteilung des Druckverhaltens				Ja/Nein, Datum:
6.	Ultraschall	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.28 LENT-SOMA-Klassifikation, Leber

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen rechter Oberbauch	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Abdominelle Befunde	Hepatomegalie	Aszites (weicher Bauch)	Aszites (gespannter Bauch)		
2.	Ödem	Gelegentlich Beinödeme	Zeitweilig Beinödeme	Anasarka auf Diuretika rückläufig	Anasarka auf Diuretika nicht rückläufig	
3.	Gewichtszunahme		≤ 5 %	> 5–10 %	> 10 %	
4.	Vigilanz		Änderung von Aufmerksamkeit und Schlafmuster	Verwirrtheit	Koma	
5.	Blutungen			Durch Therapie korrigierbar	Auf Therapie nicht ansprechend	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Dauernd zentral wirksame Analgetika	
2.	Abdominelle Befunde		Zeitweilig Diuretika	Andauernd Diuretika		
3.	Blutungen		Eisentherapie	Gelegentlich Transfusion mit Frischplasma	Häufig Transfusion	
Analyse						
1.	AST, ALT, alkalische Phosphatase	< 2,5fach über Normalwert	2,5–5,0fach über Normalwert	> 5,0–20,0fach über Normalwert	> 20,0fach über Normalwert	Ja/Nein, Datum:
2.	Bilirubin	< 1,5fach über Normalwert	1,5–5,0fach über Normalwert	> 5,0–10,0fach über Normalwert	> 10,0fach über Normalwert	Ja/Nein, Datum:
3.	PT, PTT	< 1,25fach über Normalwert	1,25–1,5fach über Normalwert	> 1,5–2,0fach über Normalwert	> 2,0fach über Normalwert	Ja/Nein, Datum:
4.	Serumalbumin (g/dl)	> 3,0	> 2,5–3,0	> 2,0–2,5	< 2,0	Ja/Nein, Datum:
5.	Thrombozyten (in 1000)	> 75,0	> 50,0–75,0	> 25,0–50,0	≤ 25,0	Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.29 LENT-SOMA-Klassifikation, Niere

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD(E) 4	
Subjektiv						
1.	Symptome			Müdigkeit, Kopfschmerzen	Verwirrtheit, Oligurie, Ödeme	
Objektiv						
1.	Blutdruck		Systolisch ≤ 20 über Norm, diastolisch ≤ 10 über Norm	Systolisch > 20 über Norm, diastolisch > 10 über Norm	Maligne Hypertonie	
2.	Hämaturie	Mikrohämaturie	Wiederholt Makrohämaturie	Dauerhaft Makrohämaturie	Unbeeinflussbare Makrohämaturie	
3.	Ödeme	Keine oder vorübergehend	Fußödeme 2 + bis 3 +	Fuß- und Beinödeme	Urämisches Koma, Anasarka	
4.	Spezifisches Gewicht		Abnahme spezifisches Uringewicht			
Management						
1.	Blutdruck bzw. Niereninsuffizienz	Diät	Antihypertensiva	Dialyse, einseitige Nephrektomie	Dauerhaft Dialyse oder Nierentransplantation	
2.	Hämaturie	Eisentherapie	Gelegentlich Transfusion oder eine Kauterisierung	Dauerhafte Transfusion oder Koagulierung	Chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Proteinurie	< 3 mg/l	3 mg/l bis 10 mg/l	> 10 mg/l	Nephrotisches Syndrom	Ja/Nein, Datum:
2.	Kreatininclearance	5–10 % Abfall	< 10–30 % Abfall	> 30–60 % Abfall	> 60 % Abfall	Ja/Nein, Datum:
3.	Kreatinin	1,25- bis 2,5fach über Normalwert	> 2,5- bis 5fach über Normalwert	> 5- bis 10fach über Normalwert	> 10fach über Normalwert	Ja/Nein, Datum:
4.	B2 Mikroglobulin			> 2- bis 4fach über Normalwert	> 4fach über Normalwert	Ja/Nein, Datum:
5.	Glomeruläre Filtrationsrate	Quantifizierung der Filtrationsrate				Ja/Nein, Datum:
6.	Nierenszintigraphie	Nierengröße und Radioisotopenclearance				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.30 LENT-SOMA-Klassifikation, Harnleiter (Ureter)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Obstruktion	Stenose ohne Hydronephrose	Stenose mit Hydronephrose	Einseitige Obstruktion	Beidseitige Obstruktion	
2.	Nierenfunktion	1 + Proteinurie	2 + Proteinurie	4 + Proteinurie		
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Obstruktion			Einseitiger Stent oder Nephrostomie	Beidseitige Nephrostomie oder Verlegung der Ureteren	
Analyse						
1.	i.v.-Pyelogramm	Beurteilung der Intaktheit des Ureters				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.31 LENT-SOMA-Klassifikation, Blase und Harnröhre (Urethra)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Dysurie	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Häufigkeit	Intervalle von 3–4 h	Intervalle von 2–3 h	Intervalle von 1–2 h	Stündlich	
3.	Hämaturie	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft mit Koageln	Unbeeinflussbar	
4.	Inkontinenz	< wöchentliche Episoden	< tägliche Episoden	≥ 2 Einlagen pro Tag	Unbeeinflussbar	
5.	Harnstrahlverminderung	Gelegentlich Abschwächung	Zeitweilig Abschwächung	Dauerhafte aber unvollständige Obstruktion	Vollständige Obstruktion	
Objektiv						
1.	Hämaturie	Mikrohämaturie, normales Hämoglobin (Hb)	Wiederholt Makrohämaturie < 10% Hämoglobinabfall	Dauerhaft Makrohämaturie, 10–20% Hämoglobinabfall	Unbeeinflussbar Makrohämaturie > 20% Hämoglobinabfall	
2.	Endoskopie	Fleckförmige Atrophie oder Teleangiektasie ohne Blutung	Flächige Atrophie oder Teleangiektasie mit starker Blutung	Ulzerationen bis in die Muskulatur reichend	Perforation, Fistelbildung	
3.	Maximalvolumen	> 300–400 cc	> 200–300 cc	> 100–200 cc	< 100 cc	
4.	Residualvolumen	25 cc	> 25–100 cc	> 100 cc		

Tab. 14.31 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Dysurie	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Frequenz	Alkalisierung	Gelegentlich Spasmolytika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Zystektomie	
3.	Hämaturie, Teleangiektasie	Eisentherapie	Gelegentlich Transfusion oder einzelne Kauterisierung	Häufige Transfusion oder Koagulation	Chirurgische Therapie	
4.	Inkontinenz	Gelegentlich Einlagen	Zeitweilig Einlagen	Regelmäßig Einlagen oder Selbstkatheterisierung	Dauerkatheter	
5.	Harnstrahlabschwächung		< 1-mal tägliche Selbstkatheterisierung	Dilatation, > 1-mal täglich Selbstkatheterisierung	Dauerkatheter, chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Zystoskopie	Beurteilung der Schleimhautoberfläche				Ja/Nein, Datum:
2.	Volumenanalyse	Beurteilung der Blasenkapazität in Millilitern				Ja/Nein, Datum:
3.	Röntgenkontrastuntersuchung	Beurteilung von Geschwüren, Kapazität und Kontraktilität				Ja/Nein, Datum:
4.	Ultraschall	Beurteilung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.32 LENT-SOMA-Klassifikation, Hoden (Testes)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Libido	Gelegentlich vermindert	Zeitweilig vermindert	Dauerhaft vermindert		
Objektiv						
1.	Fertilität			Oligozoospermie	Azoospermie	
2.	Aussehen				Atrophie	
Management						
1.	Fertilität			In-vitro-Fertilisation	Nutzung kryokonservierter Spermien von der Spermabank	
2.	Libido		Testosteron			
Analyse						
1.	FSH, LH	Erhöhtes FSH, normales LH	Erhöhtes FSH, erhöhtes LH			Ja/Nein, Datum:
2.	Testosteron				Vermindert	Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.33 LENT-SOMA-Klassifikation, Sexuelle Fehlfunktion beim Mann

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Erektile Funktion für vaginale Penetration	Gelegentlich Insuffizienz	Insuffizienz	Nicht ausreichend	Impotent	
2.	Fehlender Samenfluss	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
3.	Libido	Gelegentlich	Zeitweilig	Selten	Nie	
4.	Befriedigung	Gelegentlich	Zeitweilig	Selten	Nie	
Objektiv						
1.	Kohabitationsfrequenz		Vermindert im Vergleich zur Ausgangslage	Vergleich zur Ausgangslage	Nie	
2.	Orgasmus	Gelegentlich	Zeitweilig	Selten	Nie	
Management						
1.	Impotenz		Medikamentöse Therapie	Operative Therapie		
Analyse						
1.	Psychosozial	Evaluierung der Lebensqualität und sexuellen Zufriedenheit				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.34 LENT-SOMA-Klassifikation, Vulva

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Trockenheit	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft		
2.	Juckreiz	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
3.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Pigmentveränderungen	Fleckförmig	Konfluierend			
2.	Haarausfall	Teilweise	Vollständig			
3.	Atrophie	Fleckförmig	Konfluierend			
4.	Aussehen	Teleangiektasie ohne Blutung	Teleangiektasie mit starker Blutung			
5.	Ulzeration, Nekrose	Oberflächlich ≤ 1 cm^2	Oberflächlich > 1 cm^2	Tief	Fisteln	
6.	Fibrose			Teilweise	Vollständig	
7.	Ödem			Teilweise	Vollständig	
8.	Stenose des Introitus			Teilweise	Vollständig	
9.	Seröse Transudationen	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	

Tab. 14.34 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Juckreiz, Atrophie	Gelegentlich Hormoncreme	Zeitweilig Hormoncreme	Regelmäßig Hormoncreme		
2.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
3.	Ulzeration	Konservative	Wundpflege	Debridement	Plastische Deckung	
4.	Stenose des Introitus	Gelegentlich Dilatation	Wiederholte Dilatation	Dilatation	Chirurgischer Eingriff	
Analyse						
1.	Farbfotografie	Feststellung von Veränderungen der Haut, Schleimhaut und Teleangiektasie				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.35 LENT-SOMA-Klassifikation, Scheide (Vagina)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Dyspareunie	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Trockenheit	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
3.	Blutung	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
4.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
Objektiv						
1.	Stenose, Verkürzung	> 2/3 der normalen Länge	1/3 bis 2/3 der normalen Länge	< 1/3 der normalen Länge	vollkommener Verschluss	
2.	Trockenheit	Asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion		
3.	Ulzeration, Nekrose	Oberflächlich ≤ 1 cm^2	Oberflächlich > 1 cm^2	Tiefe Ulzeration	Fistel	
4.	Atrophie	Fleckförmig	Nicht konfluierend	Konfluierend	Diffus	
5.	Aussehen	Teleangiektasie ohne Blutung	Teleangiektasie mit starker Blutung			
6.	Synechien		Teilweise	Vollständig		
7.	Blutung		Bei Kontakt	Zeitweilig	Dauerhaft	
Management						
1.	Dyspareunie, Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Atrophie	Gelegentlich Hormoncreme	Zeitweilig Hormoncreme	Regelmäßig Hormoncreme		
3.	Blutung	Eisentherapie	Gelegentlich Transfusion	Häufige Transfusion	Chirurgische Therapie	

Tab. 14.35 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
4.	Stenose	Gelegentlich Dilatation	Wiederholte Dilatation	Dauerhafte Dilatation	Chirurgische Rekonstruktion	
5.	Trockenheit	Hormonsubstitution	Künstliche Befeuchtung			
6.	Ulzeration	Konservative Behandlung	Nekroseabtragung	hyperbarer Sauerstoff (HBO_2)	Plastische Deckung, chirurgische Rekonstruktion	
Analyse						
1.	Magnetresonanztomographie	Feststellung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:
2.	Ultraschall	Feststellung von Wanddicke, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:
3.	Narkoseuntersuchung Zytologie bzw. Histologie	Feststellung von Wanddicke und Länge und Schleimhautoberfläche				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.36 LENT-SOMA-Klassifikation, Gebärmutter (Corpus und Cervix uteri)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Amenorrhö	Asymptomatisch	Symptomatisch		Unfruchtbarkeit	
2.	Dysmenorrhö	Asymptomatisch	Symptomatisch			
3.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
4.	Blutung	Gelegentlich, normales Hb	Zeitweilig, < 10 % Hb-Abfall	Dauerhaft, 10–20 % Hb-Abfall	Unbeeinflussbar, > 20 % Hb-Abfall	
Objektiv						
1.	Pyometra	Asymptomatisch	Symptomatisch			
2.	Hämatometra	Asymptomatisch	Symptomatisch			
3.	Nekrose	Asymptomatisch	Symptomatisch			
4.	Ulzeration	Oberflächlich < 1 cm^2	Oberflächlich > 1 cm^2	Tiefes Ulkus	Fistel	
5.	Keine Gebärfähigkeit (“incompetent”)				Unfruchtbarkeit	
6.	Stenose des Ostium uteri	Asymptomatisch	Symptomatisch			
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Amenorrhö bzw. Dysmenorrhö, Hämatometra	Gelegentlich Hormonsubstitution	Zeitweilig Hormonsubstitution	Dauerhaft Hormonsubstitution		
3.	Pyometra		Abrasio, Antibiotika			

Tab. 14.36 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
4.	Nekrose		Debridement	fraktionierte Abrasio	Hysterektomie	
5.	Blutungen	Eisentherapie	Gelegentlich Transfusionen	Häufige Transfusionen	Chirurgische Therapie	
6.	Stenose des Ostium uteri			Fraktionierte Abrasio	Hysterektomie	
7.	Ulzerationen	Konservative Behandlung	Antibiotika	Abtragung der Nekrosen, chirurgische Therapie	Hysterektomie	
8.	Keine Gebärfähigkeit ("incompetent")				Geburtshilfemaßnahmen	
Analyse						
1.	Magnetresonanztomographie	Beurteilung von Wanddicke, parametranen Infiltrationen, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:
2.	Ultraschall	Beurteilung von Wanddicke, parametranen Infiltrationen, Höhlen- und Fistelbildung				Ja/Nein, Datum:
3.	Narkoseuntersuchung Zytologie bzw. Biopsie	Beurteilung von Schleimhautoberfläche und Ulkusbildung				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.37 LENT-SOMA-Klassifikation, Ovarien, Fortpflanzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Hitzewellen	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft		
2.	Dysmenorrhö	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft		
3.	Menstruation		Oligomenorrhö	Amenorrhö		
Objektiv						
1.	Ovulation			Anovulation bei prämenopausalen Frauen		
2.	Unerwünschte Unfruchtbarkeit			Unfruchtbarkeit		
3.	Osteoporose			Radiologischer Nachweis	Fraktur	
Management						
1.	Dysmenorrhö, Hitzewellen		Hormonsubstitution			
2.	Menstruation		Hormonersatz			
3.	Osteoporose		Hormone, Kalziumzusatz			
Analyse						
1.	FSH, LH, Östradiol	Untersuchung der Hormonproduktion				Ja/Nein, Datum:
2.	Knochendichtemessung	Quantifizierung der Knochendichte				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.38 LENT-SOMA-Klassifikation, Sexuelle Fehlfunktion bei der Frau

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Dyspareunie	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
2.	Trockenheit	Gelegentlich	Zeitweilig auftretend	Dauerhaft	Unbeeinflussbar	
3.	Libido	Gelegentlich	Zeitweilig	Selten	Nie	
4.	Befriedigung	Gelegentlich	Zeitweilig	Selten	Nie	
Objektiv						
1.	Vaginale Stenose bzw. Länge	> 2/3 der normalen Länge	1/3 bis 2/3 der normalen Länge	< 1/3 der normalen Länge	vollkommener Verschluss	
2.	Verklebungen			Teilweise	Vollständig	
3.	Häufigkeit		Vermindert im Vergleich zur Ausgangslage	Selten im Vergleich zur Ausgangslage	Nie	
4.	Orgasmus	Gelegentlich	Zeitweilig	Selten	Nie	
Management						
1.	Trockenheit	Hormonsubstitution	Künstliche Befeuchtung			
2.	Stenosen bzw. Verklebungen	Gelegentlich Dilatation	Wiederholte Dilatation	Dauerhafte Dilatation	Chirurgische Rekonstruktion	
3.	Dyspareunie	Gelegentlich Hormoncreme	Zeitweilig Hormoncreme	Dauerhaft Hormoncreme		
Analyse						
1.	Psychosozial	Evaluierung von Lebensqualität und sexueller Befriedigung				Ja/Nein, Datum:
2.	Ausmessung der Vagina	Feststellung des Ausmaßes einer vaginalen Stenose				Ja/Nein, Datum:

14

Tab. 14.39 LENT-SOMA-Klassifikation, Muskulatur, Weichteilgewebe

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Funktion	Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten	Beeinträchtigung der Arbeitstätigkeit	Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	Vollständiger Funktionsverlust	
Objektiv						
1.	Ödem	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Totale Fehlfunktion	
2.	Mobilität und Extremitätenfunktion	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Keine Mobilität, völlige Gelenksteifheit	
3.	Fibrose	Erkennbar	≤ 20 % des Muskels	> 20–50 % des Muskels	> 50 % des Muskels	
4.	Atrophie	< 10 %	> 10–20 %	> 20–50 %	> 50 %	
5.	Kontraktur		≤ 10 % Längenmaß	> 10–30 % Längenmaß	> 30 % Längenmaß	

Tab. 14.39 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Ödem		Stützstrümpfe bzw. Stützverband	Medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
3.	Mobilität und Extremitätenfunktion	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	Dauerhaft Physiotherapie oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
4.	Fibrose	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie		Chirurgische Therapie	
5.	Atrophie		Zeitweilig Physiotherapie		Chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Magnetresonanztomographie	Entwicklung eines wissenschaftlichen Untersuchungsprotokolls empfohlen				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.40 LENT-SOMA-Klassifikation, periphere Nerven

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Kraft		Feststellbare Schwäche	Dauerhafte Schwäche	Lähmung, Querschnitt	
3.	Sensorisch	Gelegentlich Parästhesien und Hyperästhesien	Zeitweilig auftretende Parästhesien	Dauerhaft Parästhesien	Paralyse	
4.	Motorische Lähmungen	Gelegentlich	< 50 % geminderte Kraft	> 50 % geminderte Kraft	Paralyse	
Objektiv						
1.	Motorische Fehlfunktion	< 20 % Verlust	20–30 % Verlust	> 30–50 % Verlust	> 50 % Verlust	
2.	Sensorische Fehlfunktion	Parästhesien	Vibrationsempfinden vermindert			
3.	Reflexe	Abgeschwächte tiefe Sehnenreflexe	Fehlende tiefe Sehnenreflexe	Verminderte Schmerzreflexe auf Nadelstiche	Vollständige Anästhesie	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Motorische Fehlfunktion			Physikalische oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	

Tab. 14.40 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
3.	Sensorische Fehlfunktion			Physikalische oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
4.	Sensorisch				Neurochirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Magnetresonanz-tomographie	Beurteilung von begleitenden Muskelatrophien, Veränderungen der Signalintensität des Nervengewebes				Ja/Nein, Datum:
2.	Nervenleitge-schwindigkeit	Beurteilung der Übertragungsgeschwindigkeit für elektrische Impulse oder deren Ein-schränkung				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.41 LENT-SOMA-Klassifikation, wachsender Knochen

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Abnormales Gang-bild	Geringfügig	Erkennbares Hinken	Ausgeprägtes Hinken	Unfähig zu gehen	
3.	Verunstaltung	Geringfügige Än-derung, kosmetisch nicht auffallend	Geringe kosmeti-sche Entstellung	Mäßige kosmeti-sche Entstellung	Ausgeprägte kosme-tische Verunstaltung	
Objektiv						
1.	Extremitäten	Leichte Verkrüm-mung oder Längen-diskrepanz < 2 cm	Mäßige Verkrüm-mung oder Längen-diskrepanz 2–5 cm	Ausgeprägte Ver-krümmung oder Längendiskrepanz > 5 cm	Epiphysiodese, aus-geprägte funktionelle Deformierung	
2.	Wirbelsäule, Sitz- und Standgröße	Leichte Fehlpropor-tionen	Mäßige Fehlpropor-tionen	Ausgeprägte Fehl-proportionen		
3.	Skoliose	< 5°	5°–10°	> 10°–20°	> 20°, kardiopulmo-nale Funktion beein-trächtigend	
4.	Kyphose bzw. Lordose	Leichte radiol. Ver-änderung	Mäßige Akzentu-ierung	Ausgeprägte Akzentuierung		
5.	Femurköpfe	Leichte Valgus- bzw. Varusdeformierung	Mäßige Valgus- bzw. Varusdefor-mierung	Leicht verschobene Epiphyse des Hüft-kopfes, verbreiterte Epiphysenfuge	Stark verschobene Epiphyse des Hüft-kopfes > 60°, avasku-läre Nekrose	
6.	Flache Knochen, Gesichtsknochen	Geringfügige Än-derung, kosmetisch nicht auffallend	Geringe kosmeti-sche Entstellung	Mäßige kosmeti-sche Entstellung	Ausgeprägte Hypo-plasie oder funktio-nelle Probleme	
Management						
1.	Extremitäten		Geringe Schuher-höhung	Mäßige Schuher-höhung	Chirurgische Therapie	
2.	Skoliose			Stützmieder	Chirurgische Therapie	
3.	Femurköpfe			Vernagelung	TEP der Hüfte	

Tab. 14.41 Fortsetzung

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
4.	Flache Knochen, Gesichtsknochen				Chirurgische Therapie	
Analyse						
1.	Wachstumsmessung	Keine Wachstumsretardierung	Wachstumsretardierung ≤ 1 Perzentile	Wachstumsretardierung > 1 Perzentile	Wachstumsstillstand	Ja/Nein, Datum:
2.	Konventionelle Röntgenuntersuchung, Computertomographie	Feststellung der Knochenintegrität				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.42 LENT-SOMA-Klassifikation, reifer Knochen (Unterkiefer ausgeschlossen)

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend	
2.	Funktion	Beeinträchtigung bei Sport und Freizeit	Beeinträchtigung bei Arbeit bzw. Beruf	Beeinträchtigung bei Alltagstätigkeit	Völliger Funktionsverlust	
3.	Gelenkbeweglichkeit	Steifheit bei Sport und Freizeit	Steifheit bei Arbeit bzw. Beruf	Steifheit bei Alltagstätigkeit	Völlige Fixation, Nekrose	
Objektiv						
1.	Fraktur			Partielle Verdickung	Vollständige Verdickung	
2.	Schleimhaut, Weichteile			Sequesterbildung		
3.	Haut über Knochen	Erythem	Ulkus	Höhlenbildung	Fistelbildung	
4.	Gelenkbeweglichkeit	< 10 % Einschränkung	> 10–30 % Einschränkung	> 30–80 % Einschränkung	> 80 % Einschränkung	
Management						
1.	Schmerzen	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie	
2.	Funktion	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	Dauerhaft Physiotherapie oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie	
3.	Gelenkbeweglichkeit	Gelegentlich Physiotherapie	Intensive Physiotherapie	Korrigierende Chirurgie		
Analyse						
1.	Bildgebung: Dichte	Beurteilung von Osteosklerose und Osteoporose				Ja/Nein, Datum:
2.	Röntgenaufnahme	Beurteilung von Knochen- und Gelenkintegrität einschließlich glatter Frakturen und verschobener Frakturen				Ja/Nein, Datum:
3.	Arthrographie	Beurteilung der Gelenkintegrität				Ja/Nein, Datum:
4.	Arthroskopie	Evaluation von Gelenkabnormitäten				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.43 LENT-SOMA-Klassifikation, Knochenmark

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Symptome der Anämie		Müdigkeit	Erschöpfung		
2.	Symptome der Leukopenie			Fieber		
3.	Symptome der Thrombozytopenie			Leichte Entstehbarkeit von blauen Flecken	Spontane Blutung	
Objektiv						
1.	Anämie		Niedriges Hb < 10, Hkt < 30	Blässe	Tachypnoe	
2.	Leukopenie		Niedrige Leukozyten < 2000	Infektion	Sepsis	
3.	Thrombozytopenie	Abnormales Aspirat bzw. Biopsie	Thrombozyten > 20 K–100 K	Thrombozyten > 5 K–20 K, Petechien	Thrombozyten < 5 K, Blutung	
Management						
1.	Anämie			Gelegentlich Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	Regelmäßig Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	
2.	Leukopenie			Antibiotika bzw. Zytokine		
3.	Thrombozytopenie			Thrombozyten- bzw. Erythrozytenkonzentrate	Knochenmarktransplantation	
Analyse						
1.	Analytisch	Beurteilung der Knochenmarksreserve mit: üblichen hämatopoetischen Progenitorzellanalysen (CFU-GM, BFU-R, CFU-GEMM, CFU-blast. etc.),				Ja/Nein, Datum:
		Stromazellassays (CRU-F, Unterstützung von langfristigen Knochenmarkskulturen),				Ja/Nein, Datum:
		Wachstumsfaktorproduktion oder				Ja/Nein, Datum:
		einfachen Stammzellsssays (HPP-CRL, CFU-Dexter, LTC-IC, Analyse somatischer Mutationen bzw. DWA Analyse).				Ja/Nein, Datum:
2.	Chimärismus bzw. Klonalität	Für die Vorbereitung von Knochmarkstransplantationen: Studien der gemischten Donor-Empfänger-Verträglichkeit, Studien der Klonalität (Donor versus Empfänger). Zukünftige Betrachtung: Stimulation mit Wachstumsfaktoren, um die Stammzellreserve zu überprüfen				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.44 LENT-SOMA-Klassifikation, Haut und subkutanes Gewebe

		GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	
Subjektiv						
1.	Schuppung, Rauheit	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Ständige Aufmerksamkeit nötig		
2.	Gefühlsstörung	Hypersensibilität bzw. Juckreiz	Zeitweilig Schmerzen	Dauerhaft Schmerzen	Behindernde Fehlfunktion	
Objektiv						
1.	Ödem	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktionsausfall	
2.	Alopezie (Kopfhaare)	Ausdünnend	Fleckig, dauerhaft	Vollständig, dauerhaft		
3.	Änderung der Pigmentierung	Vorübergehend, geringfügig	Dauerhaft, deutlich			
4.	Ulkus bzw. Nekrose	Nur epidermal	Dermal	Subkutan	freiliegender Knochen	
5.	Teleangiektasie	Gering	Mäßig < 50 %	Massiv > 50 %		
6.	Fibrose bzw. Narbe	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktionsausfall	
7.	Atrophie bzw. Kontraktion (Einsenkung, Vertiefung)	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch bzw. < 10 %	Sekundäre Fehlfunktion bzw. 10–30 %	Völliger Funktionsausfall bzw. > 30 %	
Management						
1.	Trockenheit			Medikamentöse Therapie		
2.	Gefühlsstörung		Zeitweilig Medikamente	Dauernd Medikamente		
3.	Ulkus			Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Amputation	
4.	Ödem			Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Amputation	
5.	Fibrose bzw. Narbe			Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Amputation	
Analyse						
1.	Farbfotos	Beurteilung von Veränderungen im Aussehen				Ja/Nein, Datum:

Tab. 14.45 Übersicht über verschiedene Dokumentationsformate für Nebenwirkungen in der (Radio-)Onkologie

	Akute Nebenwirkungen (bis zum 30. Tag nach Therapie)	Subakute Nebenwirkungen (bis zum 90. Tag nach Therapie)	Chronische Folgezustände (ab dem 91. Tag nach Therapie)
Historisches (erstes) Dokumentationsformat	WHO	WHO	–
Chirurgische Therapie	ADT (I): Begriffe und Definitionen ohne Angabe von Schweregraden	ADT (II): Begriffe und Definitionen ohne Angabe von Schweregraden	ADT (II): s. subakute Nebenwirkungen (LENT-SOMA)
Chemotherapie	(WHO) CTC original/CTC modifiziert	(WHO) CTC original/CTC modifiziert	– (LENT-SOMA)
Radiotherapie	RTOG oder CTC modifiziert	RTOG oder CTC modifiziert	RTOG-EORTC oder LENT-SOMA
Kombinierte Radio-Chemo-Therapie	(RTOG plus WHO/CTC original) CTC modifiziert nach AIO/ARO/CAO CTCAE (Version 3.0)	(RTOG plus WHO/CTC original) CTC modifiziert CTCAE (Version 3.0)	RTOG-EORTC oder LENT-SOMA
Spezielle klinische Phase-I- bis -III-Studien	CTC modifiziert nach AIO/ARO/CAO CTCAE (Version 3.0). Spezielle Dokumentation, z. B. ANE-Syndrom, Nausea, Emesis, Schmerz etc.	CTC modifiziert nach AIO/ARO/CAO CTCAE (Version 3.0). Spezielle Dokumentation, z. B. ANE-Syndrom, Nausea, Emesis, Schmerz etc.	(LENT-SOMA)

Tab. 14.46 Beurteilung des Kausalzusammenhangs von Nebenwirkungen und Therapie. (Nach WHO, deutsche Übersetzung)

Code	Kategorie	Definition
1	Sicher	Ein klinisches Ereignis, inkl. Laborwertabweichung, das in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, und das weder durch die zugrundeliegende(n) Erkrankung(en) noch durch andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Die Reaktion beim Absetzen des Medikaments (»Auslassversuch«) sollte klinisch ebenfalls plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein; ggf. ist ein erneuter hinreichender Expositionsversuch zu unternehmen
2	Wahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, inkl. Laborwertabweichung, das in einem zeitlich angemessenen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, und das wahrscheinlich nicht durch die zugrundeliegende(n) Erkrankung(en), andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Die Reaktion beim Absetzen des Medikaments (»Auslassversuch«) ist klinisch angemessen. Informationen über einen erneuten Expositionsversuch sind nicht notwendig, um dieser Definition zu genügen
3	Möglich	Ein klinisches Ereignis, inkl. Laborwertabweichung, das in einem zeitlich angemessenen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, das aber auch durch die zugrundeliegende(n) Erkrankung(en), andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Weitere Informationen zur Reaktion auf das Absetzen des Medikaments (»Auslassversuch«) fehlen oder sind unklar
4	Unwahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, inkl. Laborwertabweichung, das in einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung des Medikaments steht, das aber einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich macht, und bei dem andere Medikamente oder chemische Substanzen oder die zugrundeliegende(n) Erkrankung(en) auch plausible Erklärungen für das Ereignis bieten
5	Ungeklärt	Ein klinisches Ereignis, inkl. Laborwertabweichung, über das als ungünstige Reaktion berichtet wird, bei dem aber noch mehr Daten erforderlich sein müssen, um eine geeignete Beurteilung abzugeben oder bei der die zusätzlichen Daten gerade noch geprüft werden
6	nichterklärbar – nichtklassifizierbar	Ein Bericht, der eine ungünstige Reaktion unterstellt, über den aber kein Urteil abgegeben werden kann, da die Informationen unzureichend oder widersprüchlich sind, und der nicht unterstützt oder bestätigt werden kann

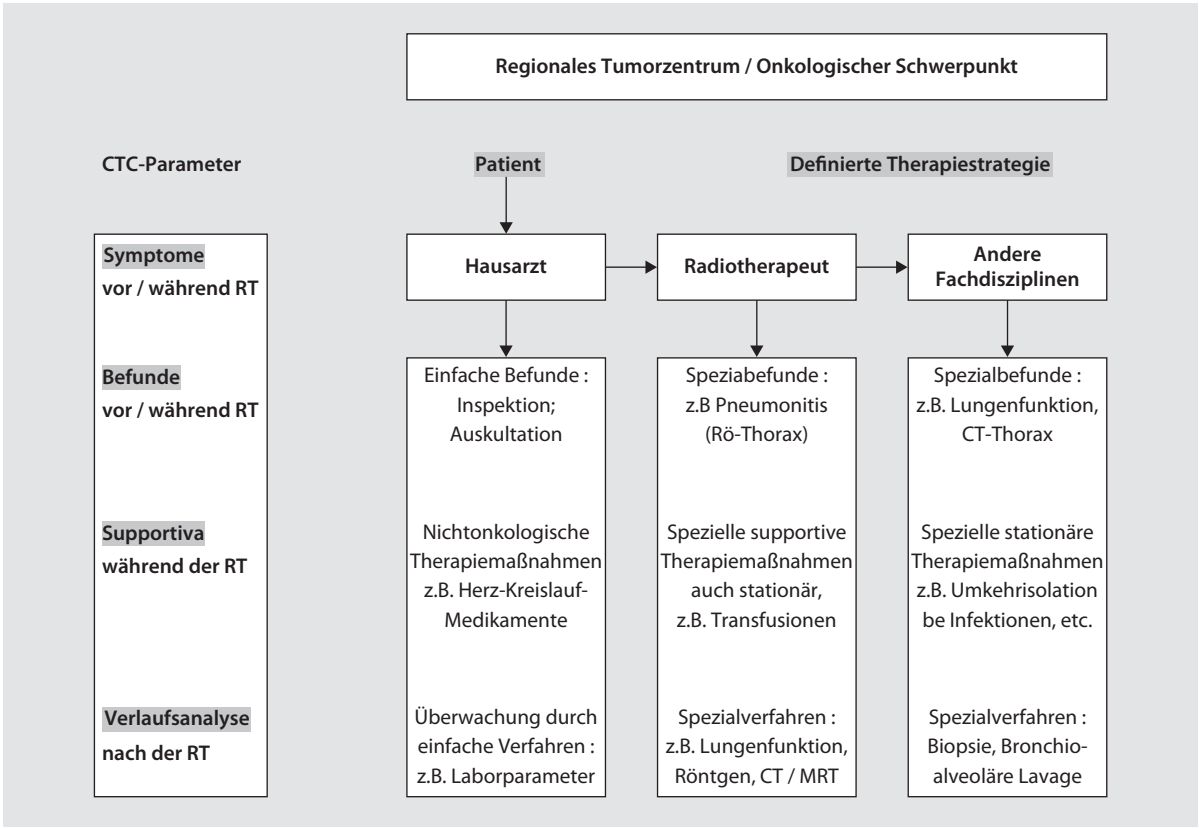


Abb. 14.6 Interdisziplinäre Behandlung von Nebenwirkungen in der Tumortherapie

überleben. LENT-SOMA bietet sich als interdisziplinär und international ausgerichtete Klassifikation für die Evaluation onkologischer Therapien an, bei denen die Reduktion langfristiger Therapiefolgen und Verbesserung der Lebensqualität entscheidend ist. Dies trifft auch bei den Studien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe zu (DHSG 2003), die das LENT-SOMA-Konzept derzeit prospektiv in ihren HD1015-Studien evaluiert, und zwar in Bezug auf Kardiotoxizität (Tab. 14.5), Pulmotoxizität (Tab. 14.6) und Fertilitätsstörungen parallel zur Erfassung der allgemeinen Lebenssituation und Lebensqualität (Aaronson 1993).

14.7 Zusammenfassung

Insgesamt ist es wichtig, sämtliche therapie-, krankheits- und tumorbedingten Effekte im Verlauf klinisch genau zu beobachten und möglichst sicher voneinander abzugrenzen.

Therapiebedingte Nebenwirkungen, die im Rahmen von interdisziplinären Therapiekonzepten auftreten, sind gemeinsam von allen beteiligten Disziplinen zu verantworten und von allen Ebenen sachgerecht zu betreuen. Dies gilt nicht nur für die akuten Nebenwirkungen (Abb. 14.6), sondern auch für die chronischen Therapiefolgen (Abb. 14.7). Dabei sollte ohne gegenseitige Vorhaltungen immer versucht werden, den genauen Zusammenhang zu erklären. Der kausale Zusammenhang zwischen dem einzelnen klinisch beobachteten Effekt und der durchgeführten Therapie kann – wie oben ausgeführt – nach den WHO-Kriterien klassifiziert werden, was allerdings nicht immer zu einer hinreichenden Lösung beiträgt. Im Zweifelsfall sollten in klinischen Studien spezielle Meldebögen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse bzw. Arzneimittelwirkungen nach Chemotherapie bzw. Radiotherapie eingesetzt werden, um systematisch weitere Erkenntnisse für künftige Therapiebedingungen zu gewinnen. Die exakte Anamnese, gute klinische Beobachtung und eine spezielle Aufmerksamkeit zur Wahrnehmung von Nebenwirkungen bleibt neben der exakten Dokumentation und kontinuierlichen Analyse eine interdisziplinäre Aufgabe für alle onkologischen Disziplinen und ist ein wichtiger Teilbereich im Qualitätsmanagement in der Radioonkologie (spezielles Risk- und Fehlermanagement).

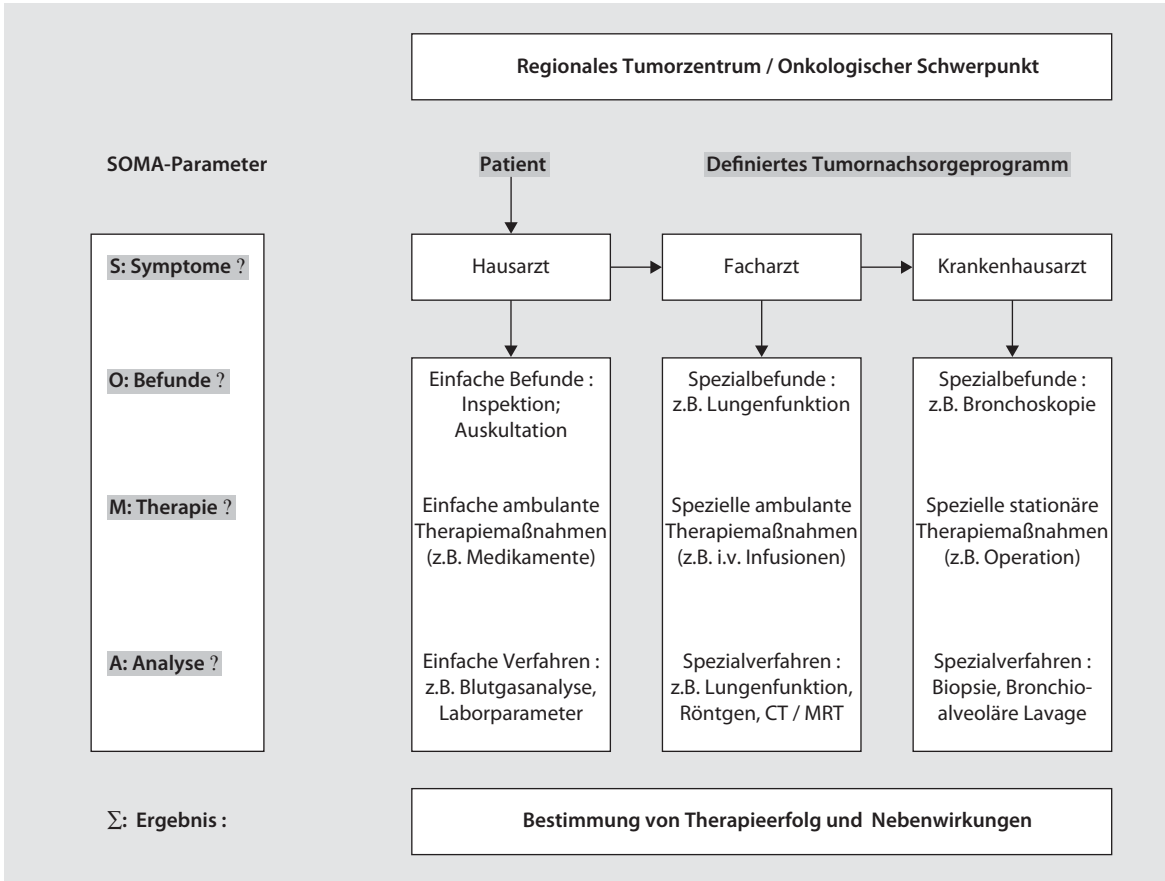


Abb. 14.7 LENT-SOMA-Konzept in der interdisziplinären Tumornachsorge

Literatur

Aaronson NK et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ C30: A quality-of-life" instrument for use in international clinical trials in oncology. J NCI 85:365375

Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) (1993) Praktische Informationen zur Studienplanung und Durchführung (AUO-Richtlinien). Urologe (Suppl. 1):136

Berdel WE, Becher R, Edler L et al., Phase I/II-Studiengruppe der AIO (1994) Standard Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures) der Phase I/II-Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft. Onkologie 17:311338

Commission for the European Communities (1990) Note for guidance Good clinical practice for trials on medical products in the European Community. Az. III/3976/88 vom 11.7.1990

Cooper JS et al. (1989) Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:449456

CTCAE-Criteria (Version 3.0)

Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (2003) HD13-, HD14- und HD15-Studienprotokolle zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms. Medizinische Klinik I, Köln

Dische S et al. (1989a) The recording of morbidity related to radiotherapy. Radiother Oncol 16:103108

Dische S, Vaeth JM, Meyer JL (1989b) Conference summary. Radiation tolerance of normal tissues. Front Radiat Ther Oncol 23:419427

Dudeck J et al. (eds) (1998) Basisdokumentation für Tumorkranke, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Emami B et al. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:109122

Fajardo L-G (1997) Morphology of radiation effects on normal tissues (chapter 4). In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp.143154

Gutjahr P (1993) Sekundärmalignome nach Krebserkrankungen bei Kindern. Dt Ärzteblatt 90:A–15931604

Gutjahr P (1999) Krebs bei Kindern und Jugendlichen, 4. Aufl. Deutscher Ärzte Verlag, Köln

Herrmann T, Knorr A, Dörner K (1987) Die RTOG/EORTC Klassifizierungskriterien für frühe und späte Strahlenreaktionen. Radiobiol Radiother 28:519528

Hermann T (1999) Nachsorge von Strahlentherapiepatienten. Strahlenther Onkol 175:8892

LENT-SOMA (1995a) LENT-SOMA scales for all anatomical sites. Radiother Oncol 35:1760

LENT-SOMA (1995b) LENT-SOMA scales for all anatomical sites. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:10491091

Miller AB et al. (1981) Reporting results of cancer treatment. Cancer 47:207214

National Cancer Institute (NCI) (1988) Common Toxicity Criteria, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland (USA)
National Cancer Institute (NCI) (1993) Investigator's Handbook. A manual for participants in clinical trials of investigational agents. Cancer therapy evaluation program, Division of Cancer Treatment. National Cancer Institute, Bethesda, Maryland (USA)
Pavy J et al. (1995) Late effects toxicity scoring: SOMA scale. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:10431047
Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J (1994) Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:4152
Perez CA, Brady LW (1993a) Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG). In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, pp.5153
Perez CA, Brady LW (1993b) Late Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG/EORTC). In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, pp.5355
Rubin P et al. (1995) Overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 31:10411042
Rubin P, Constine LS, Van Ess J (1988) Late effects of toxicity scoring. Nat Cancer Inst Monogr 6:918
Seegenschmiedt MH, Sauer R (1993) Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. Strahlenther Onkol 169:8395
Seegenschmiedt MH et al. (1996) Leitlinien zur Dokumentation von Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Strahlenther Onkol; 172:A 912
Seegenschmiedt MH (Hrsg) (1998) Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Seegenschmiedt MH et al. (1999) Common Toxicity Criteria: Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. Dtsch Ärzteblatt 96:A 489495
Seegenschmiedt MH et al. (2000) LENT-SOMA-Kriterien. Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie. Dtsch Ärzteblatt 97:A 23952401
World Health Organisation, WHO (1979) WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organisation Offset Publication No. 48, Genf

Biometrie

L.R. Pilz, U. Abel, M. Pritsch

15.1 Fragestellungen und Studientypen – 354
15.1.1 Phase I – 354
15.1.2 Phase II – 354
15.1.3 Phase III – 354
15.1.4 Phase IV – 355

15.2 Aspekte der Planung und Auswertung von Therapiestudien – 355
15.2.1 Protokoll – 355
15.2.2 Spezialfall Onkologie – 356
15.2.3 Zielgrößen und ihre Probleme – 356
15.2.4 Randomisation und Verblindung – 359
15.2.5 Fallzahlen – 360
15.2.6 Die Bedeutung des Intention-to-treat-Prinzips – 361
15.2.7 Untergruppenanalysen – 361
15.2.8 Zwischenauswertungen – 362
15.2.9 Adjustierung des Gesamteffekts mittels multivariabler Verfahren – 363

15.3 Aussagekraft und Glaubwürdigkeit publizierter Studien – 363
15.3.1 Beurteilungskriterien – 364
15.3.2 Verzerrungsquellen – 364
15.3.3 Metaanalysen – 365
15.3.4 Verzerrungen bei Metaanalysen – 366

15.4 Schlussbemerkung – 366

Literatur – 367

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_15, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Dieses Kapitel hat nicht zum Ziel, eine erste oder gar umfassende Einführung in die Statistik zu bieten. Mathematisch-statistische Verfahren sind nur ein Aspekt, und keineswegs der bedeutendste, in der Methodik klinischer Studien.

Es geht vielmehr darum, dem Leser konkrete Ratschläge und Hilfestellungen für die Erstellung von Studienprotokollen zu geben, ihn – anhand von Beispielen – mit häufigen Fehlern und Fallen bei der Planung, Durchführung und Auswertung von Studien vertraut zu machen und ihm ein argumentatives Rüstzeug für die Interpretation und Beurteilung von Studienergebnissen an die Hand zu geben.

15.1 Fragestellungen und Studientypen

Klinische Studien sind strukturierte Erfahrung. In ihnen geht es darum, unter transparenten, vorher festgelegten, überprüfbaren Bedingungen Informationen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien zu gewinnen (DeMets 2012).

Die Bewertung medikamentöser Therapien ebenso wie neuer strahlentherapeutischer Verfahren vollzieht sich in mehreren Phasen, denen jeweils unterschiedliche Studientypen entsprechen (European Medicines Agency 1998; Chow u. Liu 2004, S. 14ff; CHMP 2006; Tab. 15.1). Diese sollen am Beispiel von Krebstherapien verdeutlicht werden.

15.1.1 Phase I

Diese Phase folgt der Präklinik. In ihr geht es darum, unter kontrollierten Bedingungen erste Erfahrungen mit der Therapie zu sammeln und geeignete Anwendungsmodi, speziell die Dosisfindung, für die weiteren Erforschungen festzulegen. Wesentliche Punkte sind:

- klinische Pharma- und Toxikologie,
- Bestimmung tolerierter Einzeldosen z. B. durch Dosiseskalation, insbesondere Dosisempfehlung für Phase II,
- Metabolismus,
- Durchführbarkeit der Therapie,
- Compliance der Patienten und
- Erhebung pharmakodynamischer Parameter, gegebenenfalls auch eine Kasuistik der therapeutischen Wirkungen (Remissionen)

Das Studienkollektiv umfasst typischerweise 10–50 Patienten. Bei onkologischen Studien handelt es sich wegen der zu erwartenden starken Nebenwirkungen meistens nicht um gesunde freiwillige Probanden sondern »austherapierte« Patienten, die sich oft in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden (Zohar et al. 2008, Iasonos et al. 2008).

15.1.2 Phase II

Hauptziel dieser Phase ist die Abschätzung der Wirksamkeit der Behandlung. In der Onkologie ist das die Messung des antitumoralen Effekts bzw. der Responseraten. Weitere Ziele der Phase II können eine genauere Charakterisierung des pharmakologischen Profils, der Nebenwirkungen und der Dosis-Wirkungsbeziehung sein.

Phase-II-Studien sind oft einarmig, für letztere Fragestellungen kommen jedoch randomisierte Phase-II-Studien zum Einsatz. Das Studienkollektiv, typischerweise 30–80 Patienten, besteht aus einer möglichst homogenen Gruppe von Patienten, definiert durch Ein- und Ausschlusskriterien, mit manifester Erkrankung, nicht selten im fortgeschrittenen Stadium.

Häufig dient die Phase II dazu, aus mehreren zu prüfenden Medikamenten oder Behandlungen eine begründete Auswahl zur weiteren Entwicklung zu treffen. Insofern stellt das Verfahren eine Art Screening vielversprechender Therapieansätze dar, wobei in einarmigen Studien die Remissionsrate mit derjenigen, die für andere Therapien in früheren Studien gefunden wurde, verglichen wird (historischer Vergleich). Bei »targeted« Agenzien wird oft ein randomisierter Zugang gewählt, um einen potentiellen Bias zu reduzieren, da hier oft Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben als primäres Studienziel gewählt wird (Rubenstein et al. 2009). Von diesem Spezialfall abgesehen, ist die Abschätzung der antitumoralen Wirkung für eine nachfolgende Phase III Studie von eminenter Bedeutung, da dort den Patienten vermittelt werden kann, dass es sich um eine vorgeprüfte, effektive Therapie mit schon teilweise beschriebenen Nebenwirkungen handelt. Zur Phase II zählen auch Pilotstudien, in denen bereits etablierte Behandlungen in einer neuen Applikationsform oder in Kombination mit anderen Agenzien auf ihre Aktivität untersucht werden (Green et al. 1997, Seymour et al. 2010).

15.1.3 Phase III

In dieser Phase geht es um das Nutzen-Risiko-Profil der Prüftherapie.

Es handelt sich hier um prospektive vergleichende, meist randomisierte Studien, wobei in mindestens einem Arm eine etablierte bzw. von Gremien empfohlene (Stan-

Tab. 15.1 Phasen der klinischen Therapieprüfung

Phase	Hauptuntersuchungsgegenstände
I	Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Metabolismus, Dosisbestimmung
II	Therapeutische Wirkung (biologische »Aktivität«, z. B. Responserate), Dosis-Wirkungsbeziehung
III	Therapeutischer Nutzen (Wirksamkeit, Nebenwirkungen)
IV	Therapie in der klinischen Routine (nach der Zulassung): z. B. Compliance, seltene Nebenwirkungen, Interaktion mit anderen Faktoren, Erweiterung der Anwendungspopulation

dard-)Therapie verabreicht wird. Randomisierte Phase-III-Studien – sofern möglich, mit Verblindung der Ärzte und/oder der Patienten gegenüber der verabreichten Therapie - sind der Goldstandard für die Wirksamkeitsprüfung und in aller Regel die Voraussetzung für die Zulassung von Medikamenten.

In der Onkologie kommen prinzipiell als Zielgrößen alle Wirksamkeitskriterien in Frage (s. unten). In der Zulassungspraxis hat sich in erster Linie die Überlebensdauer durchgesetzt. Die Patientenzahl, nicht selten mehrere Hundert, richtet sich nach den zu entdeckenden oder – in sog. Äquivalenzstudien – den auszuschließenden Unterschieden in der Wirksamkeit und den vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten (statistisches Testproblem).

Da randomisierte Studien langwierig und teuer sind, wird ihnen mitunter eine sog. Machbarkeitsstudie unter Beibehaltung der Studienziele vorangestellt, in der Patientenaufnahmerate oder Variabilität des Ergebnisses geschätzt, Fragebögen, Interviews oder andere Erhebungs- und Messinstrumente getestet und verbessert und der Ablauf der Studie geklärt werden. Daneben besteht die Möglichkeit integrierte Phase II/III Studien durchzuführen (Wang et al. 2012)

15.1.4 Phase IV

Hierbei handelt es sich um Kohortenstudien mit großer Patientenzahl, die nach der Zulassung von Medikamenten durchgeführt werden. Ziel ist die genauere Erforschung der Therapie in der Applikation, z. B. die Beobachtung seltener Nebenwirkungen, Überwachung der Morbidität und Mortalität, Untersuchung von Interaktionen der Therapie mit anderen Faktoren (Untergruppenanalysen) oder der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Phase III auf anders zusammengesetzte Populationen. Abzugrenzen sind Phase IV Studien von Anwendungsbeobachtungen, die zur Erlangung weiterer Sicherheitsdaten unter praxisnahen Bedingungen gemacht werden.

15.2 Aspekte der Planung und Auswertung von Therapiestudien

15.2.1 Protokoll

Als Leitsatz gilt, dass Studien dann und nur dann gut geplant sind, wenn sie medizinisch relevant, transparent, ethisch vertretbar, aussagefähig und praktikabel sind.

Das Protokoll bildet das Rückgrat einer Studie. In ihm sind alle relevanten Aspekte der Vorbereitung und des Ablaufs der Studie im Voraus genau anzugeben. Dies gilt insbesondere für die folgenden Punkte:

- Zu klärende Fragestellungen einschließlich klinischer und methodischer Problematik,
- Studienziele,
- Form und Ablauf der Studie,
- Auswahl und Aufnahme der Patienten,
- Beschreibung der Therapien, inklusive Behandlungsplan und bekannter Nebenwirkungen,
- Therapiezuweisung (Randomisation),
- Untersuchungen und Datenerhebungen,
- Studienablauf für den einzelnen Patienten,
- Vorgehen bei schwerwiegenden Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen,
- Zielgrößen und Beurteilungskriterien für Wirksamkeit und Sicherheit,
- Statistische Methoden
- Überlegungen zur Fallzahl bzw. Macht der Studie,
- vorzeitiger Studienabbruch,
- Dokumentation und Datenmanagement,
- Qualitätssicherung,
- ethische Belange sowie
- Organisation und vertragliche Regelungen.

Die Anforderungen an die Ausgestaltung von Studienprotokollen sind in den vergangenen Jahren enorm gestiegen. Es gibt inzwischen eine ganze Reihe von Empfehlungen für die Abfassung von Studienplänen, insbesondere ausführliche Guidelines der ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (die auf europäischer Ebene von der EMA (European Medicines Agency) erarbeitet wurden (European Medicines Agency 2013). Die ICH-Guideline E3 spezifiziert die Anforderungen an den Aufbau und Inhalt von Studienberichten (vgl. auch das CONSORT statement, Schulz et al. 2010), die Guideline E6 enthält die Grundsätze der Good Clinical Practice, die Guideline E8 beschreibt allgemein Studientypen von klinischen Studien, E9 befasst sich mit statistischen

Grundsätzen für klinische Studien und E10 gibt Empfehlungen für die Auswahl von Kontrollgruppen. Die Guidelines E2A bis E2F befassen sich mit der Dokumentation von klinischen Daten zur Sicherheit, deren Weiterleitung und Management. Eine internationale Gruppe von Akteuren hat das SPIRIT 2013 Statement (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) herausgegeben, die beim Verfassen von Protokollen von großer Hilfe sein dürften (Chan A-W et al. 2013 BMJ und Ann Intern Med).

15.2.2 Spezialfall Onkologie

Für den Spezialfall der Therapiestudien in der Onkologie hat die Deutsche Krebsgesellschaft ein Musterprotokoll entworfen, das auch für Studien zur Strahlentherapie geeignet ist und zusammen mit einigen weiteren Planungshilfen zur Verfügung gestellt wird. Für international ausgerichtete Studien empfiehlt sich auch die Nutzung der Website von CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program [NCI]) und der dort hinterlegten Materialien.

Eine wertvolle Hilfe für die Studienplanung bilden darüber hinaus die von verschiedenen Arbeitsgruppen der Deutschen Krebsgesellschaft entwickelten gemeinsamen Standards (Kreuser et al. 1998). Im Detail umfassen sie:

- SOPs (z. B. zu den Aspekten Studienprotokoll, Patientenbögen, statistisches Design und Analyse, Ergebnisbericht),
- Checklisten (z. B. Toxizitätskriterien, Projektevaluation durch die Studienbegleitkommission),
- ausgearbeitete Modell-Dokumentationsbögen und
- Modelle für die Patienteninformation bzw. Einwilligungserklärung.

Einige dieser Planungshilfen (z. B. die Patientenbögen) sind auf Medikamentenprüfungen zugeschnitten, sie enthalten jedoch zahlreiche Elemente, die auch in Studien zur Strahlentherapie und zur kombinierten Radiochemotherapie verwendbar sind.

Im Folgenden wollen wir auf einige wichtige methodische Aspekte näher eingehen, wobei wir uns auf Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit onkologischer Therapien beschränken. Für detailliertere Darstellungen wird auf einschlägige Monographien verwiesen (Pocock 1983; Cook u. DeMets 2008; Piantadosi 2005; Chow u. Liu 2004; Schumacher u. Schulgen 2008; Friedman et al. 2008; bzw. mit dem Schwerpunkt Onkologie: Green et al. 1997; Crowley u. Ankerst 2006).

Angemerkt sei, dass – ausgelöst durch dramatische Ereignisse in einer frühen Phase I Studie im Jahr 2006 (»TeGenero-Skandal«) – in neuerer Zeit spezielle und sehr strenge Anforderungen an die Planung und Durchführung von Studien entwickelt wurden, die den Ersteinsatz von Therapieverfahren beim Menschen (»First-in-Man studies«) vorsehen (Royal Statistical Society 2007; CHMP 2007a).

15.2.3 Zielgrößen und ihre Probleme

Ziel von Krebstherapien ist letztlich die Verlängerung der Überlebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und seltener ein rein kurativer Ansatz.

Entsprechend sind die wichtigsten Zielgrößen in Therapiestudien die Lebensdauer ab dem Zeitpunkt der Aufnahme in eine Studie oder der ersten Behandlung und die durch ein geeignetes Erhebungsinstrument gemessene Lebensqualität.

Daneben werden in onkologischen Therapiestudien weitere Zielgrößen je nach Ausrichtung der Grundfragestellung genutzt, unter anderem die Folgenden:

- Tumorresponse(rate) und Dauer der Tumorresponse (ORR),
- Immunresponse(rate),
- krankheitsfreies Intervall/Überleben (DFI/DFS),
- progressionsfreies Intervall/Überleben (PFI/PFS)
- lokalrezidivfreies Intervall/Überleben,
- Time to treatment failure (TTF),
- Überlebenszeit, Gesamtüberleben (OS),
- Health related quality of life (HRQoL).
  (s. z. B. FDA 2007; CHMP 2006, 2008)

Die Größen »krankheitsfreies Intervall« und »krankheitsfreies Überleben« unterscheiden sich dadurch, dass bei Letzterer neben den Tumorrückfällen auch die Todesfälle als ungünstige Ereignisse gezählt werden. Generell spielt bei den Endpunkten die Zensierung derjenigen Patienten die in der Zählstatistik nicht als Ereignis eingehen eine große Rolle. Inwieweit die gewählten Endpunkte nur Surrogate der Zielgröße Gesamtüberleben sein können, ist nicht leicht zu entscheiden (Pilz 2012).

Welche Zielgrößen in einer Therapiestudie sinnvoll sind, hängt ab von der Art der Krebserkrankung, dem Stadium, der Art der Therapie und der Fragestellung der Studie. Stets muss man sich allerdings verdeutlichen, dass die Überlebenszeit und die Lebensqualität letztlich die für den Patienten relevanten Aspekte sind und die übrigen Größen nur sekundäre Wirksamkeitsparameter darstellen. Falls in einer Studie PFI, PFS, DFI oder DFS Hauptzielgrößen sind, sollte die Überlebenszeit zumindest sekundärer Endpunkt sein.

Lebensqualität

Zulassungsbehörden wie die FDA haben wegen der geringen Überlebenszeitunterschiede in neuen Therapien, z. B. beim Lungenkrebs, die Verwendung von Instrumenten zur Messung der Lebensqualität als eine Option aufgezeigt (Guidance Draft, FDA 2011). Für die Messung der Lebensqualität sind mannigfaltige Instrumente entwickelt worden (Salek 1998, Fayers u. Machin 2007). Zwei Typen sind zu unterscheiden:

- erstens die eindimensionalen, auf klinischen Beobachtungen basierenden Größen – z. B. der Karnofsky-Index oder die Größe TWIST (»time without symptoms of disease and subjective toxic effects of treatment«) –, die zwar präzise und leicht verständlich sind, aber nur Teilaspekte der komplexen Befindlichkeit eines Patienten wiedergeben können, wie auch der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status als ordinale Größe;
- zweitens mehrdimensionale Erhebungsinstrumente, denen Fragebögen zugrunde liegen, die unterschiedlichen Teilbereiche wie z. B. Krankheitssymptome, körperliche Leistungsfähigkeit, Stimmungen usw. abbilden. Diese können weiter unterteilt werden in allgemeine und krankheitsspezifische Erhebungsinstrumente (Osoba 2011). Allgemeine Instrumente sind etwa der Spitzer-Index, der sich aus den 5 Items »activity«, »daily living«, »health«, »support« und »outlook« zusammensetzt, der Functional Living Index oder der EORTC QLQ-C30. Das EORTC Head and Neck Module wurde z. B. als krankheitsspezifisches Instrument zur Ergänzung des QLQ-C30 für Patienten mit Kopf-Halstumoren entwickelt. Daneben stellt die EORTC weitere Ergänzungsmodule zu diversen Tumorentitäten bereit.

Die Lebensqualitätsmessung wirft speziell bei mehrdimensionalen Erhebungsinstrumenten große methodische Probleme auf, da diese auch meist noch auf der Selbstauskunft der Patienten beruhen, die im Folgenden aufgelistet werden sollen.

- Die geeignete Auswahl, Skalierung, Gewichtung und Zusammenfassung der Variablen (Komponenten- und Scorebildung) des Instruments.
- Validität und Reliabilität, wobei es um die Frage geht, ob das Messinstrument reproduzierbare und zuverlässige Auskunft über die Lebensqualität des Patienten (auch im zeitlichen Verlauf) gibt.
- Das »Timing« der Erhebungen; die Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung werden unvermeidlich vom Zeitpunkt der Messung beeinflusst und spiegeln nicht unbedingt den tatsächlichen Verlauf und die Dynamik der Lebensqualität wieder. Beispielsweise ist es von Bedeutung, ob die Lebensqualität am Anfang oder am Ende eines Chemotherapiezyklus erhoben wird und ob die Messung für alle Patienten zum selben Ereigniszeitpunkt eingehalten wurde.
- »Expectation bias«; die Hoffnung, die z. B. durch innovative Therapien geweckt wird, ist - unabhängig von ihrer objektiven Fundiertheit – für die gesamte Lebensqualität von überragender Bedeutung. Eine Vermeidung dieser Effekte durch Verblindung ist in onkologischen Studien nur selten möglich.
- »Obsequiousness bias«; ist eine Verzerrung bei der Lebensqualitätsmessung, die dadurch entsteht, dass der Patient – ohne dass hierfür eine direkte Manipulation vonnöten wäre – seine Antworten danach ausrichtet, was seiner Vermutung nach dem behandelnden Arzt gefällt.
- »Attrition bias«; hierbei handelt es sich um eine Verzerrung der zeitlichen Entwicklung der Lebensqualität durch den Tod von Patienten. Da meist nur Menschen versterben, denen es vor ihrem Tod sehr schlecht ging, bedeutet deren Tod eine Verbesserung des Gesamtscores der Lebensqualität in der jeweiligen Therapiegruppe. Das führt dazu, dass sich durch den Tod eines Patienten der Gesamtscore der zugehörigen Therapiegruppe mathematisch verbessern muss, ein Effekt, der das eigentliche Therapieergebnis nicht adäquat widerspiegelt. So stellten Hollen et al. (1997) in einer Untersuchung an 587 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs fest, dass die Lebensqualität als Folge des Ausscheidens durch Tod im Laufe des Follow-up sogar anstieg!
- Das Nichtausfüllen des Fragebogens oder einzelner Fragen; auch dies bildet eine potentielle Verzerrungsquelle, denn sicherlich ist die Teilnahmebereitschaft (Compliance) oder -fähigkeit nicht unabhängig vom Zustand des Patienten.

Für ausführlichere Darstellungen der methodischen Aspekte von klinischen Studien zur Lebensqualität und insbesondere für Ansätze, wie die Verzerrungen gemildert werden können, wird auf folgende Übersichtsarbeiten sowie Zusammenstellungen von Originalartikeln verwiesen: CHMP 2005; FDA 2009; Fairclough 2010; Fayers u. Machin 2007.

Response

Auch die Verwendung von sekundären Wirksamkeitsparametern ist problematisch. Exemplarisch sei dies am Beispiel der Tumorresponse verdeutlicht.

Die Tumorresponserate (deren präzise Definition keineswegs einfach ist, vgl. Eisenhauer et al. 2009) ist eine problematische und nicht allgemein akzeptierte Surrogatvariable, wenn es um den Nutzen von Krebstherapien geht

(vgl. FDA 2007). Responseraten hängen von einer Vielzahl von Einflussfaktoren ab (Buyse u. Pedbois 1996) und weisen – da sie auf bildgebenden Verfahren beruhen – unvermeidlich eine beträchtliche Beobachtervariabilität auf. Entsprechend sind die Schwankungen der Responseraten, die in der Literatur für ein und dieselbe Therapie angegeben werden, im Allgemeinen enorm.

Cave
Nichtrandomisierte Vergleiche, insbesondere Vergleiche mit publizierten Raten, sind daher kaum aussagefähig.

Insbesondere kann die Responserate nicht ohne weiteres als Ersatz- oder Surrogatvariable für die Zielgröße Überlebenszeit dienen, denn daraus, dass Therapien sich in den Responseraten unterscheiden, kann nicht ohne zusätzliche Annahmen oder Untersuchungen auf eine unterschiedliche Wirksamkeit im Sinne der Lebensdauer oder Lebensqualität geschlossen werden, und zwar auch dann nicht, wenn man weiß, dass Responder im Durchschnitt länger leben als Nonresponder (Abel 1995, S. 56ff). In den meisten onkologischen Studien solider Tumore wird die Response mit RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) gemessen, wobei die Kriterien sich in den letzten Jahren gewandelt haben (RECIST 1.0 und 1.1, s. Edeline et al. 2012). Es werden aber auch andere Verfahren propagiert (Choi et al. 2007).

Dies gilt im Übrigen ungeachtet der Tatsache, dass Responseratenunterschiede mit Differenzen in der medianen Überlebenszeit korrelieren (Tang et al. 2007), denn eine solche statistische Korrelation könnte auch entstehen, wenn in allen Therapievergleichen nur Substanzen zum Einsatz kommen, die zwar eine Tumorresponse bewirken können, aber nicht oder nicht unterschiedlich stark die Überlebenszeit beeinflussen. (Tatsächlich liefert die Mehrzahl randomisierter Studien in der Onkologie Nullergebnisse bezüglich der Überlebenszeit, s. z. B. Soares et al 2005.) So könnten Responder lediglich eine prognostisch günstige Gruppe von Patienten darstellen, die auch ohne Therapie länger gelebt hätten als die Nonresponder. Auch können für bestimmte Therapien gefundenen Korrelationen nicht einfach auf andere Situationen (Krebsentitäten, Therapien) übertragen werden (Fleming 2005). Insbesondere kann auf Grundlage einer bloßen Korrelation ein konkretes Studienergebnis nicht abgeleitet oder vorhergesagt werden: Es gibt zahllose randomisierte Studien - namentlich Vergleiche unterschiedlich aggressiver Regimes (als ein Beispiel sei hier die Studie von Brufman et al. 1997 zitiert) -, in denen zwei Therapieregimes sich deutlich und hochsignifikant in Responseraten unterschieden ohne einen erkennbaren minimalen Überlebensunterschied. Eine mögliche Erklärung für dieses scheinbar paradoxe Resultat wäre, dass über eine erwähnte prognostische Selektion hinaus die Responder tatsächlich bezüglich der Lebenserwartung von der Therapie profitierten, aber durch eine toxizitätsbedingte Lebensverkürzung bei Nonrespondern kompensiert wird.

Vieles von dem, was für die Tumorremission gesagt wurde, gilt auch für die anderen als Ersatz für die Überlebenszeit infrage kommenden Zielgrößen: Die Abhängigkeit von zahlreichen Einflussfaktoren macht sie als Surrogate fragwürdig.

Die postoperative Strahlentherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms verlängert die lokalrezidivfreie Zeit, aber eine 1998 erschienene auf Originaldaten basierende Metaanalyse (s. unten) ergab, dass diese die Lebenserwartung sogar verkürzt (PORT Meta-Analysis Trialists Group 1998). Zwar verlängerte die Strahlentherapie das Intervall bis zum Auftreten von Lokalrezidiven, beeinflusste jedoch nicht die Fernmetastasen, die für die Überlebensdauer wichtiger sind. Die Verkürzung der Lebenszeit war vermutlich auf auftretende Bestrahlungspneumonitiden zurückzuführen. Als Kritik an der Aussagekraft des Ergebnisses wurde geltend gemacht, dass die Art der Strahlenbehandlung in der Mehrzahl der einbezogenen Studien heute obsolet sei, was sowohl die Geräte als auch die Dosierung beträfe (Munro 1998). Allerdings wurden die Ergebnisse der Metaanalyse durch eine spätere, publizierte randomisierte Studie gestützt und zusätzlich ergab das inzwischen zweite Update dieser Metaanalyse ein unverändertes Ergebnis für die Gesamtgruppe der Patienten(Granone et al. 2000; PORT Meta-Analysis Trialists Group 2010).

Hauptzielkriterien

Generell sollte in Studien zwischen Haupt- und Nebenzielkriterien unterscheiden werden.

Wahrscheinlichkeitsaussagen oder Testentscheidungen, die sich in der Auswertung ergeben, sind streng genommen nur für die Hauptzielgrößen gültig, für Nebenzielgrößen weisen sie eher deskriptiven Charakter auf. Fallzahlerwägungen und –Berechnung orientieren sich in der Regel an einem Hauptzielkriterium.

Hauptzielkriterien **müssen,** Nebenzielkriterien **sollten** relevant, objektiv zu erheben, präzise messbar und von möglichst vielen Patienten verfügbar sein. Auch ist es ratsam, sich auf ein einziges Hauptzielkriterium zu beschränken, wobei es zulässig ist, mehrere Aspekte in einer Zielgröße zu kombinieren (Beispiele: TWIST, progressionsfreies Überleben).

Konfirmative Aussagen, die im Studienbericht über die in der Studie beobachtete Wirksamkeit der Therapie gemacht werden, sollten sich – wenn möglich – nur auf ein Hauptzielkriterium beziehen.

Wenn jedoch mehrere Hauptzielgrößen betrachtet werden (die jeweils einzeln als Grundlage für Aussagen

über die Wirksamkeit der Therapie dienen sollen), so muss dem durch eine spezielle Ausgestaltung der statistischen Auswertungsstrategie Rechnung getragen werden, um eine Inflation des Fehlers 1. Art zu vermeiden.

Hierfür gibt es mehrere Möglichkeiten, wovon drei häufig verwendete sind:

- Die Adjustierung des nominalen Signifikanzniveaus der einzelnen Tests, z. B. mit Hilfe der einfachen Bonferroni-Adjustierung, bei der das für die Wirksamkeitsprüfung zugrunde gelegte Signifikanzniveau α durch die Zahl k der an Hauptzielgrößen durchgeführten statistischen Tests dividiert wird und ein einzelnes Testergebnis nur dann als signifikant bezeichnet wird, wenn der P-Wert unter diesem Quotienten α/k liegt.
- Das sog. Abschlusstestprinzip, bei dem man – grob gesprochen – zunächst eine globale Hypothese prüft und nur dann zu den darin enthaltenen detaillierteren Hypothesen fortschreitet, wenn das Resultat des Globaltests signifikant ist.
- Die hierarchische Anordnung der Einzelhypothesen, d. h. im Wesentlichen eine Anordnung der Hypothesen nach ihrer medizinischen Bedeutung; geprüft wird nur dann eine Hypothese aus dieser Hierarchie, wenn alle übergeordneten Hypothesentests ein signifikantes Ergebnis erbracht haben.

Gut lesbare Darstellungen dieser Vorgehensweisen findet man bei Moyé (2003); für die Sichtweise der europäischen Arzneimittelbehörde siehe CHMP (2002).

Zu beachten ist, dass die Anwendung dieser Verfahren mit einem Verlust an Macht (statistische Power) einhergeht und nur mit höheren Fallzahlen kompensiert werden kann (▶ Abschn. 15.2.4), um für eine gegebene Zielgröße einen Unterschied zu entdecken.

15.2.4 Randomisation und Verblindung

Randomisation, die zufällige Zuteilung der Patienten zu den Armen einer Therapiestudie, ist von eminenter Bedeutung für die Vergleichbarkeit der Gruppen, denn sie ist das einzige existierende Verfahren, um eine umfassende Balance in Bezug auf die prognostische Ausgangslage, auch von unbekannten und nicht erhobenen Faktoren, herzustellen.

Nichtrandomisierte vergleichende Studien haben, bedingt durch zahlreiche abschreckende Beispiele (Abel u. Koch 1999) einen schlechten Ruf, auch wenn sie nicht inhärent fehlerhaft sein mögen (Concato 2004; Hartz et al. 2005, mit weiteren Verweisen). Zwar gibt es Fragestellungen, bei denen eine Randomisation unnötig, unangemessen oder gar unmöglich ist (vgl. Black 1996; Glasziou et al. 2007), doch sollte nicht ohne guten Grund auf die Randomisation verzichtet werden.

Wie ist die Randomisation zu bewerkstelligen? Ein gutes Randomisationsverfahren sollte gewährleisten, dass erstens die Patientenanzahlen der Therapiegruppen nicht zu ungleich sind (diese Bedingung wird vom einfachen Münzwurf oder den »biased coin designs« bereits nicht sicher eingehalten) und zweitens die Zuordnung des jeweils nächsten Patienten möglichst wenig vorhersagbar ist, denn andernfalls kann der Studienarzt die Therapiezuweisung abhängig von der prognostischen Ausgangslage der Patienten steuern und damit das Ergebnis der Studie beeinflussen (Selektionsverzerrung). Die Randomisation sollte am besten webbasiert erfolgen, da so eine unabhängige, unbeeinflussbare Patientenzuordnung rund um die Uhr gewährleistet werden kann. Beispielhaft soll auf zwei Randomisierungsinstrumente eingegangen werden (Schrimpf et al. 2011; RANDI2; Randomizer). Der mit moderaten Nutzungsgebühren verbundene Randomizer der Universität Graz, der die gängigen Randomisierungsmethoden, Nutzerrollen und Simulationsmöglichkeiten bietet, wird seit 2002 angeboten, seitdem mit vielen flexiblen Elementen ausgebaut und wird vielfältig benutzt. Das jüngere Open-source-Projekt RANDI2, ebenfalls mit allen gängigen Randomisierungsmethoden als plug-ins und flexiblen Programmelementen, wurde am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg entwickelt und steht Interessenten kostenlos zur Nutzung und auch zur Weiterentwicklung zur Verfügung.

Die Frage besteht, ob bereits bei der Randomisation ein Ausgleich der Therapiearme über prognostische Faktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Tumorstadium, aufnehmende Klinik) erzwungen werden sollte. Grundsätzlich ist dies für eine kleine Zahl von Faktoren dadurch möglich, dass man die Randomisation »stratifiziert«, d. h. diese für jede Ausprägung oder Kombination von Ausprägungen der Faktoren separat durchführt. Bei einer größeren Zahl von zu berücksichtigenden Variablen bieten sich sequenzielle, adaptive Verfahren an, bei denen die Zuordnung des nächsten Patienten von der prognostischen Information aller bis dahin aufgenommenen Patienten abhängig gemacht wird (z. B. Rosenberger u. Lachin 2002; Lai et al. 2012). Es stehen dazu auch schon elektronische Verfahren zur adaptiven Randomisation bereit, die die zusätzlich benötigten Informationen am besten und sichersten verarbeiten können (Schrimpf et al. 2012, 2013). Die Balancierung über die prognostischen Faktoren (speziell im Falle adaptiver Verfahren) erhöht die Komplexität und den organisatorischen Aufwand der Studien, lässt sich aber mit modernen Applikationen gut bewerkstelligen. Sie ist zwar für die Gültigkeit statistischer Tests und Schlüsse nicht erforderlich, dennoch kann Sie aus mehreren Gründen sinnvoll sein:

- sie verringert die Streuung der Ergebnisse;
- sie erhöht dadurch die Macht der Studie, wahre Therapieeffekte zu entdecken;
- sie ermöglicht aussagefähige Untergruppenanalysen für spezielle prognostische Faktoren und
- sie kann die Interpretation eines positiven Studienergebnisses erleichtern.

Generell sollte die Randomisation organisatorisch von einer externen (zentralen) Einrichtung oder eben webbasiert durchgeführt werden, da andernfalls – und dies gilt z. B. auch für sehr einfache Verfahren wie versiegelte Umschläge – eine Selektionsverzerrung nicht auszuschließen ist.

Während Randomisation eine Balance in der Ausgangslage der Studien schafft, dient die Verblindung (insbesondere die Doppelblindheit) dazu, Verzerrungen auszuschließen, die nach Studienbeginn noch auftreten können. Diese können z. B. aufgrund von Unterschieden in Begleittherapie, in Qualifikation, Engagement oder Zuversicht der Studienärzte, allgemeiner Patientenversorgung und Umfeld, oder Messung, Beobachtung, Follow-up und Dokumentation (bis hin zur Datenmanipulation) ebenso zustande kommen wie – auf Patientenseite – aufgrund von Unterschieden in Grundhaltung, Genesungswillen, Compliance sowie Einschätzungen hinsichtlich der Therapie oder der Erwartungen des Arztes. Von besonderer Bedeutung ist die Verblindung dann, wenn auf Seiten des Arztes oder Patienten subjektive Elemente in die Zielgröße einfließen können, so bei den Zielgrößen Lebensqualität oder Tumorresponse. Verblindung setzt zwingend eine Ununterscheidbarkeit der Studientherapien voraus, was bei onkologischen Therapien mit ihrer komplexen technischen Ausgestaltung und ihrem meist charakteristischen Nebenwirkungsprofil nur selten erfüllt ist.

Soweit möglich sollte darauf geachtet werden, dass zumindest der Beurteiler (z. B. der Radiologe zur Response) im Unklaren darüber bleibt, welcher Therapiegruppe der Patient angehört.

15.2.5 Fallzahlen

Die Berechnung der für eine Studie adäquaten Fallzahl hängt von der Fragestellung und dem sich daraus ergebenden Design der Studie ab.

Grundsätzlich sollte der Kliniker bei der Wahl des Verfahrens und der konkreten Berechnung einen Biometriker konsultieren. Es gibt jedoch eine Reihe von nicht technischen Aspekten, die ein klinischer Forscher wissen sollte.

- Die Fallzahlberechnung ist lediglich eine Facette eines größeren statistischen Problemkomplexes.
  Bei klassischen Signifikanztests, bei denen die Nullhypothese die Abwesenheit eines Effekts oder Unterschieds konstatiert, hängt die Fallzahl von dem zu entdeckenden Unterschied Δ, der Variabilität der Zielgröße, der Macht (also der Wahrscheinlichkeit $(1–\beta)$, mit der dieser Unterschied nicht übersehen werden soll) und dem Signifikanzniveau α des Tests ab. Unter Umkehrung desselben Rechenverfahrens kann z. B. die Macht $1–\beta$ berechnen werden, wenn die Fallzahl(en), α und Δ gegeben sind, oder auch Δ bei gegebenen Größen n, α, $1–\beta$.
- Im Falle der Zielgrößen »Überlebenszeit« (oder allgemeiner: »Zeit bis zu einem kritischen Ereignis«) sind weitere Spezifikationen (z. B. zur Aufnahmerate und Follow-up-Dauer) erforderlich.
- Der zu entdeckende Unterschied Δ ist – anders als man häufig liest – in der Praxis nicht identisch mit dem kleinsten klinisch relevanten Unterschied. Im Allgemeinen ist er größer als dieser. Er stellt einen Kompromiss dar aus dem, was man gern entdecken würde, und den verfügbaren Ressourcen.
- Im Einklang mit der Intuition ist die erforderliche Fallzahl umso höher, je größer die Macht, je kleiner der zu entdeckende Unterschied, je höher die Variabilität der Zielgröße und je kleiner das Signifikanzniveau ist.
- Im Allgemeinen benötigt man für binäre Zielgrößen (Raten, Ereignisse) weit höhere Fallzahlen als für quantitative Zielgrößen, aber Letztere sind problematisch, wenn man nichts über ihre Streuung weiß.

Um dem Problem der unbekannten Variabilität bei der Studienplanung zu begegnen, wurden in den letzten Jahren Methoden zur Fallzahlrekalkulation entwickelt. Bei diesen Verfahren wird durch die Auswertung einer initialen Anzahl von Patienten (interne Pilotstudie; Wittes u. Brittain 1990) die Variabilität der Daten geschätzt und – in Abhängigkeit vom Resultat – die endgültige Fallzahl der Studie bestimmt (Friede u. Kieser 2006; Bischoff u. Miller 2009). Zur Wahl der Größe einer solchen internen Pilotstudie gibt es Untersuchungen und entsprechende Empfehlungen (Stallard 2012). Nicht auszuschließen ist dabei, dass nach der Auswertung der internen Pilotstudie die Rekrutierung in die Studie bereits abgeschlossen werden kann. Weitere Verfahren der Fallzahlrekalkulation ergeben sich im Rahmen sog. adaptiver Studiendesigns (Friede u. Kieser 2001, ► Abschn. 15.2.8).

Eine gute Einführung in die Methodik der Fallzahlberechnung, die Verfahren und Tabellen für ein recht weites Spektrum klinisch relevanter Fragestellungen enthält, bieten die Monographien von Machin et al. (2009) und Julious (2010). Speziell mit Fallzahlproblemen für Phase-II-Studien, und dort namentlich mit zweistufigen Designs, die nach einer Zwischenauswertung die Möglichkeit des

Studienabbruchs wegen zu geringer Responserate vorsehen, befasst sich die gut lesbare Arbeit von Edler (1993) sowie die Darstellungen im Sammelwerk von Crowley und Ankerst (2006).

15.2.6 Die Bedeutung des Intention-to-treat-Prinzips

Das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip besagt, dass nach einer Behandlungsentscheidung keine Patienten mehr von der Analyse auszuschließen sind.

Für randomisierte Studien ist dieser Grundsatz zu verschärfen: Sie sind so auszuwerten, wie randomisiert wurde. Das gilt speziell für die Hauptauswertung, auf der das Urteil über die Wirksamkeit beruht.

Eine ausführliche Erläuterung und Begründung des ITT-Prinzips findet sich bei Windeler (1993). Explizit heißt das, dass auch Patienten, die die Therapie nicht begonnen oder nicht zu Ende geführt oder die einen Therapiewechsel vorgenommen haben, in die Auswertung einbezogen werden müssen. Gleiches gilt für Patienten, bei denen die Nachbeobachtung nicht wie vorgesehen durchgeführt und abgeschlossen werden kann. Diese Patienten sollten nicht von der Analyse ausgeschlossen werden, weil die Gründe für ihre Nichtteilnahme bzw. ihr Ausscheiden mit den Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie und allgemein mit dem Befinden oder Tod zu tun haben könnte.

Patienten sollten sogar dann in der Analyse berücksichtigt werden, wenn im Nachhinein festgestellt wurde, dass sie die Aufnahmekriterien der Studien verletzt haben. Eine Studie sollte die klinische Realität möglichst getreu widerspiegeln. Das Intention-to-treat-Prinzip schützt vor Manipulationen, die durch nachträglich gestattete Ausschlüsse möglich wären. Gibt man es preis, wird der Sinn der Randomisation konterkariert (Gupta 2011).

Auf jeden Fall sollte der Studienplan Überlegungen enthalten, wie mit fehlenden Werten von Patienten, speziell fehlenden Zielgrößenmessungen, umzugehen ist. In Frage kommen »Imputationsverfahren«, bei denen die fehlenden Werte z. B. durch den zuletzt gemessenen Wert (LOCF: »last observation carried forward«), durch Gruppenmittelwerte, durch Ergebnisse von Regressionsanalysen des individuellen Verlaufs (Interpolation oder Extrapolation) oder komplexere Verfahren (Multiple imputation) ersetzt werden. Vorbeugende Maßnahmen wie auch der statistische Umgang mit fehlenden Werten in klinischen Studien wird in dem Übersichtsbericht von Little et al. 2012 beschrieben. Auch sollten beispielsweise Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, bei denen untersucht wird, wie stark das Gesamtresultat möglicherweise durch die fehlenden Werte beeinflusst wurde. Hierzu zählen Worst-case- und Best-case-Analysen (Unnebrink u. Windeler 1999, mit weiteren Verweisen).

Ein Extrembeispiel für den Effekt der Verletzung des ITT-Prinzips bietet die multizentrische Studie von Hollinshead et al. (1987, 1991) zur adjuvanten aktiv-spezifischen Immuntherapie (ASI) des Lungenkrebses, in der ein statistisch gesicherter Überlebenszeitvorteil für die ASI-Gruppe behauptet wurde. In dieser Studie wurden ursprünglich 264 Patienten rekrutiert. Allerdings wurde in die Auswertung der Arbeit von 1987 nur eine Teilmenge von 126 Patienten einbezogen. Diese bildete auch die Grundlage für das positive Urteil der Autoren über die Therapie. In der späteren Darstellung wird die Tatsache, dass die Studie ursprünglich mehr Patienten umfasste, sogar ganz verschwiegen. Von der Analyse ausgeschlossen wurden solche Studienzentren, bei denen die Reaktion der Patienten im Hauttest zu schwach ausfiel (wobei unklar blieb, wie dies definiert war und um welche Zentren es sich im Einzelnen handelte). Hollinshead et al. waren der Meinung, dass diese Zentren das Therapieprotokoll nicht richtig anwendeten. Dabei entging ihnen möglicherweise, dass hierdurch prognostisch ungünstig gelagerte Patienten systematisch ausgeschlossen wurden, was eine hochgradige Verzerrung der Ergebnisse zur Folge haben konnte. Tatsächlich ergab sich für die **Gesamtheit** der Patienten ein perfektes **Nullergebnis,** das aber in der Publikation von 1987 lediglich am Rande, in der Arbeit von 1991 gar nicht mehr erwähnt wird. Dass sich in der Subgruppe der 126 Patienten ein deutlicher Vorteil für die ASI ergab, ist nur möglich, wenn bei den fehlenden 138 Patienten die ASI-Behandelten sehr viel schneller verstorben sind als die Kontrollen. Die entsprechenden Ergebnisse werden von Hollinshead et al. nicht mitgeteilt.

Abschließend ist auf eine wichtige Einschränkung hinsichtlich des ITT-Prinzips hinzuweisen: In Äquivalenz- oder Nicht-Unterlegenheitsstudien, bei denen nicht die Überlegenheit, sondern die Gleichwertigkeit von Therapien gezeigt werden soll, wird die Anwendung des ITT-Prinzips kontrovers gesehen (Gupta 2011, Eyawo et al 2008). Anders als bei Überlegenheitsstudien, deren Ziel der Nachweis der Unterschiedlichkeit von Therapien ist, wirkt es bei diesem Studientyp »antikonservativ«, d. h. es begünstigt das Auffinden falsch-positiver Studienergebnisse.

15.2.7 Untergruppenanalysen

Fast in allen klinischen Studien wird untersucht, ob in speziellen prognostischen Untergruppen Effekte aufgetreten sind, die sich vom Gesamteffekt unterscheiden.

Solche Untergruppenanalysen haben im Allgemeinen explorativen Charakter und sind dann unproblematisch,

wenn sich die Resultate allenfalls quantitativ, nicht aber in der Richtung der Aussage vom Gesamtresultat unterscheiden und diese Unterschiede auch medizinisch erklärbar sind (Wang et al 2007).

Cave

Kritisch wird es dann, wenn die Gesamtanalyse ein Nullergebnis erbracht hat und ein in einer Untergruppe beobachtetes statistisch auffälliges und erwünschtes Resultat post hoc als eigentlich interessierende Fragestellung dargestellt wird.

Das Problem bei diesem Vorgehen liegt darin, dass möglicherweise eine große und gegebenenfalls vom Leser nicht nachprüfbare Anzahl von Analysen durchgeführt wurde, wobei es mit stark erhöhter Wahrscheinlichkeit zu einem oder mehreren statistisch auffälligen Befunden kommt (vgl. z. B. Cook et al. 2004).

Ein bizarres Beispiel ist die randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie von Wallack et al. (1995, 1996) zu einer aktiv-spezifischen Immuntherapie beim malignen Melanom des Stadiums 2. In ihren Publikationen, v. a. der von 1996, die sich ausdrücklich mit Subgruppenanalysen befasst, stellen die Autoren heraus, dass die Therapie in der Untergruppe der Männer zwischen 44 und 57 Jahren mit 1–5 befallenen Lymphknoten einen 30 %igen Vorteil der 4-Jahres-Überlebensrate gegenüber den Kontrollen gezeigt habe, und bezeichnen dies als »ermutigenden Überlebenszeitvorteil«. Man beachte, dass die Studie ein Nullergebnis sowohl für das DFI ($p=0{,}99$) als auch für die Überlebensdauer ($p=0{,}88$) erbracht hatte und der behauptete Ratenunterschied ohnehin praktisch keinerlei Aussagekraft besitzt, weil er am Ende der Überlebenskurve berechnet wurde.

15.2.8 Zwischenauswertungen

Zwischenauswertungen in klinischen Studien dienen mehrfachen Zwecken.

- Erstens können sie Schaden von Studienpatienten abwenden, sei es, indem die Studie bei nichtakzeptabler Toxizität in einem Arm abgebrochen wird oder dass bei Abbruch wegen erkennbaren Wirksamkeitsunterschieds die Zahl der Studienteilnehmer, die die unterlegene Therapie erhält, minimiert wird (DeMets et al.1999);
- zweitens können sie zukünftigen Patienten nützen, indem die überlegene Therapie früher in die klinische Routine eingeführt wird und
- drittens können sie die Laufzeit und Kosten der Studie verringern, ein Aspekt, der speziell für den Sponsor von Bedeutung ist.

Hieraus folgt auch, dass Zwischenauswertungen umso wichtiger sind, je gravierender die Krankheit und ihre Folgen sind (vgl. aber auch die kritischen Anmerkungen von Trotta et al. 2008). Die ersten Zwischenauswertungen sollten vorgenommen werden, solange die Patientenaufnahme in der Studie noch nicht abgeschlossen ist (Fossa u. Skovlund 2000).

Zwischenauswertungen mit statistischen Prüfungen zur Wirksamkeit der Therapien erhöhen die Anzahl der an den Daten durchgeführten Tests und sie erhöhen daher auch die Wahrscheinlichkeit dafür, dass sich bei mindestens einem dieser Tests ein statistisch auffälliges Resultat ergibt. Folglich müssen die nominalen Signifikanzniveaus aller einzelnen Testungen für die in den Zwischenauswertungen begründete Mehrfachtestung adjustiert werden. Für diese Adjustierung gibt es zahlreiche Ansätze und Verfahren, die sämtlich das Gesamtsignifikanzniveau über alle Zwischenauswertungen einhalten (s. die Übersichten von Jennison u. Turnbull 2000; Chow u. Chang 2007).

Wird die Studie bei einer Zwischenauswertung nicht wegen auffälliger Therapieunterschiede abgebrochen, so kann es sinnvoll sein, zu berechnen, wie wahrscheinlich es unter Berücksichtigung der bis dato angefallenen Daten ist, dass sich in der Studie bis zum geplanten Abschluss noch ein Unterschied zwischen den Armen nachweisen lässt, sofern er denn tatsächlich existiert (diese Wahrscheinlichkeit wird »conditional power« genannt). Ist diese Wahrscheinlichkeit sehr klein, kann auch in diesem Fall für einen Abbruch der Studie entschieden werden (Fang u. Su 2012).

Anzahl und Zeitpunkt der Zwischenauswertungen hängen u. a. von der Rekrutierungs- und Nachbeobachtungszeit der Studie ab. Aus statistischen Effizienzgründen und praktischen Überlegungen werden in den meisten Studien nur wenige Zwischenauswertungen (1–5) durchgeführt.

Im Protokoll der Studie ist im Voraus zu fixieren, wie mit den Ergebnissen der Zwischenauswertungen umzugehen ist, insbesondere, ob und wem sie bekannt zu geben sind (z. B. der Studienbegleitkommission) und unter welchen Umständen die Studie abgebrochen werden muss. Weitere Entscheidungsmöglichkeiten nach Zwischenauswertungen sind durch die Entwicklung sog. adaptiver Studiendesigns geschaffen worden (z. B. Chow u. Chang 2007; Bretz et al. 2009). Neben dem vorzeitigen Abbruch einer Studie, sei es aufgrund eines bereits nachgewiesenen Therapieunterschiedes oder aber aufgrund zu geringer Wahrscheinlichkeit, einen solchen am Studienende zu entdecken, bieten sie Möglichkeiten zu einer Veränderung (Adaptation) des ursprünglichen Studienplanes hinsichtlich verschiedener Aspekte (z. B. Zielkriterien, Hypothesen, Fallzahl, Anzahl Therapiearme). (Vgl. hierzu die Ausführungen im Reflection paper der European Medicines

Agency, CHMP 2007b; siehe auch das Review von Kairalla et al. 2012). Insbesondere Designs mit Neuberechnung der Fallzahl werden mittlerweile öfters eingesetzt. Bayes'sche Verfahren passen zwar natürlicherweise zum adaptiven Studiendesign, da neu hereinkommende Daten z. B. einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeitsaussagen des Behandlungseffektes haben können, werden allerdings in der Praxis nicht sehr häufig angewandt (Chevret 2012). Im Hinblick auf eine zeit- und resourceneffiziente Entwicklung neuer Therapien sind insbesondere Ansätze interessant, die Phase-II und Phase-III Studien im Rahmen eines adaptiven Studiendesigns kombinieren (Bretz et al. 2006; Jennison u. Turnbull 2006).

Dass die Interpretation der Ergebnisse von Zwischenauswertungen in Langzeitstudien problematisch sein kann, zeigt das Beispiel einer EORTC-Studie beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom, einer 2×2-armigen Studie zum Vergleich von Radiotherapie allein bzw. Radiotherapie gefolgt von Hormontherapie, Chemotherapie oder Chemohormontherapie (Sylvester et al. 1994). In 6 Zwischenauswertungen schälte sich ein hochsignifikanter Vorteil für die Chemotherapie bezüglich der Lebensdauer heraus, während kein signifikanter Einfluss der Hormontherapie erkennbar war. In der Endauswertung, die knapp 3 Jahre nach der letzten Zwischenauswertung stattfand, änderte sich dieses Ergebnis dramatisch: Der Einfluss der Chemotherapie war nicht mehr signifikant ($p=0{,}23$), während die Hormontherapie borderline-signifikant war ($p=0{,}06$).

15.2.9 Adjustierung des Gesamteffekts mittels multivariabler Verfahren

Multivariable Verfahren, z. B. Varianzanalysen, Kovarianzanalysen, logistische Regressionen oder Proportional-hazards-Modelle, werden in klinischen Studien häufig eingesetzt, um die beobachteten Therapieeffekte für eine eventuelle Unbalance der Gruppen bezüglich der prognostischen Ausgangslage zu adjustieren (Friedman et al 2010).

Die Modellbildung kommt auch in randomisierten Studien zum Einsatz, in denen eine solche Unbalance allerdings nur zufällig auftreten kann.

Die Vorteile der multivariablen Modellierung liegen darin, dass der Therapieeffekt mit größerer Präzision geschätzt werden kann als ohne Berücksichtigung von Störfaktoren und dass (hierdurch) die Macht der Studie steigt, einen wahren Unterschied zu entdecken. Auch kann die Adjustierung hilfreich bei der Interpretation der Ergebnisse sein und die Überzeugungskraft eines positiven Studienresultats erhöhen.

Trotz dieser Vorteile ist die Modellbildung jedoch problematischer als gemeinhin angenommen.

Zum einen beinhaltet sie eine versteckte Gefahr der Mehrfachtestung. Denn wenn das Vorgehen nicht detailliert im Studienprotokoll festgelegt ist, gibt es eine beträchtliche Freiheit bei der Wahl der Modellform, der Selektion der einbezogenen prognostischen Variablen und der Art, in der sie im Modell berücksichtigt werden. Die Gefahr besteht darin, dass viele Modelle ausprobiert werden und schließlich für den Studienbericht eines ausgewählt wird, bei dem die Therapieeffekte besonders deutlich und statistisch signifikant ausfallen.

Hinzu kommt eine weitere Verzerrungsquelle: Wenn die ins Modell einbezogenen Variablen, schrittweise selektioniert werden, liefert das Modell tendenziell einen verzerrten, zu kleinen P-Wert für den Therapieeffekt (Lewis u. Facey 1998). Will man diese Verzerrung vermeiden, muss man sämtliche ins Modell aufzunehmenden Variablen bereits vorab, d. h. im Studienprotokoll, präzise festlegen. Hierdurch verliert die Modellierung aber teilweise ihren Sinn: Denn da man aus mathematisch-statistischen Gründen nicht alle bekannten prognostischen Variablen aufnehmen kann, muss man damit rechnen, dass im vorher spezifizierten Modell gerade die Größen fehlen, die eine auffällige Unbalance in den Therapiearmen aufweisen.

15.3 Aussagekraft und Glaubwürdigkeit publizierter Studien

Die ärztliche Tätigkeit steht an der Nahtstelle von Wissenschaft und Praxis.

Ärzte müssen, wenn sie ihren Auftrag ernst nehmen, offen sein für die Ergebnisse der Forschung und unaufhörlich neue Erkenntnisse, wenn sie sie denn als fundiert und relevant erachten, bei ihrem Tun berücksichtigen und umsetzen.

Dies entspricht dem Anliegen der »evidenzbasierten Medizin (EBM)«. Nach einer Definition von Sackett (1998) ist sie

der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.

In der Praxis besteht die EBM aus folgenden Schritten (Kunz et al. 2009):

Ausgehend von einem konkreten Problem wird

- eine Fragestellung formuliert, die eine Recherche ermöglicht,
- die für die jeweilige Fragestellung relevante Literatur identifiziert, kritisch gewürdigt und das Resultat (die

Ergebnisparameter) in praxisrelevante Angaben übersetzt und
- das Ergebnis auf den einzelnen Fall angewendet.

Wir wollen hier näher auf den zentralen Punkt der kritischen Würdigung der zu einer Fragestellung existierenden Studien eingehen, ein Thema, dessen Bedeutung in der Ausbildung von Ärzten nicht hoch genug eingeschätzt werden kann.

15.3.1 Beurteilungskriterien

Die genannte Aufgabe zerfällt in 2 Teile:
- erstens die kritische Beurteilung der jeweiligen Einzelstudien und
- zweitens die zusammenfassende Beurteilung aller verfügbaren Ergebnisse.

Im folgenden Überblick findet sich eine Liste von Kriterien, die für die Beurteilung der Validität und Praxistauglichkeit der Resultate von Wirksamkeitsprüfungen hilfreich sind. Es handelt sich hierbei um Fragen, die anhand der Publikation, wenn diese den heute üblichen Anforderungen genügt, beantwortet werden können. Sie zielen darauf ab, die Bedeutung der unvermeidlichen Zufallseffekte abzuschätzen, mögliche Verzerrungen aufgrund methodischer Fehler und Mängel aufzudecken und zu klären, ob die in der Publikation gegebenen Einschätzungen und Interpretationen tatsächlich durch die Studienresultate begründet sind.

Die kritische Beurteilung einer Einzelstudie

Validität der Ergebnisse
- War die Studie randomisiert? War die Randomisation zentral? Wurde anhand der Verteilung der Basisvariablen geprüft, ob die Randomisation korrekt durchgeführt wurde?
- Waren Patienten und Studienärzte verblindet?
- Waren die Begleittherapien in den Behandlungsgruppen vergleichbar?
- Waren die Zielvariablen präzise definiert und vor Beginn der Studie festgelegt?
- Im Falle von Zielgrößen, die teilweise auf subjektiver Einschätzung beruhen: Wurde die Messung bzw. Beobachtung verblindet gegenüber der Therapiegruppenzugehörigkeit vorgenommen?
- Enthielt das Protokoll einen detaillierten Auswertungsplan und hat sich die Auswertung tatsächlich an die Vorgaben gehalten?
- War die statistische Auswertung korrekt?
- Wurden fehlende Angaben bzw. Werte bei der Auswertung und Interpretation angemessen berücksichtigt?
- Wurde die Auswertung gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt?
- Wurden Mehrfachprüfungen (mehrere Zielgrößen, Zwischenauswertungen) korrekt bei der Analyse berücksichtigt?
- Wie groß war der absolute Behandlungseffekt?
- Welche Genauigkeit wies der Schätzwert des Behandlungseffekts auf?
- War das gewählte Signifikanzniveau mit Blick auf die Fragestellung (die Plausibilität der Hypothesen) angemessen?
- Wurde der interessierende oder hervorgehobene Effekt nur in Patientenuntergruppen oder für Nebenzielvariablen gefunden?
- Wie war die Interessenlage bei der Konzeption der Studie?
- Im Falle von Studien mit »erwünschtem« Ergebnis: Gibt es Hinweise darauf, dass die Studie bei weniger günstigem Ergebnis nicht publiziert worden wäre (Registrierung? Multizentrizität? Größe der Studie? Land, in dem die Studie durchgeführt wurde?)
- War ein externes biometrisches Zentrum an der Studie beteiligt?

»Brauchbarkeit« des Ergebnisses
- Sind die Aufnahmekriterien für die Studie und die therapeutischen Maßnahmen erschöpfend dokumentiert und nachvollziehbar?
- Können die Ergebnisse auf meinen Patienten übertragen werden?
- Wurden alle klinisch bedeutenden Ereignisse und Ergebnisse berücksichtigt?
- Überwiegt der zu erwartende Nutzen der Therapie die möglichen Nachteile und Belastungen? Beachte: Statistische Signifikanz ist nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz!

15.3.2 Verzerrungsquellen

Man muss sich darüber im Klaren sein, dass es in klinischen Studien eine enorme Vielfalt von Verzerrungsquellen gibt (Sackett 1979; Abel u. Koch 1999; Chow u. Liu 2004), die, wie kritische Durchsichten publizierten Materials gezeigt haben, anscheinend nur schwer vollstän-

dig auszuschalten und für den Leser nicht immer leicht zu entlarven sind.

Darüber hinaus enthält die Liste Fragen, die sich indirekt mit der Möglichkeit der Manipulation, Beschönigung oder Fälschung befassen. Wie die Erfahrung lehrt (z. B. Ranstam et al. 2000; Weiss et al. 2000, 2001; Vastag 2006; Fanelli 2009), wäre es angesichts meist eindeutiger Interessenlagen ein Zeichen von Unbedarftheit, würden solche Phänomene grundsätzlich ausgeschlossen werden. Generell sollte man in Einklang mit der Position, die Zulassungsbehörden im Allgemeinen vertreten, günstige Ergebnisse für eine Therapie erst nach der Bestätigung durch eine unabhängige zweite Studie zu akzeptieren.

15.3.3 Metaanalysen

Die zusammenfassende Beurteilung der Evidenz zu einer klinischen Fragestellung kann entweder mit Hilfe der klassischen wertenden systematischen Übersichtsarbeit erfolgen, wie sie in vielen Fachzeitschriften zu finden sind, oder aber in Form der stringenteren »Metaanalysen«, in denen die Resultate von Studien **quantitativ** zusammenfasst werden.

Ziele von Metaanalysen sind im Einzelnen:

- die Verbesserung der Schätzung von Therapieeffekten oder der Macht eines Hypothesentests über Therapieeffekte, d. h. der Fähigkeit, einen tatsächlichen Effekt auch zu entdecken, und
- die Differenzierung von Globalaussagen und die Gewinnung individualisierter Therapieempfehlungen, z. B. mit Hilfe von Subgruppenanalysen, der Charakterisierung von Nonrespondern und von Modellen zur Vorhersage eines individuellen therapeutischen Nutzens.

Eine publikationsbasierte Metaanalyse besteht aus einer Abfolge mehrerer Einzelschritte:

- Erstellung eines Protokolls für das Vorgehen bei der Metaanalyse,
- Datengewinnung,
  - Literatursuche,
  - Extraktion der relevanten Information aus den Publikationen,
  - Beurteilung der Qualität der Einzelstudien,
- Datenanalyse,
  a. Prüfung der Auswertbarkeit,
    - Verzerrungen, insbesondere Publikationsbias,
    - Heterogenität der Resultate der Einzelstudien,

  b. Auswertung,
    - Berechnung der statistischen Kenngrößen, speziell des globalen Effektschätzers,
    - graphische Darstellung der Ergebnisse (z. B. »Forest-plot«)
- Ergebnispräsentation (z. B. gemäß dem Standard, der durch das sog. PRISMA-Statement (Moher et al. 2009) gesetzt wurde).

Der globale Effektschätzer in Metaanalysen wird als gewichtete Summe der Effektschätzer der Einzelstudien berechnet. Viele Ansätze benutzen als Gewicht die Präzision (z. B. den Kehrwert der Varianz) der Effektschätzer. Je höher die Genauigkeit der einzelnen Effektschätzungen ist – tendenziell also: je höher die Fallzahl –, umso höher ist folglich ihr Gewicht in der Globalaussage. Für Detailaspekte von Metaanalysen sei der Leser auf die Darstellungen von Schwarzer et al. (2000), Whitehead (2002), Borenstein et al. (2009), Kunz et al (2009) sowie das diesem Thema gewidmete Heft 12, Vol 29 (2010) der Zeitschrift Statistics in Medicine verwiesen.

Neben den publikationsbasierten werden mitunter auch originaldatenbasierte Metaanalysen durchgeführt, in die die Originaldaten aller verfügbarer Einzelstudien – möglichst auch der nicht publizierten – einfließen. Es wird eine Art synthetische Gesamtstudie gebildet, deren Daten dann statistisch – unter Berücksichtigung der Einzelstudien als Strata – analysiert werden. Originaldatenbasierte Metaanalysen sind aussagefähiger als publikationsbasierte, sie sind aber sehr aufwändig. Sie setzen voraus, dass die Daten der Einzelstudien (noch) vorhanden sind, sich qualitativ und von der Art der erhobenen Variablen her für eine Zusammenfassung eignen und dass die Studienleiter sich in der überwiegenden Mehrzahl auch bereit erklären, sie für die Analyse herauszugeben.

In der bereits erwähnten Metaanalyse zur postoperativen Strahlentherapie des potentiell kurativ operierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (PORT Meta-analysis Trialists Group 1998) wurden Originaldaten von 2128 Patienten aus 6 publizierten und 3 nicht publizierten randomisierten Studien aus dem Zeitraum 1965–1995 zusammengefasst. Verglichen wurden die aus den individuellen Daten (stratifiziert nach Studien) gewonnenen Risiken für die Zielgrößen Überlebensdauer, rezidivfreies Überleben und lokalrezidivfreies Überleben bei Patienten mit bzw. ohne postoperative Strahlentherapie. Der Globalschätzer für das relative Sterberisiko (»hazard ratio«) im Vergleich »PORT vs. kein PORT« ergab sich in dieser ersten zusammenfassenden Auswertung zu 1,21 (95%-Konfidenzintervall: 1,08–1,34, p: 0,001). Dies ist deutlicher als das Ergebnis der Einzelstudien, von denen 8 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Armen gezeigt hatten.

Untergruppenanalysen in dem zweiten Update der Metaanalyse deuten darauf hin, dass dieser negative Effekt vor allem für die Patienten mit niedrigen Tumorstadien (I/II, N0-1) zutrifft (PORT Meta-analysis Trialists group 2010).

15.3.4 Verzerrungen bei Metaanalysen

Ein großes Problem bei Metaanalysen stellt der sog. Publikationsbias dar.

Hierbei handelt es sich um eine Auswahlverzerrung des veröffentlichten Materials, die dadurch zustande kommt, dass Studien mit »auffälligen« Ergebnissen (z. B. mit signifikanten Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen) aus vielerlei Gründen – und beinahe unvermeidlich (Abel u. Windeler 1995) – mit höherer Wahrscheinlichkeit publiziert werden (nicht selten sogar mehrfach, s. Naylor 1997) als solche mit unauffälligen Ergebnissen. Die Existenz dieses Phänomens wurde mittlerweile in zahlreichen empirischen Untersuchungen belegt (Dwan et al. 2008). Der Selektionseffekt macht sich anscheinend bei nichtrandomisierten Studien stärker bemerkbar als bei randomisierten und bei kleineren Studien stärker als bei größeren. Es gibt Hinweise darauf, dass der Publikationsbias von Region zu Region unterschiedlich stark ausgeprägt ist (Vickers et al. 1998). Möglicherweise hängt dies mit kulturellen Gepflogenheiten oder gesellschaftlichen Zwängen zusammen.

Exemplarisch für eine quantitative Untersuchung zur Stärke des Effekts sei hier die Arbeit von Easterbrook et al. (1991) angeführt. Hierbei wurde retrospektiv das Schicksal von 285 medizinischen Studien verfolgt, die von der zentralen Ethikkommission in Oxford gebilligt worden waren. Es stellte sich heraus, dass unter 285 Studien mit abgeschlossener Auswertung diejenigen mit signifikantem Ergebnis mit etwa 2,32-fach höherer Chance (Odds) bereits publiziert waren als die Studien mit nichtsignifikantem Ergebnis.

Eine der Präventivmaßnahmen gegen Publikationsbias sind Studienregister, in die geplante Studien aufgenommen werden. Bei Studien, die dem AMG unterliegen, ist z. B. die Meldung beim Register EudraCT vorgeschrieben. Viele renommierte Zeitschriften akzeptieren Publikationen klinischer Studien nur noch unter der Bedingung, dass die Studien zuvor in einem öffentlichen Studienregister gemeldet waren (De Angelis et al. 2004). Natürlich verhindern auch die Register den Publikationsbias nicht vollständig, sie eröffnen aber zumindest die Möglichkeit, im Nachhinein Metaanalysen der zu einer Frage durchgeführten Untersuchungen ohne Publikationsbias durchzuführen.

Konkrete Hinweise auf Publikationsbias in den zu einer speziellen Frage publizierten Studien kann man beispielsweise durch eine Schicksalskontrolle der Studienergebnisse gewinnen, die auf Kongressen vorgetragen wurden. Nicht selten wird man dabei feststellen, dass Nullergebnisse nicht veröffentlicht werden.

Indizien können auch quasi-statistische Analysen der Resultate aus den publizierten Einzelstudien liefern, z. B. die sog. »funnel plots«, bei denen auf der x-Achse die Größe des in den Studien gefundenen Therapieeffekts, auf der y-Achse ein Maß für die Studieninformation (beispielsweise die Fallzahl) der Studie dargestellt wird. Wenn es keinen Publikationsbias gibt, sollten die Punkte wegen der Stichprobenvariabilität des Effektschätzers einen auf dem Kopf stehenden Trichter bilden, dessen Spitze sich etwa oberhalb des wahren Effekts befindet. Wenn Nullresultate oder negative Resultate systematisch seltener publiziert worden sind, ist der Trichter asymmetrisch. Allerdings muss auf die Definition der Behandlungseffekte und der Präzision geachtet werden, da dies die Form beeinflusst und zu Missinterpretationen führen kann (Tang u. Liu 2000; Lau et al. 2006).

Metaanalysen leiden freilich nicht nur unter Publikationsbias, sondern auch unter anderen Verzerrungen, die z. B. mit der Heterogenität der Studienpopulationen, temporalen Effekten in der Diagnostik oder Ergebnisfeststellung usw. zu tun haben. Deutlich erkennbar wird dies z. B. dort, wo die Ergebnisse extrem großer randomisierter Studien im Widerspruch zu jenen stehen, die man in zuvor durchgeführten Metaanalysen kleinerer Studien erhalten hat (Borzak u. Ridker 1995). Möglicherweise ist Adam und Förster (1996) Recht zu geben, die zum Schluss kommen, dass Metaanalysen in ihrer Aussagekraft überschätzt werden.

Eine abschließende Warnung sei dem Leser mit auf den Weg gegeben:

Cave

Bei jeder Beurteilung publizierter Studien sollte sich der Arzt und Wissenschaftler bewusst sein, dass der »Irrtum« – sei es aufgrund von Plausibilitätsbetrachtungen, systematischen Verzerrungen in Studien, selektivem Publizieren oder gar von Fälschungen – die ausgeprägte Tendenz hat, in positiver Richtung zu wirken.

Für den Publikationsbias ist dies klar, es gilt aber auch für die einzelne Studie.

15.4 Schlussbemerkung

Es gibt Hinweise darauf, dass der in Therapiestudien gefundene Effekt tendenziell umso größer ausfällt, je geringer die methodische Qualität der Studien ist (Schulz et al. 1995; Moher et al. 1999, Chan et al. 2004), außerdem wird

beim Studiendesign oft der Behandlungsnutzen zu optimistisch eingeschätzt und als Planungsgrundlage benutzt (Gan et al. 2012). Es findet sich auch ein Berichts-Bias hinsichtlich der Studienresultate bei der Nennung von negativen primären Endpunkten, sowie spärlichere Berichte zur Toxizität, falls der primäre Endpunkt erreicht wurde (Vera-Badillo et al. 2013). Deshalb sollte eine gesunde Skepsis angebracht sein, wenn die Resultate einer Studie oder Metaanalyse interpretiert und in die Praxis umgesetzt werden sollen und der Arzt sollte in der Lage sein, positive Resultate kritisch zu hinterfragen, um Schaden abzuwenden. Trotz dieser Kritikpunkte und Einwände bleiben klinische – besonders große randomisierte – Studien das Entscheidungsinstrument für neue Therapien in einer evidenzbasierten Medizin und stehen, sorgfältig geplant und gewissenhaft durchgeführt, für den Fortschritt und Nutzen bei der Behandlung von Patienten.

Literatur

Abel U (1995) Die zytostatische Chemotherapie fortgeschrittener Karzinome, 2. vollst. überarbeitete Aufl. Hippokrates, Stuttgart, S 56ff

Abel U, Windeler J (1995) Erkenntnistheoretische Aspekte klinischer Studien. 1. Irrtümer in der Bewertung medizinischer Therapien – Ursachen und Konsequenzen. Internist Prax 35:613–629

Abel U, Koch A (1999) The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. J Clin Epidemiol 52:487–497

Adam J, Förster W (1996) Meta-Analysen – wirklich der Weisheit letzter Schluß? Münch Med Wschr 138:37–39

Bischoff W, Miller F (2009) A seamless Phase II/III design with sample-size re-estimation. J Biopharm Stat 19:595–609

Black N (1996) Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ 312:1215–1218

Borzak S, Ridker PM (1995) Discordance between metaanalyses and large-scale randomized, controlled trials. Ann Intern Med 123:873–877

Bretz F, Schmidli H, Koenig F, Racine A, Maurer W (2006) Confirmatory seamless Phase II/III clinical trials with hypotheses selection at interim: general concepts (with Discussion). Biometrical Journal 48: 623–634

Bretz F, Koenig F, Brannath W, Glimm E, Posch M (2009) Adapative designs for confirmatory clinical trials. Stat Med 28:1181–1217

Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Perevodchikova N, Tosello C, Viaro D, Zielinski C, and the Epirubicin High-Dose (HEPI010) Study Group (1997) Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m^2 versus 50 mg/m^2) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. Annals of Oncology 8: 155–62

Buyse M, Pedbois P (1996) On the relationship between response to treatment and survival time. Stat Med 15:2797–2812

Chan A-W, Hrosbjartsson A, Haahr MT, Gotsche PC, Altman DC (2004) Empirical evidence for selective reporting of outcomes in Randomized Trials. Comparison of protocols to published articles. JAMA 291:2457–2465

Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Doré CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D (2013) SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. Ann Intern Med 158:200–207

Chan A-W, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schluz KF, Parulekar WR, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D (2013) SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. BMJ 346:e7586

Chevret S (2012) Bayesian adaptive clinical trials: a dream for statisticians only? Statist Med 31:1002–1013

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (2002) Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. EMA, London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/090899en.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (2005) Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. EMA, London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf.: Zugegriffen: 9. Mai 2013

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (2006) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA, London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/020595en.pdf. Zugegriffen:).9. Mai 2013

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (2007a) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf. Zugegriffen: 9.Mai 2013

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (2007b) Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. EMA, London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/245902enadopted.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (2008) Appendix 1 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA, London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/2799408en.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS (2007) Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. J Clin Oncol 25:1753–1759

Chow SC, Liu J-P. (2004) Design and analysis of clinical trials. 2nd ed. Wiley, New York, S 44ff

Chow SC, Chang M (2007) Adaptive design methods in clinical trials. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton

Concato J (2004) Observational versus experimental studies. What's the evidence for a hierarchy? NeuroRx 1:341–437

CONSORT Statement (CONsolidated Standards of Reporting Trials), Consort Group, http://www.consort-statement.org/consort-statement.Zugegriffen: 9. Mai 2013

Cook DI, Gebski VJ, Keech AC (2004) Subgroup analysis in clinical trials. MJA 180:289–291

Cook TD, De Mets DL (2008) Introduction to statistical methods for clinical trials. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton

Crowley J, Ankerst DP. (Hrsg) (2006) Handbook of statistics in oncology. 2nd edition. Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton, S 119ff

CTEP: Cancer Therapy Evaluation Program (NCI); NIH, Bethesda, MD *http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/templates_applications.htm*. Zugegriffen: 9. Mai 2013

De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors (2004) Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Lancet 364:911–912

DeMets DL (2012) Current development in clinical trials: issues old and new. Statist Med 31:2944–2954

DeMets DL, Pocock SJ, Julian DG (1999) The agonizing negative trend in monitoring of clinical trials. Lancet 354:1983–88

Dwan K, Altman DG, Arnaiz J, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, Decullier E, Easterborrk PJ, von Elm E, Gamble C, Ghersi D, Ionnidis JPA, Simes J, Williamson PR (2008) Systematic review of the empirical evidence of study publication and outcome reporting bias. PLoSONE 3(8):e3081.doi:10.1371/journal.pone.0003081

Easterbrook PhJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR (1991) Publication bias in clinical research. Lancet 337:867–872

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Coordinating Center, Boston MA, http://www.ecog.org. Zugegriffen: 9. Mai 2013

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Europ J Cancer 45:228–247

Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, Le Roux C, Raoul JL (2012) Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. Cancer 118:147–156

Edler L (1993) Phase-II-Studien in der Onkologie: Wie viele Patienten sind erforderlich? Tumordiagn Ther 14:1–9

European Medicines Agency (1998) ICH Topic E8: Note for Guidance on general considerations for clinical trials. CPMP/ICH/291/95. London. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

European Medicines Agency (2013) Clinical efficacy and safety guidelines. http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm. Zugegriffen: 9. Juni 2013

Eyawo O, Lee C-W, Rachlis B, Mills EJ (2008) Reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials for major prostaglandins: A systematic survey of the ophthalmology literature. Trials 9:69

Fairclough DL (2010) Design and analysis of quality of life studies in clinical trials. Second ed. CRC Press, Boca Raton

Fayers PM, Machin D (2007) Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. 2nd ed. Wiley, Chichester

Fanelli D (2009) How many scientist fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. PLoSONE 4(5):e5738.doi:10.1371/journal.pone.0005738

Fang YJ, Su Z (2012) Hybridization of conditional and predictive power for futility assessment in sequential clinical trials with time-to-event outcomes: a resampling approach. Contemp Clin Trials 33:138–142

FDA (2007) Guidance for industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. US. Dept Health and Human Services, Rockville, MD. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

FDA (2009) Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. Draft Guidance.US. Dept Health and Human Services, Rockville, MD. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

Fleming TR (2005) Surrogate Endpoints and FDA's accelerated approval process. Health Affairs 24:67–78

Fossâ SD, Skovlund E (2000) Interim analyses in clinical trials: why do we plan them? J Clin Oncol 18:4007–4008

Friede T, Kieser M (2001) A comparison of methods for adaptive sample size adjustment. Stat Med 20:3861–3873

Friede T, Kieser M (2006) Sample size recalculation in internal pilot study designs: a review. Biom J. 48:537–555

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL (2010) Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. Springer New York

Gan HK, You B, Pond GR, Chen EX (2012) Assumptions of Expected Benefits in Randomized Phase III Trials Evaluating Systemic Treatments for Cancer. J Natl Cancer Inst 104:590–598

Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P (2007) When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 334:349–351

Granone P, Trodella L, Margaritora S et al. (2000) Radiotherapy versus follow-up in the treatment of pathological stage Ia and Ib non-small cell lung cancer. Early stopped analysis of a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg 18:418–424

Green S, Benedetti J, Crowley J (1997) Clinical trials in oncology. Chapman & Hall, London

Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Draft Guidance 2011. Available online: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryIn formation/Guidances/UCM259421.pdf. Zugegriffen: 9. Mai 2013

Gupta SK (2011) Intention-to-treat concept: A review. Perspect Clin Res 2:109–112

Gupta SK (2011) Non-inferiority clinical trials: Practical issues and current regulatory perspective. Indian J Pharmacol 43:371–374

Hartz A, Bentler S, Charlton M, Lanska D, Butani, Y, Soomro GM, Benson K (2005): Assessing observational studies of medical treatments. Emerging Themes in Epidemiology 2:8. Available from: http://www.ete-online.com/content/2/1/8

Hollen PJ, Gralla RJ, Cox C, Eberly SW, Kris MG (1997) A dilemma in analysis: issues in the serial measurement of quality of life in patients with advanced lung cancer. Lung Cancer 18:119–136

Hollinshead A (1991) Active specific immunotherapy and immunechemotherapy in the treatment of lung and colon cancer. Semin Oncol 7:199–210

Hollinshead AC, Stewart THM, Takita H, Dalbow M, Concannon J (1987) Adjuvant specific active lung cancer immunotherapy trials. Cancer 60:1249–1262

Iasonos A, Wilton AS, Riedel ER, Seshan VE, Spriggs DR (2008) A comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3 + 3 dose escalation scheme in Phase I dose-finding studies. Clin Trials 5:465–477

Jennison C, Turnbull BW (2000) Group sequential methods with applications to clinical trials. Chapman & Hall, Boca Raton

Jennison C, Turnbull BW (2006) Confirmatory seamless phase II/III clinical trials with hypothesis selection at interim: opportunities and limitations. Biom J 48: 650–655

Julious SA (2010) Sample sizes for clinical trials. Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton

Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE (2012) Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. Trials 13:145

Kreuser E-D, Fiebig HH, Scheulen ME et al. (1998) Standard operating procedures and organization. Onkologie 21 (Suppl 3):1–70

Kunz R, Khan KS, Kleinjen J, Antes G (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. Huber, Bern

Lai TL, Lavori PW, Shih M-L (2012) Adaptive Trial Designs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 52:101–110

Lai TL, Lavori PW, Shih M-C (2012) Sequential design of Phase II–III cancer trials. Statist Med 31:1944–1960
Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I (2006) The case of the misleading funnel plot. BMJ 333:597–600
Lewis JA, Facey KM (1998) Statistical shortcomings in licensing applications. Stat Med 17:1663–1673
Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, Frangakis C, Hogan JW, Molenberghs G, Murphy SA, Neaton JD, Rotnitzky A, Scharfstein D, Shih WJ, Siegel JP, Stern H (2012) The prevention and treatment of missing data in clinical trials. New Engl J Med 367:1355–1360
Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH (2009) Sample size tables for clinical studies. 3rd ed. Wiley, Chichester
Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (1999) Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 354:1896–1900
Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. JClin Epidemiol 62: 1006–1012
Moyé LA (2003) Multiple analyses in clinical trials: fundamentals for investigators. Springer, New York
Munro AJ (1998) What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? Commentary. Lancet 352:250–251
Naylor CD (1997) Meta-analysis and the meta-analysis of clinical research. BMJ 315:617–619
Osoba D (2011) Health-related quality of life and cancer clinical trials. Ther Adv Med Oncol 3:57–71
Piantadosi S (2005) Clinical trials: a methodological perspective. 2nd edition. Wiley, New York
Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G (2012) Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? Transl Lung Cancer Res 1:26–35
Pocock SJ (1983) Clinical trials – a practical approach. Wiley, Chichester
PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 352:257–263
PORT Meta-analysis Trialists Group (2010) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer (review) (2010) Cochrane Database Syst Rev; (2): CD002142. DOI: 10.1002/1465–1858.CD002142.pub2.
RANDI2 Randomization system, DKFZ Heidelberg, http://www.randi2.org. Zugegriffen: 9. Mai 2013
Randomizer (2013) Randomizer for clinical trials 1.8.3, Medizinische Universität Graz, Österreich, http://www.randi2.org/ https://www.randomizer.at/demo/web/about.php. Zugegriffen: 21. Juni 2013
Ranstam J, Buyse M, George SL et al. (2000) Fraud in medical research: an international survey of biostatisticians. Control Clin Trials 21:415–427
RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) Berlin, Germany. http://www.recist.com/
Rosenberger WF, Lachin JM (2002) Randomization in clinical trials: theory and practice. Wiley, New York
Royal Statistical Society (2007) Report of the Working Party on Statistical Issues in First-in-Man studies. www.rss.org.uk/main.asp?page=1713σ
Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, LeBlanc M, Sargent D (2009) Randomized Phase II Designs. Clin Cancer Res 15:1883–1890
Sackett DL (1979) Bias in analytical research. J Chronic Disease 32:51–63
Sackett DL (1998) Was ist Evidenz-basierte Medizin? Editorial. In: Perleth M, Antes G (Hrsg) Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag. MMV Medizin Verlag, München, S 9–12
Salek S (1998) Compendium of quality of life instruments. Wiley, Chichester New York
Schrimpf D, Manegold C, Pilz LR (2013) Design of clinical studies: Adaptive randomization and progression-free survival (PFS) as an endpoint in clinical studies of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Clin Pharmaceutical Therapeutics 52:84–86
Schrimpf D, Pilz LR (2012) Adaptive randomization procedures for the web-based randomization system RANDI2. Int J Clin Pharmaceutical Therapeutics 52:85–86
Schrimpf D, Plotnicki L, Pilz LR (2011) Choice and simulation of the randomization procedure for clinical trials. Int J Clin Pharmaceutical Therapeutics 49:91–92
Schulz K, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995) Empirical evidence of bias. JAMA 273:408–412
Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group (2010) Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Ann Intern Med 152:726–732
Schumacher M, Schulgen G (2008) Methodik klinischer Studien. 3. Aufl. Springer - New York - Heidelberg
Schwarzer G, Galandi D, Antes G, Schumacher M (2000) Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikations-Bias und Evidence-based Medicine. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 31:1–21
Seymour L, Ivy SP, Sargent D, Spriggs D, Baker L, Rubenstein L, Ratein MJ, LeBlanc M, Stewart D, Crowley J, Groshan S, Humphrey JS, West P, Berry D (2010) The design of Phase II clinical trials testing cancer therapeutics: Consensus recommendations from the clinical trial design task force of the national Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Clin Cancer Res 16:1764–1769
Soares HP, Kumar A, Daniels S, Cantor A, Hozo I, Clark M, Serdarevic F, Gwede C, Trotti A, Djulbegovic B (2005) Evaluation of new treatment sin radiation oncology. JAMA 293:970–978
Stallard N (2012) Optimal sample sizes for phase II clinical trials and pilot studies. Stat Med 31:1031–1042
Sylvester R, Bartelink H, Rubens R (1994) A reversal of fortune: practical problems in the monitoring and interpretation of an EORTC breast cancer trial. Stat Med 13:1329–1335
Tang J-L, Liu JLY (2000) Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. J Clin Epidemiology 53:477–484
Tang PA, Bentzen, SM, Chen EX, Siu LL (2007) Surrogate endpoints for overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 29: 4562–4568
Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G (2008) Stopping a trial early in oncology for patients or for industry? Ann Oncol 19:1347–1353
Unnebrink K, Windeler J (1999) Sensitivity analysis by worst and best case assessment: is it really sensitive? Drug Inf J 33:835–839
Vastag B (2006) Cancer fraud case stuns research community, prompts reflection on peer review process. JNCI 98:374–376
Vera-Badillo FE, Shapiro R, Ocana A, Amir E, Tannock IF (2013) Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. Ann Oncol (published in advance access) doi:10.1093/annonc/mds636
Vickers A, Goyal N, Harland R, Rees R (1998) Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. Control Clin Trials 19:159–166
Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM et al. (1995) A phase III randomized, double-blind, multi-institutional trial of vaccinia melano-

ma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma. Cancer 75:34–42
Wallack MK, Sivanandham M, Whooley B, Ditaranto K, Bartolucci AA (1996) Favorable clinical responses in subsets of patients from a randomized, multi-institutional melanoma vaccine trial. Ann Surg Oncol 3:110–117
Wang M, Dignam JJ, Zhang QE, DeGroot JF, Mehta MP, Hunsberger S (2012) Integrated phase II/III clinical trials in oncology: A case study. Clin Trials 9:741–747
Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM (2007) Statistics in medicine - reporting of subgroup analyses in clinical trials. New Engl J Med 357:2189–2194
Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, Herman AA, Beveridge RA (2000) High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an onsite review of the Bezwoda study. Lancet 355:999–1003
Weiss RB, Gill GG, Hudis CA (2001) An on-site audit of the South African trial of high-dose chemotherapy for metastatic breast cancer and associated publications. J Clin Oncol 19:2771–2777
Whitehead A (2002) Meta-analysis of controlled clinical trials. Wiley, Chichester
Windeler J (1993) Das Intention-to-treat-Prinzip in klinischen Arzneimittelprüfungen. Arzneimitteltherapie 11:103–111
Wittes J, Brittain E (1990) The role of internal pilot studies in increasing the efficiency of clinical trials. Stat Med 9:65–72
Zohar S, Lian Q, Levy V, Cheung K, Ivanova A, Chevret S (2008) Quality assessment of Phase I dose-finding cancer trials: proposal of a checklist. Clin Trials 5:478–485

Teil II: Organkapitel

Kapitel 16 **Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane – 373**
R. Engenhart-Cabillic, M. W. Groß, M. Henzel, A. Zabel-du Bois, S. Milker-Zabel, D. Rades

Kapitel 17 **Kopf-Hals-Tumoren – 431**
D. Thönnessen, H. Hof, R. Krempien, M. W. Münter, M. Bischof, K. K. Herfarth, D. Schulz-Ertner, K. Fleckenstein

Kapitel 18 **Mammakarzinom – 517**
H. Hof, U. Freund, W. Harms

Kapitel 19 **Thoraxorgane – 557**
S.E. Combs, J. Debus

Kapitel 20 **Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Überganges – 593**
J. Boda-Heggemann, D. Bürgy, U. Ronellenfitsch, P. Fritz, F. Lohr

Kapitel 21 **Magenkarzinom – 619**
D. Neuhof, F. Wenz

Kapitel 22 **Pankreaskarzinom – 629**
M. Treiber, M. J. Eble, R. Krempien

Kapitel 23 **Hepatobiliäre Tumoren und Lebermetastasen – 639**
D. Habermehl, T. W. Kraus, K. K. Herfarth

Kapitel 24 **Rektumkarzinom – 663**
U. Kraus-Tiefenbacher, C. Rödel

Kapitel 25 **Analkarzinom – 689**
F. Lohr, S. Mai

Kapitel 26 **Niere und harnableitende Organe, Nebenniere Nierenzellkarzinom und Harnblasenkarzinom – 703**
D. Thönnessen, F. Wenz, J. Dunst

Kapitel 27 **Prostatakarzinom – 723**
Th. Buhleier, D. Zierhut

Kapitel 28 **Hodentumoren – 745**
J. Claßen, M. Bamberg, F. Wenz

Kapitel 29 **Weibliches Becken – 759**
J. Bahnsen, G. Hänsgen, W. Harms

Kapitel 30 **Tumoren des lymphatischen Systems – 799**
H.T. Eich, J. Kriz, M. Bischof

Kapitel 31 **Weichteilsarkome des Erwachsenenalters – 853**
D. Schulz-Ertner

Kapitel 32 **Hauttumoren – 879**
W. Haase, K. Reisner, J. Claßen

Kapitel 33 **Knochenmetastasen – 911**
M. Treiber, R. Krempien, M. Wannenmacher

Kapitel 34 **Kindliche Tumoren – 923**
S. Milker-Zabel

Kapitel 35 **Notfälle in der Radioonkologie – 941**
P. Drings, D. Schulz-Ertner

Kapitel 36 **Nichtmaligne Erkrankungen – 959**
M. H. Seegenschmiedt

Kapitel 37 **Supportive Therapie – 1045**
C. Konrad, D. Kleinböhl, K. van Ackern, M. Keller, I. Weis, R. Verres

Kapitel 38 **Prinzipien der palliativen Therapie – 1063**
S. Oertel, M. Bischof

Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane

R. Engenhart-Cabillic, M. W. Groß, M. Henzel, A. Zabel-du Bois, S. Milker-Zabel, D. Rades

16.1 Allgemeines – 375
16.1.1 Inzidenz – 375
16.1.2 Klassifikation – 375
16.1.3 Klinische Symptomatik – 375
16.1.4 Diagnostik – 376
16.1.5 Bildgebende Verfahren – 376
16.1.6 Liquordiagnostik – 376
16.1.7 Therapeutische Maßnahmen tumorassoziierter Symptome – 377
16.1.8 Therapiemöglichkeiten – 377
16.1.9 Radiotherapie – 378
16.1.10 Strahlentherapeutische Methodik – 378
16.1.11 Bestrahlungsplanung – 379

16.2 Radiogene Begleitreaktionen – 380
16.2.1 Pathogenese – 380
16.2.2 Verlauf und Symptomatik – 380
16.2.3 Enzephalopathie, kognitive Strahlenfolgen – 381
16.2.4 Neuroendokrine Komplikationen – 381
16.2.5 Radionekrose – 382
16.2.6 Komplikationen an den Sinnesorganen – 382
16.2.7 Therapeutische Maßnahmen – 383
16.2.8 Dokumentation – 384

16.3 Neuroepitheliale Tumoren – 384
16.3.1 Gliome – 384
16.3.2 Ependymale Tumoren – 392
16.3.3 Embryonale Tumoren – 395

16.4 Primäre ZNS-Lymphome – 398
16.4.1 Klinik und Diagnostik – 398
16.4.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen – 398

16.5 Meningeome – 399
16.5.1 Klinik und Diagnostik – 400
16.5.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen – 400
16.5.3 Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung – 402
16.5.4 Mesenchymale nichtmeningotheliale Tumoren – 402

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_16, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

16.6 Selläre und periselläre Tumoren – 405
16.6.1 Hypophysenadenome – 405
16.6.2 Hypophysenkarzinome – 407
16.6.3 Kraniopharyngeome – 408
16.6.4 Chordome bzw. Chondrosarkome – 410

16.7 Arteriovenöse Malformationen – 410
16.7.1 Klinik und Diagnostik – 410
16.7.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen – 411
16.7.3 Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung – 411

16.8 Strahlentherapie von Hirnmetastasen solider Tumoren – 412
16.8.1 Inzidenz – 412
16.8.2 Klinik und Diagnostik – 412
16.8.3 Prognose und prognostische Faktoren – 412
16.8.4 Therapiemodalitäten – 413
16.8.5 Häufige Primärtumoren von ZNS-Metastasen – 416
16.8.6 Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung – 417
16.8.7 Rezidivtherapie – 418
16.8.8 Zusammenfassung – 418

16.9 Raumfordernde spinale Prozesse – 418
16.9.1 Intramedulläre Tumoren – 419
16.9.2 Intradurale extramedulläre Tumoren – 420
16.9.3 Extradurale Tumoren – 421

Literatur – 422

Überblick

Tumoren des zentralen Nervensystems und der Sinnesorgane entstehen in und aus vielfältigen Strukturen und Gewebsarten. Im folgenden Kapitel werden jene Tumoren behandelt, die entweder aus den Nervenzellen des Gehirns, des Hirnstützgewebes (der Glia), der Hirnhäute, der Hirnanhangsgebilde (Hypophyse und Corpus pineale), der Hirngefäße bzw. des Plexus choroideus hervorgehen. Des Weiteren werden die primär im ZNS entstehenden Lymphome, die arteriovenösen Gefäßmissbildungen sowie intrakranielle Metastasen solider Tumoren behandelt.

16.1 Allgemeines

R. Engenhart-Cabillic

16.1.1 Inzidenz

Vergleicht man die Inzidenzzahlen der letzten Jahre, so findet man eine große Varianz mit Angaben zwischen 9–12 pro 100 000 Einwohner pro Jahr.

Hirntumoren machen etwa 1 % der Krebsneuerkrankungen pro Jahr aus und sind für etwa 2 % der jährlichen Todesfälle verantwortlich. Bei Kindern stellen sie nach Leukosen die zweithäufigste Neubildung mit einer Frequenz von 3 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder pro Jahr dar. Auf Hirntumoren sind 25 % der Todesfälle durch maligne Tumoren zurückzuführen. Bis auf die steigenden Inzidenzen der primären ZNS-Lymphome und Metastasen gibt es keine sichere Basis für eine Zunahme primärer Hirntumoren. Gründe sind neben Erhebungsunschärfen geänderte Klassifikationsschemata sowie die deutlich verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und deren Zunahme.

16.1.2 Klassifikation

Allen Klassifikationsschemata liegt ein histogenetisches Einteilungsprinzip zugrunde.

Die von der WHO gewählte histopathologische Graduierung stellt eine der wichtigsten Grundlagen für die Verlaufsbeurteilung und die Therapieentscheidung dar. Neben der Artdiagnose ist die Zuordnung der biologischen Wertigkeit des Tumorgewebes für das Grading wesentlich. Die WHO-Klassifikation schlägt eine 4-stufige Graduierungsskala vor. Grad I entspricht hierbei einem hochdifferenzierten Tumor mit langsamer Wachstumstendenz und günstiger Prognose. Zunehmende Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoseaktivität, ein hohes Proliferationspotenzial und Tumorgewebsnekrosen werden als Zeichen zunehmender Anaplasie gewertet. Der biologischen Wertigkeit WHO-Grad IV werden hochmaligne, wenig differenzierte Tumoren zugeordnet. Als Standard gilt heute die dritte revidierte Einteilung der WHO-Klassifikation 2007 (Louis et al. 2007). Zahlreiche im Rahmen des Kapitels zitierte Therapiestudien hatten als Grundlage andere Klassifikationsschemata. Dies ist beim Vergleich der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Neben den morphologischen Parametern spielen zunehmend immunhistochemische Marker für die neuropathologische Tumordiagnostik eine Rolle. Bei Gliomen sind die immunhistochemischen Marker das saure Gliafaserprotein (GFAP) und das Protein S100 positiv, die epithelialen (Zytokeratine) und die lymphozytären (CD45, CD20) Marker sind negativ, was eine Abgrenzung zu Karzinommetastasen und Lymphomen erlaubt. Eine zuverlässige Unterteilung in astrozytäre, oligodendrogliale und oligoastrozytäre Gliome ist jedoch nicht möglich. Die Bestimmung des proliferationsassoziierten nukleären Antigens Ki-67 mittels MIB1-Antikörper gibt hingegen wichtige Zusatzinformationen zur Differenzierung zwischen WHO-Grad-II-Gliomen und WHO-Grad-III-Gliomen. Prognostisch relevant ist der 1p/19q-Verlust (Bent et al. 2013; Wick et al. 2009) bei oligodendroglialen und oligoastrozytären Gliomen. Mutationen der Isozitratdehydrogenase (IDH) sind prognostisch günstig und differenzialdiagnostisch von Bedeutung. Bei Methylierung der Promoterregion der O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens ist ein prädiktiver Effekt für Temozolomid nachgewiesen (Hegi et al. 2005). Auch maligne Melanome, Meningeome, sarkomatöse Tumoren und Keimzelltumoren besitzen ein spezifisches Markerexpressionsprofil.

16.1.3 Klinische Symptomatik

Bei Patienten mit primären und metastatischen Hirnläsionen sind Kopfschmerzen mit 50 % das führende Symptom.

Zu den unspezifischen Symptomen zählen Schwindel, Müdigkeit, Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen und erhöhtes Schlafbedürfnis. Fokale oder generalisierte epileptische Anfälle treten initial bei etwa 20 % der Patienten auf. Verursacht werden sie durch die Infiltration neuronaler Strukturen als Folge der Verdrängung von Hirngewebe oder durch eine Ischämie als Folge einer Kompression oder einer Hämorrhagie in den Tumor. Die Anfallsbereitschaft ist mit der Tumorhistologie wie der Lokalisation assoziiert. In absteigender Häufigkeit betrifft dies oligodendrogliale Tumoren (75 %), differenzierte Astrozytome (60 %), maligne Gliome und Meningeome (40–50 %), zerebrale Metastasen (30 %) und primäre ZNS-Lymphome (20 %).

Kopfschmerzen und epileptische Anfälle werden von psychopathologischen Veränderungen gefolgt, die bei 20 % der Patienten über lange Zeit vorherrschen. Neben Veränderungen der Persönlichkeit, der intellektuellen Funktionen und kognitiven Fähigkeiten sind es vorwiegend Anpassungsstörungen wie Depressionen und Angststörungen. Im Terminalstadium der Tumorerkrankung zeigen bis zu 85 % der Patienten psychische Störungen gravierenden Ausmaßes. Diese können durch in der Neuroonkologie eingesetzte Medikamente wie Steroide, BCNU, Vincristin, Tamoxifen, Benzodiazepin verstärkt oder ausgelöst werden.

16.1.4 Diagnostik

Im Rahmen der Anamneseerhebung ist das erste durch den Tumor bedingte Symptom und dessen weitere Entwicklung entscheidend.

Der Fremdanamnese ist größeres Gewicht beizumessen. Eine sorgfältige Erhebung des neurologischen und psychopathologischen Befundes dient insbesondere der Dokumentation bereits bestehender Defizite und der Abgrenzung therapiebedingter Begleitreaktionen. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten prätherapeutischen Untersuchungen aufgelistet.

Wichtige prätherapeutische Untersuchungen bei Patienten mit Hirntumoren

- Anamnese
- Neurologischer und psychopathologischer Status
- Bildgebung mit MRT und evtl. CT
- Spinales MRT bei gegebener Risikosituation
- Histologische oder zytologische Diagnosesicherung durch Biopsie oder offene Operation
- Immunhistochemische Markerbestimmung bei gegebener Konstellation
- Liquorpunktion bei gegebener Risikokonstellation
- HIV-Status, insbesondere bei primären und sekundären Lymphomen
- Tonaudiogramm bei gegebener Risikokonstellation
- Ophthalmologisch-endokrinologische Untersuchung bei gegebener Risikokonstellation
- Thoraxröntgenbild, Blutbild, Leber- und Nierenwerte
- Neuropsychologische Untersuchung bei Verfügbarkeit

16.1.5 Bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf einen Hirntumor ist die MRT die Methode der Wahl, gefolgt von der CT. Die potenzielle Bedeutung der molekularen Bildgebung (SPECT, PET MRS, fMRT) für die klinische Routine ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Wichtige Zusatzinformationen können bereits heute für eine optimale Therapie(Biopsie)planung gewonnen werden. Das Methionin-SPECT/PET erlaubt eine bessere Abgrenzung der Tumorinfiltration. Aktuelle Studien zeigen, dass durch die Integration der MET-PET insbesondere bei malignen Gliomen und der AA-PET bei niedergradigen Gliomen eine exaktere Abgenzung des Zielvolumens gelingt. Ob dies zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt, ist Gegenstand klinischer Untersuchungen (Grosu et al. 2002, 2005). Die MRS dient der Bestimmung von Zell- und Membranbestandteilen und gibt insbesondere bei Gliomen Hinweise auf die Proliferationsaktivität und den Entdifferenzierungsgrad. Auch ein Tumorrezidiv kann durch eine Cholinerhöhung frühzeitig detektiert werden. Die Differenzialdiagnose zur Strahlennekrose ist theoretisch durch Nekrosemarker wie Laktat und Lipide möglich. Die Artdifferenzierung ist jedoch schwierig, da sie beim Tumorrezidiv wie der Strahlennekrose erhöht sind. Im Rahmen der Verlaufskontrollen nach Strahlentherapie muss die Pseudoprogression bei der Beurteilung Berücksichtigung finden (Brandsma et al. 2008).

16.1.6 Liquordiagnostik

Die Bedeutung der Liquordiagnostik liegt heute insbesondere im Ausschluss nichttumoröser Läsionen, v. a. entzündlicher Prozesse.

Im Rahmen des Tumorstagings ist die Untersuchung des Liquors integraler Bestandteil bei den in der folgenden Tabelle aufgeführten Erkrankungen.

Liquoruntersuchung – Integraler Bestandteil des Tumorstagings

- Primäre ZNS-Lymphome
- Keimzelltumoren
- Tumoren der Pinealisregion
- Medulloblastome
- Ependymome
- Primitive neuroektodermale Tumoren PNET
- Verdacht auf Meningiosis neoplastica

Eine Kontraindikation zur Lumbalpunktion wegen Einklemmungsrisiko besteht selten. Konstellationen sind klinische Hirndruckzeichen, insbesondere bei Raumforderungen in der hinteren Schädelgrube, z. B.. bei Medulloblastomen und bei Patienten mit Kleinhirnmetastasen.

16.1.7 Therapeutische Maßnahmen tumorassoziierter Symptome

Antiödematöse Therapie

Die klinische Symptomatik korreliert häufig mit dem vom Tumor hervorgerufenen perifokalen Ödem.

Daher sind die Beschwerden oft durch eine effektive antiödematöse Therapie rückläufig. Die Therapie richtet sich nach dem Ausmaß des Hirnödems wie dem zugrunde liegenden Mechanismus. Bei einer Hirndrucksteigerung durch Tumor mit Ödem oder Liquorpassagebehinderung wird zunächst Dexamethason als Bolus von bis 40 mg i. v., danach 4 × 8 mg/Tag oral und bei gutem Ansprechen 6–12 mg/Tag verabreicht. Bei massivem Ödem kann zusätzlich die Dexamethasongabe durch Gabe osmotisch wirksamer Substanzen wie Glycerol 85 % z. B. 4 × 30–60 ml/Tag oder Mannitol 20 % zweimal täglich 250 ml über 1 h unterstützt werden. Klinische Besserungen ödembedingter Hirndruckzeichen konnten auch durch Boswelliasäuren (H 15) erreicht werden. Insbesondere bei Hirntumorpatienten mit Diabetes mellitus stellen die Boswelliasäuren eine mögliche Alternative dar.

Antiepileptische Therapie

Tumorassoziierte Krampfanfälle sind häufig, sie treten meist rezidivierend auf und erfordern eine antikonvulsive Medikation.

Als Pharmaka, deren Wirkung meist gleichwertig sind, werden Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin u. a. eingesetzt. Eine medikamentöse Therapie ist bei einmaligem epileptischem Anfall nicht zwingend notwendig. Auch besteht keine Indikation zur Anfallsprophylaxe vor Strahlen- oder Chemotherapie. Zu bedenken ist, dass Antikonvulsiva zentralnervöse Begleitsymptome verursachen und mit zahlreichen Chemotherapeutika interagieren und potenziell deren Wirksamkeit reduzieren (Glantz et al. 2000).

Bei Therapie des Anfallsfokus kann ein Ausschleichversuch erfolgen. Die Patienten müssen jedoch über das Rezidivrisiko und die Fahruntauglichkeit aufgeklärt werden.

Fahrverbot

Die Fahrtauglichkeit ist abzusprechen, wenn aufgrund des körperlichen und geistigen Zustandes eine Verkehrsgefährdung vorliegt oder in einem absehbaren Zeitraum mit der Gefahr des plötzlichen Verlustes zu rechnen ist. Dies gilt nach den Richtlinien des Bundesministers für Verkehr zu Krankheit und Kraftverkehr in der Fassung von 2000 obligat für Patienten mit epileptischen Anfällen. Hiervon kann bei minimalem Risiko eines Anfallrezidivs abgewichen werden. Es sollte in jedem Fall jedoch ein sozialmedizinisches Gutachten eingeholt werden. Nach folgenden Konstellationen ist kein obligates Fahrverbot auszusprechen:

- Einmaliger Anfall und ein anfallfreies Intervall von 6 Monaten
- Kurz nach Hirnoperation aufgetretene Anfälle (etwa 2 Wochen) und ein anfallfreies Intervall von 6 Monaten
- Mehrmalige Anfälle – anfallsfreie Zeit von 1 Jahr
- Mehrjährige Anfälle – anfallsfreie Zeit von 2 Jahren

16.1.8 Therapiemöglichkeiten

Die Entscheidung für ein spezielles Therapiekonzept setzt in der Neuroonkologie eine histopathologische Diagnostik voraus.

Neben der Lokalisation und Histologie des Tumors begrenzen vorwiegend der Allgemeinzustand des Patienten, das Alter und Begleiterkrankungen die Therapiemöglichkeiten.

Die offene mikrochirurgische Resektion ist meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme. Bei eloquenter Lokalisation gibt die stereotaktische Biopsie mit Entnahme kleiner serieller Proben entlang des gesamten stereotaktischen Zieltraktes in etwa 90 % eine sichere Diagnose bei geringer Morbidität (3–4 %) und Mortalität (< 1 %). Grundsätzlich steht für die Indikation zur mikrochirurgischen Resektion der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität im Vordergrund. Das chirurgische Vorgehen richtet sich dabei nach Art und Lage des Tumors sowie der Frage, ob eine radikale kurative Tumorentfernung möglich erscheint oder nur eine Diagnosesicherung möglich ist. Die Indikation zur operativen Therapie ergibt sich aus der klinischen Symptomatik, der vitalen Bedrohung aufgrund des raumfordernden Charakters und der Lage des Tumors zu funktionell wichtigen Zentren.

Trotz intensivster Bemühungen der letzten Jahre hat die Chemotherapie gegenüber der Operation und Strahlentherapie, bis auf wenige Ausnahmen wie bei anaplastischen Oligodendrogliomen, Glioblastomen und primären ZNS-Lymphomen, eine untergeordnete Bedeutung. Aktuelle Bemühungen zielen darauf ab, bei Patienten molekulargenetische oder biochemische Parameter zu identifizieren, die besonders auf eine Therapieform ansprechen. So zeigte sich bisher der Verlust genetischen Materials auf dem Chromosomenabschnitt 1 p/19 q als positiver Prädiktor für das Ansprechen von PCV bei Oligodendrogliomen. Auch bei positivem MGMT-Status beim Glioblastom ist ein prädiktiver Effekt auf Temozolomid und Strahlentherapie nachgewiesen (van den Bent et al. 2006; Hegi et al. 2005)

16.1.9 Radiotherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie hängt in erster Linie von der histologischen Klassifikation, aber auch von der Tumorlokalisation und dem Restbefund nach Resektion ab.

Cave
Die histologische oder zytologische Sicherung sollte grundsätzlich vor Einleitung einer Strahlentherapie erfolgen.

Nur in Ausnahmefällen, z. B. bei einem gesicherten, metastasierenden Primärtumor, oder einem sezernierenden Keimzelltumor mit deutlich erhöhten Tumormakern im Liquor und/oder Serum, kann hierauf verzichtet werden.

Als Fazit für die Praxis gilt, bis auf wenige Ausnahmen, dass Tumoren der WHO-Grad-I- und -II-Klassifikation nach Komplettresektion keiner adjuvanten Therapie zugeführt werden. Bei einer biologischen Wertigkeit WHO-Grad III und IV gilt für alle Tumorentitäten unabhängig vom Resektionsgrad eine Indikation zur Strahlentherapie.

Bei den malignen intrakraniellen Tumoren kommt die Strahlentherapie überwiegend additiv oder adjuvant zum Einsatz. Auch nach kompletter Resektion ist eine postoperative Bestrahlung obligat. Der Beginn der Strahlentherapie erfolgt 2–4 Wochen nach mikrochirurgischer Resektion, nach Abschluss der Wundheilung und kontrolliertem Hirndruck ggf. unter Kortikosteroidmedikation und Antikonvulsiva. Als primäre Therapiemodalität ist die Strahlentherapie indiziert bei dem hochstrahlensensiblen Germinom, den markerpositiven Pinealistumoren, den primären ZNS-Lymphomen, die keiner Chemotherapie zugeführt werden können sowie bei allen malignen inoperablen Hirntumoren, sofern sie symptomatisch sind oder radiologisch eine Progredienz aufweisen.

Bei den differenzierten, benignen Tumoren ist der Stellenwert der Strahlentherapie nicht abschließend geklärt. Dies ist der Fall, obwohl mehrere prospektive Therapiestudien zur postoperativ additiven oder primären Bestrahlung kohärente Ergebnisse mit Verlängerung der progressionsfreien Zeit, der Überlebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität aufweisen. Resultate prospektiv-randomisierter Studien liegen nur für die Gliome WHO-Grad II vor.

Allgemein akzeptierte Indikationen für die Strahlentherapie bei den differenzierten, benignen Tumoren sind:

- Inoperabilität,
- inkomplette Resektion,
- radiologisch dokumentierter und klinischer Progress und
- Rezidivsituation.

Eine radikale Tumorexstirpation stellt keine Indikation zur Strahlentherapie dar. Ausnahmen bilden jene Tumorentitäten mit hohem Rezidivpotenzial wie z. B. zerebrale Chordome, Hämangioperizytome und atypische Meningiome.

Kontraindikationen zur Strahlentherapie sind der Nachweis einer diffusen degenerativen Enzephalitis (z. B. Urämie), eine schwere Anorexie und ein vorbestehendes generalisiertes Hirnödem mit ausgeprägter intrakranieller Drucksteigerung. Diese sollte vor Einleitung der Strahlentherapie medikamentös (Steroide, Saluretika, Osmodiuretika) kontrolliert sein. Bei Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand sollte die Indikation sehr zurückhaltend gestellt werden. Eine relative Kontraindikation stellt eine bereits vorausgegangene, hochdosierte Strahlenbehandlung der identischen Region dar, obwohl einige experimentelle Untersuchungen auf eine gewisse Regeneration des Nervengewebes hinweisen (Ang et al. 1993; Wong u. Hao 1997). Die Indikation zu einer erneuten Bestrahlung muss jedoch unter Beachtung aller Therapieoptionen interdisziplinär abgewogen werden und stellt jeweils eine Individualentscheidung dar.

16.1.10 Strahlentherapeutische Methodik

Die Methodik bei der Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstumoren wird individuell gewählt und insbesondere von der regionalen Tumoranatomie, der pathologischen Abgrenzbarkeit und der liquorgenen Metastasierung bestimmt.

Perkutane Bestrahlung

Die perkutane Strahlentherapie von ZNS-Tumoren erfolgt überwiegend mit ultraharten Photonen von 6–10 MV und Co-60-Gammastrahlen.

Die Verwendung schneller Elektronen mit ihrer steuerbaren Eindringtiefe ist für spezielle Indikationen wie z. B. kalotteninfiltrierende Prozesse vorbehalten. Protonen besitzen insbesondere durch ihre optimale physikalische Steuerbarkeit einen theoretischen Vorteil. Bei dichtionisierenden Strahlenarten wie Kohlenstoffionen wird zusätzlich die höhere biologische Wirksamkeit genutzt. Die Indikation für eine Protonenbestrahlung sollte insbesondere für Kinder geprüft werden. Der Stellenwert der Schwerionen wird aktuell im Rahmen klinischer Studien geprüft. Die Therapie mit Ionen ist nur in wenigen, speziell ausgewiesenen Zentren möglich. Strahlenarten wie Neutronen, Pi-Mesonen oder Bor-Neutroneneinfang haben bisher bei keiner Indikation einen klinischen Vorteil erbracht.

Konformationstechnik

Bei den meisten Indikationen kommen die Konformationstechniken in Form der Intensitätsmodulierten Steh-

feldtechniken oder –Bewegungstechniken bzw. die stereotaktischen Bestrahlungsmethoden zum Einsatz. Diese modernen Verfahren der Konformationsstrahlentherapie dienen dazu, dass das zu bestrahlende Volumen möglichst eng und individuell erfasst wird und die Bestrahlungsdosis außerhalb des Zielvolumens steil abfällt.

Eine optimale Reproduzierbarkeit wird durch rigide Fixierung des Patientenkopfes (Helmtechnik bzw. invasive Rahmenfixation) und die IGRT erreicht. Die Abgrenzung des klinischen Zielvolumens ist für die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken identisch. Die hohe Genauigkeit erlaubt eine Reduzierung des Sicherheitssaumes zwischen CTV und PTV auf 0,3 mm bei der Radiochirurgie bzw. (2–3 mm) bei der stereotaktischen Radiotherapie (▶ Kap. 7) und den intensitätsmodulierten Techniken.

16.1.11 Bestrahlungsplanung

Die Festlegung des Planungszielvolumens wie die optimale Bestrahlungstechnik werden von der Ausbreitungscharakteristik, der radiologischen Abgrenzbarkeit und der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Tumorgewebe und Risikostrukturen bestimmt.

Der 3-D-Bestrahlungsplanung und -Bestrahlung kommt wegen der engen Nachbarschaft zu den Risikostrukturen eine besondere Bedeutung zu. Neben der räumlichen Darstellung ermöglicht sie die beliebige Wahl planarer und nonkoplanarer irregulärer Feldformen, Feldeintrittspforten sowie die räumliche Dosisapplikation.

Grundlage für die Bestrahlungsplanung sind CT- und MRT-Bilder, wobei die MRT der CT durch die bessere Abgrenzung der Tumoren überlegen ist. Speziell bei den niedriggradigen Gliomen sollte die Planungsuntersuchung auf der Basis einer T_2-gewichteten MRT-Untersuchung erfolgen. Eine optimale Planungsgrundlage der Schädelbasistumoren stellen fettunterdrückte Gradientenechosequenzen dar. Der Schichtabstand der Planungs-CT bzw. -MRT ist entsprechend der Tumorentitäten zu wählen. Bei malignen Prozessen sind 3–5 mm ausreichend, bei benignen Prozessen im Bereich der Schädelbasis sollte der Schichtabstand im Tumorbereich unter 2 mm betragen. ^{18}F-FDG-PET bzw. ^{11}C-MET-PET stellen insbesondere bei malignen Gliomen eine komplementäre Methode zum MRT dar (Grosu et al. 2005, 2012).

Zielvolumenkonzepte

Entsprechend der Ausbreitungscharakteristik werden folgende 3 Volumina strahlentherapeutisch definiert:

- Bestrahlung der (erweiterten) Tumorregion: Das Tumorvolumen GTV erfasst den neuroradiologisch abgrenzbaren Tumor. Der Sicherheitssaum richtet sich nach der lokalen Infiltrationstiefe der Tumorentität. Bei diffus infiltrierenden malignen Läsionen beträgt der Sicherheitssaum ≥ 10 mm. Erfolgt bei den benignen, lokal verdrängend wachsenden Tumoren wie Meningeomen, Akustikusneurinomen, Kraniopharyngeomen, Hypophysenadenomen oder gut abgrenzbaren Gliomen WHO-Grad I die Festlegung des Zielvolumens mit MRT und Bildfusion unter Verwendung der stereotaktischen Techniken, sind nur einige Millimeter Sicherheitsabstand zum GTV erforderlich. Bei Chordomen, Hämangioperizytomen oder niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) ist aufgrund der Infiltration ein Sicherheitssaum von 5 mm zu wählen.
- Der Sicherheitsabstand zwischen CTV und PTV hängt von der gewählten Lagerungsgenauigkeit und Reproduzierbarkeit ab. Bei konventioneller Maskenlagerung und Simulation beträgt die Lagerungsungenauigkeit bis zu 7 mm; bei den speziellen stereotaktischen Helmfixierungen und stereotaktischen Zielpunkteinstelltechniken wie den IGRT-Techniken sind 2 mm ausreichend (Groß et al. 2003)
- Ganzhirnbestrahlung: Die Ganzhirnbestrahlung erfolgt prophylaktisch oder aus therapeutischer Notwendigkeit. Bei der prophylaktischen Bestrahlung bei ALL ist darauf zu achten, dass die gesamte Schädelbasis unter Einschluss der Fossa cribriformis und der teils seitlich weit nach kaudal reichenden Temporallappen ausreichend erfasst wird. Der Einschluss der Retrobulbärräume ist obligat. Der Sicherheitssaum sollte 10 mm betragen. Die Bestrahlung erfolgt über seitliche isozentrische Gegenfelder mit individueller Abschirmung (»Helmtechnik«). Auf die Dosisanpassung im kontralateralen Retrobulbärraum muss geachtet werden (Kortmann et al. 1995). Zur Vermeidung von Rezidiven ist eine Abweichung von dieser Feldform lediglich in der palliativen Situation, bei Vorliegen von Hirnmetastasen solider Tumoren erlaubt. Hier werden opponierende isozentrische Gegenfelder verwendet, wobei die kaudale Feldgrenze durch die Verbindungslinie zwischen oberem Orbitarand und äußerem Gehörgang definiert ist.

Cave

Hirnparenchym der vorderen und mittleren Schädelgrube ist unzureichend erfasst. Dies ist bei der Metastasenlokalisation zu berücksichtigen.

- Kraniospinalbestrahlung: Die Bestrahlung des gesamten Liquorraumes erfolgt bei den Tumorentitäten, die zur liquorgenen Metastasierung neigen. Aus Gründen der Prophylaxe wird die Liquorraumbestrahlung mit Dosisaufsättigung (»Boost«) auf die Tumorregion beim Medulloblastom und den primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET) durchgeführt

(Bouffet et al. 1992). Bei anaplastischen Ependymomen ist das Risiko einer leptomeningealen Absiedelung mit 2–6 % bei supratentorieller und etwa 20 % bei infratentorieller Lokalisation gering, sodass heute eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes nur bei positiver Liquorzytologie bzw. nachgewiesener Metastasierung gerechtfertigt ist (Timmermann et al. 2000). Bei den intrakraniellen Keimzelltumoren orientiert sich das Therapiekonzept an der Artdiagnose und dem Nachweis von Tumormarkern in Serum und Liquor. Die reinen Germinome sollten entsprechend der MAKEI-94-Studie und der SIOP CNS GCT 96 Studie eine kraniospinale Bestrahlung von 24 Gy plus eine Dosisaufsättigung von 16 Gy auf die erweiterte Tumorregion erhalten. Bei den sonstigen Keimzelltumoren kommt ein multimodales Therapiekonzept zum Einsatz. Bei positivem Liquornachweis wird eine Bestrahlung der kraniospinalen Achse mit 30 Gy und ein Tumor-Boost von 24 Gy empfohlen. Das Planungszielvolumen schließt den zerebralen Liquorraum ein, umfasst den gesamten Spinalbereich einschließlich der Duratascheen an den Spinalwurzeln und reicht bis in Höhe von S3. Die technische Durchführung der Neuroachsenbestrahlung erfordert einen hohen Qualitätsstandard mit sicherer und reproduzierbarer Immobilisierung des Körpers durch Gips- oder Vakuumschale. Die Dosisberechnung des Spinalfeldes erfolgt im Zentralstrahl in Rückenmarkstiefe. Größere Dosisabweichungen sind durch Bolus oder Kompensator auszugleichen. Wenn möglich, sollte die Bestrahlung der Spinalachse über ein zusammenhängendes dorsales Feld erfolgen. Dies kann durch Wahl eines größeren Fokus-Haut-Abstands möglich werden. Sind 2 dorsale spinale Bestrahlungsfelder notwendig, sollte das kraniale Spinalfeld bis zu L1–L2 reichen. Unter- und Überdosierungen sind durch die Feldgrenzenverschiebetechnik auszugleichen. Der Ausgleich der Divergenz des Spinalfelds zum Schädel erfolgt durch Blendendrehung des opponierend eingestrahlten Helmfelds und Tischdrehung bzw. die Option der asymmetrischen Blenden.

16.2 Radiogene Begleitreaktionen

M. W. Groß

16.2.1 Pathogenese

Die reifen Neurone des zentralen Nervensystems werden nicht zuletzt aufgrund ihres postmitotischen Zustands als strahlenresistente Zellen angesehen.

Eine höhere Empfindlichkeit weisen die noch proliferativ aktiven glialen Zellen sowie die Endothelien der kleinen Gefäße auf. Sie stellen das Interstitium dar, das die Nervenzellen ernährt und stützt. Eine Schädigung dieses Gefäßbindegewebes führt konsekutiv zu einer Beeinträchtigung der Nervenzellen selbst.

Schon einen Tag nach hochdosierter Einmalbestrahlung kommt es dosisabhängig zu einem Extravasat von Serumprotein, insbesondere Albumin, als Zeichen einer gestörten Blut-Hirn-Schranke. Diese nimmt im Verlauf von einigen Tagen zu, um innerhalb von 4 Wochen wieder auf den Normalzustand zurückzugehen (Nakata et al. 1995). Eine reversible Demyelinisierung kann 2–3 Monate nach einer hochdosierten Bestrahlung auftreten (subakute Reaktion). Diese Demyelinisierungsvorgänge sind zunächst noch vereinzelt und zusammen mit astrozytären und mikroglialen Veränderungen anzutreffen. Auch können sich perivaskuläre monozytäre Infiltrate finden. Dosisabhängig kann eine zusätzliche Schädigung der Kapillarendothelien mit Endothelproliferation oder -verlust, hämorrhagischen Exsudationen und kapillären Obstruktionen einhergehen.

Im weiteren Verlauf kommt es zur Auflösung der Integrität der Neuronen und zu fortschreitenden Veränderungen an den Gefäßen und der Glia. Eine zunehmende Gliose und Demyelinisierung geht mit vaskulären Veränderungen und einem zunehmenden vasogenen Hirnödem einher, das zu einer weiteren Verschlechterung der Versorgungssituation der Nervenzellen führt. MRT-Veränderungen aufgrund einer gestörten Blut-Hirn-Schranke zeigen sich im Tiermodell dosisabhängig nach 5–19 Monaten. Umschriebene Radionekrosen oder Leukoenzephalopathien treten 9 Monate bis 3 Jahre nach fraktionierter Bestrahlung auf. Vorwiegend spielen dabei Veränderungen der Blutgefäße mit Verschlechterung der Mikrozirkulation und konsekutivem Nervenzelluntergang eine Rolle (van der Kogel 1991; Fajardo 1992).

16.2.2 Verlauf und Symptomatik

RTOG und EORTC unterscheiden lediglich zwischen akuten (bis 90 Tage nach Therapiebeginn) und chronischen (> 90 Tage nach Therapiebeginn) Strahlenwirkungen.

Die Reaktionen des Hirngewebes lassen sich nach ihrem zeitlichen Verlauf jedoch besser in 3 Phasen, die akute, die subakute und die chronische Phase, unterteilen (Sheline et al. 1980).

- Die akute Phase tritt innerhalb von Stunden bis Wochen nach Bestrahlung auf und ist vollständig reversibel. Durch Zunahme des perifokalen Ödems kann es zu einer Verstärkung bzw. zur Auslösung neurologischer Ausfälle kommen.

- Die subakute Phase (frühe Spätphase) tritt einige Wochen bis Monate nach erfolgter Strahlentherapie auf und ist ebenfalls innerhalb weniger Wochen voll reversibel. Sie ist durch uncharakteristische neurologische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Lethargie und selten Somnolenz gekennzeichnet. Ursächlich sind reversible herdförmige Demyelinisierungen. Bei der Leukoenzephalopathie, die klinisch als Somnolenzsyndrom gelegentlich bei der kindlichen ALL beobachtet wurde, ist neben einem pathologischen EEG eine Erhöhung des basischen Myelinproteins als Folge der Demyelinisierung nachzuweisen. Im Verlauf weniger Wochen bildet sich das Krankheitsbild zurück. In Verbindung mit Methotrexat kann es jedoch zu Intelligenzdefekten und selten auch zum Tod durch Ausbildung einer nekrotischen Leukoenzephalopathie führen (Ball et al. 1992; Bleyer u. Griffin 1980; De Angelis et al. 1992).
- Die chronische Phase (späte Spätphase) weist ein breites Symptomspektrum auf, das von diskreten neuropsychologischen Ausfällen über fokal-neurologische Symptome bis hin zur letalen Hirnnekrose reichen kann. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der klinischen Verschlechterung kann hierbei mehrere Jahre betragen.

Auch für das Zentralnervensystem wurde im Rahmen des Quantec (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) –Projekts(Bentzen et al. 2010) eine Aktualisierung der Dosis-Effekt- und Dosis-Volumen-Beziehungen für unerwünschte Wirkungen der Strahlentherapie vorgenommen. Für das Gehirn wird hierbei hauptsächlich auf die kognitiven Folgen und die Nekrose fokussiert (Lawrence et al. 2010).

16.2.3 Enzephalopathie, kognitive Strahlenfolgen

Bei der Enzephalopathie liegt eine fokale oder diffuse Schädigung der weißen Substanz vor.

Sie tritt besonders nach großvolumiger Bestrahlung oder Chemotherapie auf und geht mit Einschränkungen von Intelligenz und Gedächtnis sowie feinmotorischen Störungen einher. Diese ist v. a. bei Kindern und Patienten mit guter Prognose von zentraler Bedeutung (Brown et al. 2003; Habrand u. de Crevoisier 2001). Die klinische Symptomatik muss keine entsprechenden Veränderungen in der Bildgebung widerspiegeln – sensitiver sind neuropsychologische Untersuchungen. Daten zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigten auch nach Dosen von 10×3 Gy keine signifikanten Effekte (Aupérin et al. 1999). Magnetresonanztomographische und klinische Zeichen der Enzephalopathie nehmen mit dem bestrahlten Volumen deutlich zu, wobei die Höhe der Einzeldosis und das Patientenalter die MRT-Veränderungen deutlich stärker als die Symptomatik beeinflussen (Swennen et al. 2004).

Signifikante Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten wurden zunächst nach der Gabe hoher Einzeldosen von 3–6 Gy beschrieben. Teilhirnbestrahlungen auch mit Dosen von 54–60 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy scheinen keine nennenswerte Beeinträchtigung nach sich zu ziehen (Lawrence et al. 2010).

Cave
In den ersten 3 bis 5 Lebensjahren sollte eine Bestrahlung vermieden werden.

Das kindliche, noch nicht ausgereifte Gehirn reagiert insbesondere vor dem 3. Lebensjahr empfindlicher, wenn die Myelinisierung der zerebralen Nervenfasern noch weitgehend fehlt. Erst allmählich nimmt die Strahlensensitivität des Gehirns ab (Lacaze et al. 2003; Mulhern et al. 2001).

Kognitive Strahlenfolgen wurden bei Kindern mit Testverfahren zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz untersucht. Die größten Erfahrungen bestehen nach großvolumiger Bestrahlung bei ALL oder Medulloblastomen. Dosen unter 20 Gy werden von Kindern über 3 Jahren zumeist ohne messbare Einschränkung toleriert, ab 30 Gy treten erste Effekte auf und nach Dosen bis 60 Gy entwickeln bis zu 40 % der Kinder funktionell signifikante Defizite (Palmer et al. 2001; Ris et al. 2001; Sheline et al. 1980). Teilhirnbestrahlungen, insbesondere von kleineren Volumina, führen erst ab Dosen von über 50 Gy zu messbaren Effekten (Brown et al. 2003; Swennen et al. 2004).

16.2.4 Neuroendokrine Komplikationen

Eine strahleninduzierte Reduktion der Hormone GH, TSH, ACTH kann ab 6 Monate nach der Strahlenbehandlung auftreten.

Klinische Symptome sind Verlangsamung, Antriebslosigkeit und eingeschränkte Belastbarkeit. Besonders radiosensitiv sind TSH und GH. Ab 25 Gy kann es bei Erwachsenen zu Antriebslosigkeit und Fettsucht, bei Kindern zu Wachstumsstörungen kommen. Andere Hormonwerte sinken üblicherweise erst nach Dosen von über 40 Gy, ausgeprägt ab 50 Gy (Habrand et al. 1999; Regine et al. 1993; Schulz-Ertner et al. 2002). Hormonelle Veränderungen können bis zu einigen Jahren nach der Strahlentherapie beobachtet werden, sodass die Hormonspiegel regelmäßig kontrolliert und ggf. eine Substitutionsbehandlung eingeleitet werden sollten. Vor allem bei Kindern

sind neuroendokrine Komplikationen schwerwiegender als bei Erwachsenen und frühzeitig zu therapieren (Sklar u. Constine 1995).

16.2.5 Radionekrose

Die Radionekrose stellt die schwerwiegendste Spätkomplikation dar.

Nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie tritt sie nach Jahren auf, nach einer Radiochirurgie kann sie bereits nach Wochen manifest werden. Die Symptomatik einer klinisch bedeutsamen Radionekrose hängt von ihrer Lage ab. Dementsprechend entwickeln sich Symptome wie bei einer raumfordernden Läsion, die aus Krampfanfällen, Lähmungen, Ausfall von Hirnleistungen, Sinnesleistungen oder Hirnnervenfunktionen bestehen können. Problematisch sind insbesondere vitale, inoperable Lokalisationen. Als prädiktive Faktoren für die Nekroseentstehung gelten das Volumen und die eingestrahlte Dosis (Emami et al. 1991; Shaw et al. 2002). Neuroradiologisch ist die Hirnnekrose durch eine progrediente Schrankenstörung charakterisiert. Die Differenzierung gegenüber einem malignen Rezidiv ist in der Regel nicht möglich. Ein erhöhter Stoffwechsel in der Aminosäuren-PET kann unter Umständen richtungsweisend sein.

Neben individuellen Faktoren wie Alter, Traumata, Stoffwechselerkrankungen und den gewebespezifischen Unterschieden wird die Toleranz des Gehirns v. a. von den Bestrahlungsparametern beeinflusst. Bestrahltes Volumen, Höhe der Einzel- und Gesamtdosis sowie Gesamtbehandlungsdauer stellen die entscheidenden Faktoren dar.

Nach den Quantec-Daten liegt die Toleranz für das Gehirn etwas höher als von Emami (Emami et al. 1991) beschrieben. Die TD 5/5 liegt bei etwa 72 Gy in konventioneller Fraktionierung. Diese Toleranz sollte jedoch nicht ausgeschöpft werden, da eine symptomatische Nekrose eine schwerwiegende Nebenwirkung darstellt. Die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 60 Gy, die für viele maligne Tumoren als Standard angesehen wird, ist als sicher einzustufen. Der Hirnstamm scheint geringfügig empfindlicher zu reagieren. Eine komplette Bestrahlung mit 54 Gy ist tolerabel, Partialvolumina können bis zu 59 Gy belastet werden. Höhere Einzeldosen und hyperfraktionierte Bestrahlungen werden von beiden Organen schlechter toleriert (Lawrence et al. 2010; Mayo et al. 2010a).

Bei der Einzeitbestrahlung ist das Volumen, das über 12 Gy erhält, bedeutsam, oberhalb von ca. 10 ml steigt die Rate an symptomatischen Nekrosen stark an. Auf eloquente Regionen sollte zur Minimierung der Toxizität besonderes Augenmerk gerichtet werden. Am Hirnstamm beispielsweise sollte eine Maximaldosis von 12,5 Gy nicht überschritten werden

16.2.6 Komplikationen an den Sinnesorganen

Radiogene Schädigungen des Auges und der Orbita können bei Bestrahlung intraorbitaler, paranasaler oder zentralnervöser Tumoren auftreten.

Die Vielzahl der beteiligten Gewebe führt zu einem variablen Zeitverlauf mit einem breiten klinischen Spektrum. Der Funktionsverlust einzelner Komponenten kann zu sekundären Schäden anderer intraorbitaler Gewebe führen.

Auge

Die Lider sowie die Konjunktiven zeigen die typischen Akutreaktionen mit ödematöser Schwellung und Erythem.

Der Verlust von Meibom-Drüsen führt zu einer chronischen Konjunktivitis. Am Augenlid können ein Ektropium, Entropium oder ein Verschluss des Ductus nasolacrimalis auftreten. Die Atrophie der Tränendrüsen führt ab 40 Gy zum Sicca-Syndrom mit Keratoconjunctivitis sicca und dem Risiko einer Ulzeration der Hornhaut und dadurch zum Verlust des Auges.

Eine Katarakt manifestiert sich ab 0,5 Gy mit steigender Dosis kontinuierlich, wobei ab 50 Gy kein vernünftiger Linsenersatz mehr möglich ist. Ein erhöhter Augeninnendruck begünstigt das Risiko (Rudoler et al. 1997; Neriishi et al. 2012).

Die radiogene Retinopathie verläuft ähnlich wie die diabetische Retinopathie und wird analog therapiert. Ein zusätzlich bestehender Diabetes stellt einen erheblichen Risikofaktor für eine Retinopathie mit einem 21fach gesteigerten Risiko dar (Wakelkamp et al. 2004).

Die Komplikationsrate nach Bestrahlung von Teilen des optischen Apparates (N. opticus, Chiasma opticum) variiert mit der Einzeldosis. Bei fraktionierter Dosisapplikation von 1,8 Gy–55 Gy beträgt die Inzidenz < 1 % und steigt zwischen 55 und 60 Gy auf 3–7 % (Mayo et al 2010b). Bei Einmalbestrahlung bis 8 Gy fand sich keine Neuropathie. Nach Einzeldosen zwischen 10 und 20 Gy lag die Rate bei 20 % (Leber et al. 1995; Tishler et al. 1993). Die Toleranzdosen für die einzelnen Strukturen sind in der ◘ Tab. 16.1 zusammengefasst (Gordon et al. 1995; Takeda et al. 1999; Wiegel et al. 2002).

Ohr

Die Inzidenz radiogener Schädigungen am Ohr wird häufig unterschätzt.

Tab. 16.1 Toleranzdosen des optischen Apparates bei konventioneller vs. Einzeittherapie. (Mayo et al 2010b)

Gewebe	Effekt	RT-Dosen	RS-Dosen
Konjunktiva	Konjunktivitis, akut	40	8
	Teleangiektasien,	30	
	chronisch		
	Konjunktivitis,	55–75	
	chronisch		
Kornea	Keratitis, Ödem	30–50	
	Ulkus, Vernarbung	> 60	
Iris	Glaukom	> 40–50	
Linse	Katarakt	0,5–12	2
Retina	Retinopathie	> 45–50	
Sehnerv	Neuropathie	55	8
	Zentralarterienverschluss	> 55	
Tränendrüse	Trockenes Auge,	> 20	6
	transient		
	Atrophie, Sicca-Syndrom	> 40–60	10
Ductus nasolacrimalis	Stenose Erythem	65–75 30–40	
Augenlid	Wimpernverlust	40–60	
	Teleangiektasien	> 50	

RS Radiochirurgie, *RT* Stereotaktische Radiotherapie.

Ab etwa 30 Gy können eine akute seröse Otitis media, ein Paukenerguss, eine Hörminderung und Ohrgeräusche auftreten. Ab 55 Gy treten chronische Otitiden auf (Emami et al. 1991). Zunächst kommen abschwellende Nasentropfen zum Einsatz, oft ist aber auch eine Paukendrainage notwendig. Ein kompletter Hörverlust durch Schädigung der Kochlea oder des Hörnerven ist ab Dosen über 62 Gy möglich, das Risiko einer Hörminderung beginnt bereits bei Dosen über 45 Gy (Bhandare et al. 2010). Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie einer ototoxischen Chemotherapie reichen Dosen über 32 Gy (Merchant et al. 2004). Patienten mit Vorliegen einer Neurofibromatose Typ II weisen ebenfalls eine höhere Empfindlichkeit auf (Fuss et al. 2000).

Nach Radiochirurgie von Akustikusneurinomen wird ein Erhalt brauchbaren Hörens in bis zu 75 % erreicht. Eine Ertaubung entwickelt sich in 18 %, eine Hörminderung um mehr als 20 dB in 46–61 % der Fälle.

Zu Hörerhalt nach einer Radiochirurgie sollte die maximale Dosis im Innenohr und am N. vestibulocochlearis nicht über 12–14 Gy betragen (Bhandare et al. 2010).

Hirnnerven

Schäden des N. facialis oder des N. trigeminus als Komplikation der Bestrahlung werden, dosisabhängig, zwischen 14 % und 57 % beschrieben, davon sind die Schäden in 8 % der Fälle permanent (Mendenhall et al. 1996; Spiegelmann et al. 2001).

Die absolute Vulnerabilität der Hirnnerven nimmt über den N. facialis, den N. trigeminus und den N. vestibulocochlearis zu. Anscheinend weisen die sensorischen Fasern eine höhere Strahlensensibilität auf. Das Neuropathierisiko für diese Nerven hängt nicht nur von der Dosis, sondern auch von der bestrahlten Nervenlänge wie der Vorschädigung ab (Flickinger et al. 1996; Meeks et al. 2000).

16.2.7 Therapeutische Maßnahmen

Die wichtigste Prophylaxe akuter und chronischer Toxizität ist eine sorgfältige Indikationsstellung und Planung der Radiotherapie.

Allenfalls für Akutreaktionen existiert eine medikamentöse Prophylaxe in Form einer prätherapeutischen Gabe von Kortikosteroiden.

Die Supportivbehandlung der akuten Toxizität entspricht der Prophylaxe. Symptomatisch gelangen Analgetika, Kortikosteroide, HT_3-Antagonisten und Antikonvulsiva zur Anwendung. Symptomatische neuroradiologische Veränderungen sprechen ebenfalls gut auf Steroide an. Im Allgemeinen bildet sich die Symptomatik besser und schneller als die morphologischen Alterationen zurück.

Die Therapie der Radionekrosen besteht aus der antiödematösen Therapie mit Kortikosteroiden oder osmotischen Diuretika (Glyzerol, Mannit, Sorbit) sowie der operativen Ausräumung (Woo et al. 1987). Diese Maßnahmen sind in ihrer Kapazität limitiert und nicht risikolos. Einen neuen vielversprechenden Ansatz stellt die hyperbare Oxygenierung dar. Eine kleine Stichprobe von Patienten mit symptomatischen Radionekrosen profitierte von dieser Therapieoption. Nach 20–30 Sitzungen zeigte sich in allen Fällen eine Stabilisierung oder Besserung der Symptome (Chuba et al. 1997).

Eine frühzeitige Behandlung mit künstlicher Tränenflüssigkeit und Antibiotika kann bei konjunktivaler Reizung und trockenem Auge den Verlauf positiv beeinflussen. Eine ausgeprägte Trockenheit des Auges erfordert einen Uhrglasverband.

Eine Otitis media mit Paukenerguss ist mit abschwellenden Maßnahmen und Valsalva-Manövern zu behandeln.

Tab. 16.2 Mediane Überlebenszeiten der Gliome

Pilozytische Astrozytome	WHO-Grad I	5–10 Jahre
Diffuse Astrozytome	WHO-Grad II	6–8 Jahre
Oligodendrogliome	WHO-Grad II,	15 Jahre
	WHO-Grad III	5 Jahre
Anaplastische Astrozytome	WHO-Grad III	1–3 Jahre
Glioblastome	WHO-Grad IV	10–15 Monate

Im Fall einer chronischen Entzündung kann eine Paukendrainage erforderlich sein. Frühzeitig sollte beim Nachweis einer Hörminderung ein Hörgerät verordnet werden.

16.2.8 Dokumentation

Die Dokumentation zerebraler Normalgewebsreaktionen muss sich an Systematiken orientieren.

Eine deutsche Skalierung zur Erfassung akuter Nebenwirkungen, die alle wichtigen Organe und Organsysteme erfasst und die mit der RTOG-EORTC-Einteilung kompatibel ist, wurde von Seegenschmiedt und Sauer 1993 etabliert (Seegenschmiedt u. Sauer 1993). Sie basiert auf den CTC (»common toxicity criteria«)-Kriterien.

Chronische Schädigungen werden nach der LENT-SOMA-Klassifizierung eingeteilt, die sowohl subjektive als auch funktionelle Parameter erfasst (EORTC/RTOG 1995). Subjektive Beeinträchtigungen sind Kopfschmerzen, Somnolenz, intellektuelle Einschränkungen, funktionelle Störungen und Gedächtnisprobleme. Objektive Befunde sind neurologische Defizite, kognitive Funktionsstörungen und Krampfanfälle. Für das Zentralnervensystem ist das vorgegebene Raster etwas grob, sodass zur Beurteilung der Hör- und der Fazialisfunktion eigene Scores entwickelt wurden, welche die Funktionalität im alltäglichen Gebrauch werten. Für das Gehör ist dies der Gardner-Robertson-Score (1988), für den N. facialis der House-Brackmann-Score (1985). Obwohl für postoperative Ergebnisse entwickelt, sind diese Einteilungen auch für die Strahlentherapie geeignet.

16.3 Neuroepitheliale Tumoren

R. Engenhart-Cabillic

Sie bilden die größte Gruppe hirneigener Tumoren und beinhalten Gliome, neuronale und glianeuronale Mischtumoren, Tumoren des Pinealisparenchyms sowie embryonale Geschwülste des ZNS.

16.3.1 Gliome

Diese machen mit etwa 30–40 % der intrakraniellen Tumoren die größte Gruppe aus.

Zu ihnen zählen die Astrozytome mit den 4 Differenzierungsgraden, oligodendrogliale und ependymale Tumoren. Glioblastome machen etwa 50 % der Gliome und damit allein etwa 20 % der intrakraniellen Tumoren aus. Astrozytome Grad I bis Grad III werden in 20–30 % diagnostiziert, oligodendrogliale Tumoren sind für 5–25 % der intrakraniellen Neubildungen verantwortlich. Die ependymalen Tumoren machen mit bis 6 % den kleinsten Anteil der Gliome des Gehirns aus, sie stellen jedoch mit 25–45 % die häufigste Entität intermedullärer Tumoren dar.

Prognostische Faktoren

Die Prognose wird ganz wesentlich von therapieunabhängigen Faktoren wie dem Malignitätsgrad, dem Alter, dem Allgemeinzustand und dem initialen klinisch-neurologischen Status bestimmt. Eine kurative Therapie ist lediglich bei den pilozytischen Astrozytomen möglich. Die für die Gliome prognostisch relevanten Marker sind in ▶ Abschn. 16.1.2 beschrieben.

Die Prognose der WHO-Grad-II-Gliome und Oligoastrozytome wird durch das hohe Transformationspotenzial und die begrenzte Überlebenszeit nach Malignisierung bestimmt. Die Rate der Entdifferenzierung wird mit über 50 % angegeben. Die maligne Progression durch eine Strahlentherapie ist durch 2 randomisierte EORTC-Studien widerlegt (Karim et al 2002; van den Bent et al. 2005). Mediane Überlebenszeiten aktueller Literaturdaten sind in Tab. 16.2 aufgezeigt. Bezüglich der Einordnung der Patienten in prognostisch gleichwertige Gruppen werden bei malignen Gliomen insbesondere 2 Verfahren angewandt. Beide Modelle unterstreichen die Bedeutung des Alters wie des Allgemeinzustandes für die Prognose:

- Die Recursive Partitioning Analysis der Radiation Therapy Oncology Group basiert auf der Analyse von 1578 Patienten mit malignen Gliomen. Mit dem statistischen Verfahren wurden prognostisch relevante Variablen zu 6 Klassen zusammengefasst. Patienten mit Glioblastomen fanden sich in den Klassen 3 bis 6, Patienten mit anaplastischen Astrozytomen auch in den prognostisch günstigeren Klassen 1 und 2 (Gaspar et al. 1997).
- Ein weiteres Verfahren stellt der Prognoseindex des Medical Research Council (Stenning et al. 1990) dar. Dieses Modell beruht auf 680 Patienten mit malignen Gliomen. Für die verschiedenen Variablen wurden Score-Punkte von 0 bis 12 vergeben. In multivariaten Analysen wurden als unabhängige prognostische Faktoren das Alter, der Allgemeinzustand, das Ausmaß

der neurochirurgischen Resektion wie das Auftreten neurologischer Anfälle identifiziert.

Pilozytische Astrozytome WHO-Grad I

Pilozytische Astrozytome stellen den häufigsten Hirntumor des Kindesalters dar, Manifestationen im höheren Lebensalter sind eine Rarität.

Sie können im gesamten ZNS auftreten und mit einer Neurofibromatose vergesellschaftet sein. Neben dem Zerebellum mit 85 % sind vorwiegend Mittellinienstrukturen wie der N. opticus und das Diencephalon betroffen. Bei diesen Lokalisationen hat die Strahlentherapie eine gewisse Relevanz.

Klinik und Diagnostik

Die Symptomatik richtet sich nach der Lokalisation und der Wachstumsgeschwindigkeit.

Gliome im Bereich des Sehnerven und Chiasmas werden durch Visusstörungen manifest. Eine hypothalamische Infiltration kann durch Anfälle, aber auch durch endokrine Störungen diagnostiziert werden, die sich insbesondere in der Pubertät bemerkbar machen. Die pilozytischen Astrozytome des Kleinhirns werden meist durch eine funktionelle Aquäduktstenose bemerkt.

Bei Gliomen der Mittellinie sind ophthalmologische und endokrinologische Untersuchungen obligat. Die Bildgebung zeigt ein heterogenes Bild. Die Tumoren sind teils glatt begrenzt, signalarm, oder sie imponieren als diffuse Auftreibungen z. B. des N. opticus. Bei Chiasmabeteiligung kann der Tumor solide oder zystisch sein und weist Verkalkungsherde in 10 % auf. Differentialdiagnostisch ist insbesondere bei intrazerebraler Lokalisation das Medulloblastom, das Ependymom sowie das Hämangioblastom in Betracht zu ziehen.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Die Therapie des pilozytischen Astrozytoms muss auf den Einzelfall interdisziplinär abgestimmt werden und hängt vorwiegend von der Lokalisation ab.

Zerebelläre oder supratentoriell hemisphärisch lokalisierte Läsionen sind chirurgisch komplett resezierbar. Eine adjuvante Therapie ist nicht erforderlich. Nach Teilresektion kann auch bei diffus infiltrierenden Prozessen zunächst zugewartet werden.

Sonderformen stellen die Hirnstamm- und Optikusgliome dar. Hier ist eine vollständige Entfernung nur mit einer erheblichen perioperativen Morbidität möglich, sodass alternativ die Strahlentherapie favorisiert wird. Der optimale Zeitpunkt für das strahlentherapeutische Vorgehen ist jedoch unklar, er wird im Wesentlichen von der Progressionstendenz bestimmt.

Bei Optikusgliomen wird nach kombiniertem Vorgehen oder alleiniger Strahlentherapie eine Stabilisierung bzw. Verbesserung des Visus, der bestehenden Ptosis und langjährige Kontrollraten erreicht. Aktuelle Literaturdaten berichten bei einer 10-Jahres-Überlebenszeit von 80–100 % einen recht guten Visus in 85 % und eine Verbesserung des Visus in 30–80 % der Fälle (Bataini et al. 1991; Debus et al. 1998).

Wegen der hohen Gefäßpermeabilität haben Chemotherapeutika bei Kleinkindern eine Bedeutung. In der Low-grade-Gliom-Studie der GPOH werden Kinder unter 5 Jahren zum Hinauszögern der Strahlentherapie chemotherapeutisch behandelt, ältere erhalten eine Strahlentherapie. In der Interimsanalyse wurde bei 94 % ein klinisches bzw. radiologisches Ansprechen gefunden, lediglich 10 % der Kinder benötigten wegen eines Progresses eine vorzeitige Strahlentherapie (Gnekow et al. 2000). Einheitlich werden die Kinder aktuell in der SIOP-LGG-2004-Studie behandelt. In einer Studie der RTOG erhalten Patienten mit inoperablen Ponsgliomen aktuell das PCV-Schema. Außerhalb von Therapiestudien ist der primäre Einsatz der Chemotherapie nicht gerechtfertigt.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Zur optimalen Einsparung von angrenzendem Normalgewebe hat bei Indikationsstellung eine hochkonformale Bestrahlungsplanung und zielgerichtete Bestrahlung in stereotaktischer oder IMRT-Technik zu erfolgen.

Das GTV wird anhand der Signalabnormalität im T1- und T2-gewichteten MRT-Bild festgelegt. Der zusätzliche Sicherheitssaum für das CTV beträgt 5 mm. Bei hochkonformaler stereotaktischer Technik beträgt der zusätzliche Sicherheitssaum für das PTV bis zu 2 mm, bei konformaler konventioneller Technik 5–7 mm. Eine Dosis von 50 Gy in Einzeldosen von 1,6–1,8 Gy ist ausreichend.

Die Technik der interstitiellen stereotaktischen Implantation mit Jod-125-Seeds stellt insbesondere bei kleinen umschriebenen Prozessen im Hypothalamus oder in den Stammganglien eine Indikation dar. Die berichteten Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen bei 82 % und 96 %. Im Rahmen der SIOP-LGG-2004-Studie kann die Bestrahlungstechnik unabhängig vom Alter bei geeigneten Tumoren angewandt werden. Eine Indikation für die perkutane Radiochirurgie besteht auch bei kleinen Läsionen aufgrund der kritischen Lokalisationen (Thalamus, Hirnstamm, visueller Kortex) nicht.

Differenzierte Astrozytome WHO-Grad II

Je nach vorherrschendem Zellbild unterscheidet man die fibrillären, protoplasmatischen und gemistozytären Varianten.

Sie machen 15 % der Gliome beim Erwachsenen und 25 % im Kindesalter aus. Der Altersgipfel liegt bei jungen Erwachsenen zwischen 30 und 40 Jahren. Bevorzugte Lokalisation ist die subkortikale weiße Substanz

der Großhirnhemisphäre, frontotemporal mit Wachstum über die Sylvius-Furche. Den entscheidenden Prognosefaktor stellt die anaplastische Transformation dar. Sie tritt beim älteren Patienten häufiger und mit deutlich kürzerem Intervall nach Diagnosestellung auf. Daneben korreliert das Gesamtüberleben ebenso wie das progressionsfreie Überleben negativ mit zunehmendem Tumorvolumen (Karim et al. 1996). Das mediane Überleben wird mit 6–8 Jahren angegeben.

Klinik und Diagnostik

Aufgrund der funktionellen Plastizität des Gehirns mit Reorganisation der Neurone können niedriggradige Astrozytome jahrelang unerkannt bleiben und erst spät zu klinischen Ausfällen führen.

Entsprechend der bevorzugten Lokalisation in der Großhirnhemisphäre sind Anfälle und bei linksseitigem frontotemporalem Wachstum Sprach- und Gedächtnisstörungen vorherrschend.

Der Tumor stellt sich im T1-gewichteten MRT leicht hypointens, auf Flair- und Protonendichte- und T2-gewichteten Aufnahmen deutlich hyperintens dar. Obwohl der Tumor MR-tomographisch mehr oder weniger gut umschrieben erscheint, findet sich eine Tumorinfiltration über die MR-tomographischen Auffälligkeiten hinaus, was auf das Synonym »diffuses Astrozytom« hinweist. Eine Kontrastmittelaufnahme ist selten, ein perifokales Ödem zunächst meist nur diskret nachweisbar.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Bei der Therapieentscheidung geht es um die Abwägung zwischen bioptischer Diagnosesicherung und Zuwarten vs. Resektion, Strahlentherapie bzw. interstitielle Brachytherapie.Eine Chemotherapie ist in der Regel nicht indiziert. Die Therapieentscheidung ist unter Berücksichtigung des natürlichen Verlaufs wie der therapiebedingten Begleitrisiken zu treffen. Eine allgemeine Therapieindikation kann abgeleitet werden aus dem Druck auf funktionelle Zentren sowie aus einer progredienten Symptomatik.

Tipp

Nach weitestgehend totaler Resektion ist keine adjuvante Nachbehandlung indiziert.

Nach subtotaler Resektion wurde in zahlreichen retrospektiven Studien und einer prospektiven randomisierten EORTC-Studie ein positiver Effekt auf das progressionsfreie Überleben durch die zusätzliche Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Resektion gesehen.

In einigen Studien wird ein 10–15 %iger Überlebensvorteil postuliert (Shaw et al. 1989). So betrug die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate nach postoperativer Strahlentherapie mit mehr als 50 Gy 68 % und 39 % vs. 47 % und 21 % nach geringerer Strahlendosis und nur 38 % und 11 % ohne Bestrahlung. Der positive Effekt bzgl. radiologischer Remission und progressfreiem Überleben wurde im Rahmen der prospektiv randomisierten Therapiestudie der EORTC 22845 bestätigt. Hier lag die 5-Jahresrate progressionsfreien Überlebens (PFÜ) bei 44 % für die bestrahlte Gruppe im Vergleich zu 37 % im Kontrollarm. Die Zeit bis zur Tumorprogression war mit 4,8 vs. 3,4 Jahren signifikant verlängert ($p=0{,}02$). Ein Überlebensvorteil wurde aufgrund der Option der Salvage-Strahlentherapie auch im Langzeitverlauf mit 7,1 Jahren nach sofortiger postoperativer Bestrahlung vs. 7,9 Jahren bei zuwartendem Verhalten und Strahlentherapie im Progress (Karim et al. 2002, van den Bent et al. 2005) nicht nachgewiesen. Daher ist eine generelle Empfehlung nicht möglich. Die Indikation ergibt sich bei symptomatischer oder radiologischer Progredienz. Zusätzlich zur neurologischen Symptomatik kann das Alter (> 40 Jahre) und die Tumorgröße (> 6 cm) als Entscheidungshilfe dienen (Karim et al. 1996). Bei diffus infiltrierend wachsenden Tumoren, die funktionell wichtige Hirnareale betreffen wie z. B. Hirnstammgliome, ist die primäre Strahlentherapie indiziert.

Cave

Die Chemotherapie außerhalb klinischer Studien ist nicht gerechtfertigt.

Für CCNU wurde im Rahmen einer randomisierten Studie kein zusätzlicher Benefit nachgewiesen (Eyre 1993). Aktuell prüft die EORTC 22033-26033/CE5-Studie bei progredienten WHO-Grad-II-Gliomen die Wirksamkeit einer kontinuierlichen Temozolomidgabe vs. Strahlentherapie mit 50,4 Gy.In der Laufzeit bis März 2010 wurden insgesamt 707 Patienten registriert.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Besondere Sorgfalt gilt der Zielvolumenabgrenzung und Festlegung der Risikostrukturen. Die fallbezogene Auswertung von radioonkologischen Qualitätsparametern in der EORTC 22033-26033/CE5-Studie zeigt, dass eine nichtoptimale Abgrenzung des Zielvolumens wie der Risikoorgane in über 30 % der ausgewerteten Fälle vorlag (Fairchild et al. 2012).

Es sollten die modernen Planungssysteme mit der Option der Bildfusion eingesetzt werden. Das GTV sollte auf der Grundlage von Flair-, Protonendichte- oder T2-gewichteten Sequenzen erfolgen. Das infiltrative Wachstum erfordert einen zusätzlichen Sicherheitssaum. Die Arbeit von Plathow et al. zeigt, dass bei ausgefeilter Technik 10 mm Sicherheitssaum ausreichen, da lediglich bei einem von 145 behandelten Patienten ein Rezidiv außerhalb des Hochdosisbereichs auftrat (Plathow et al. 2003).

Die Dosiswirkungsbeziehung wurde in 2 randomisierten prospektiven Studien untersucht. Die EORTC-Studie 22844 verglich 45 Gy in 5 Wochen mit 59,4 Gy in 6 Wochen. Sowohl bzgl. des Gesamtüberlebens (OS) mit 58 % vs. 59 % als auch bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) mit 47 % vs. 50 % war keine Signifikanz nachweisbar. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der randomisierten Studie der NCCTG-RTOG, die 50,4 Gy vs. 64,8 Gy untersuchten, bestätigt (Shaw et al. 2002). Da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht nachgewiesen wurde, werden aktuell Bestrahlungsdosen von 50–54 Gy empfohlen. Die Einzeldosis sollte 1,8 Gy nicht übersteigen.

Neben der hochkonformalen perkutanen Strahlentherapie stellt bei niedriggradigen Gliomen in tiefen Hirnstrukturen sowie eloquenten kortikalen Arealen die interstitielle Brachytherapie mit Jod-125-Seeds oder Iridium-192-Nadeln eine Variante dar. Ideale Indikationen sind gut abgrenzbare Gliome bis zu einem maximalen Durchmesser von 3,5 cm. Bei Beachtung der behandlungsrelevanten Parameter (Volumen der intratumoralen 200-Gy-Isodose < 4,5 ml) sind die schwerwiegenden neurologischen Defizite mit etwa 2 % niedrig. Das OS wie PFÜ scheint mit den Ergebnissen der chirurgischen Resektion vergleichbar (Kreth et al. 1997).

Oligodendrogliale Tumoren WHO-Grad II-III

Die oligodendroglialen Tumoren sind diffus infiltrierend wachsende Gliome.

Sie umfassen die differenzierten Oligodendrogliome und Oligoastrozytome WHO-Grad II sowie deren anaplastische Varianten WHO-Grad III. Sie machen etwa 5–10 % aller glialen Tumoren aus und haben ihren Altersgipfel im 40. und im 10. Lebensjahr. Bevorzugte Lokalisation ist die Großhirnhemisphäre mit Präferenz des Frontallappens.

Klinik und Diagnostik

Führendes klinisches Symptom mit 70–80 % stellen epileptische Anfälle dar. Die beste Nachweismethode ist das MRT. Im CT sind in 70–90 % fokale Kalzifikationen erkennbar. Eine Kontrastmittelaufnahme wie ein perifokales Ödem sind radiologische Kriterien der Malignisierung und nur beim WHO-Grad-III-Gliom nachweisbar. Darüber hinaus haben die malignen Oligoastrozytome eine höhere Neigung zu Liquor- und systemischer Metastasierung, auch kommt es häufiger zu einer Tumoreinblutung.

Therapieprinzipien und Behandlungsindikationen WHO-Grad II

Die Prognose aller oligodendroglialen Tumoren ist günstiger als die von Patienten mit einem astrozytären Gliom. Für differenzierte Oligodendrogliome wird die mediane Überlebenszeit mit mehr als 15 Jahren, für die anaplastische Variante mit mehr als 5 Jahren angegeben. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 75–90 %.

Durch die sehr gute Chemosensitivität ist der prognostische Unterschied insbesondere zum anaplastischen Astrozytom noch deutlicher geworden.

Cave
Bei den WHO-Grad-II-Oligodendrogliomen gilt keine generelle Therapieempfehlung.

Bezüglich der Strahlentherapie gelten die Entscheidungskriterien der randomisierten Studien zu den differenzierten Astrozytomen WHO-Grad II wie der SIOPP-2004-Studie. Die deutlich günstigere Prognose wie die Chemosensitivität ist zu beachten. Ein aggresives operatives Vorgehen ist möglicherweise von geringerer Bedeutung als bei den diffusen WHO-Grad II Gliomen. Bei Inoperabilität bzw. subtotaler Resektion und jüngeren Patienten wird eine Chemotherapie entsprechend dem PCV-Schema favorisiert, bei Unverträglichkeit und Progress folgt der Wechsel auf die Strahlentherapie. Bei älteren Patienten wird die Strahlentherapie bevorzugt. Dieses Vorgehen ist jedoch durch keine solide Datenlage belegt.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen WHO-Grad III

Bei den anaplastischen oligodendroglialen Tumoren WHO-Grad III stellt die operative Resektion gefolgt von der Strahlentherapie analog zu der Therapie der astrozytären Gliome WHO-Grad III den Standard dar.Dies ist der Fall, obwohl weder der Effekt einer Zytoreduktion noch die Strahlentherapie bei der Tumorentität allein untersucht wurde. Cairncross et al. konnten 1998 eine Korrelation bezüglich der genetischen Alteration und der Prognose nachweisen. So zeigten Gliome mit Allelverlusten auf 1p/19q in 3 prospektiven Studien eine deutlich günstigere Prognose als histologisch gleichartige Varianten ohne 1p/19q-Verlust. (Cairncross et al. 1998; van den Bent et al. 2006, 2013; Wick et al. 2009). Als prognostisch ungünstig gelten homozygote CDK-N2A-Deletionen, das Vorliegen einer PTEN-Mutation und das einer EGFR-Amplifikation (Reiffenberger u. Louis 2003). In der EORTC 26951-Studie wurde der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie mit 6 Zyklen PCV nach Strahlentherapie mit 59,5 Gy und Operation untersucht. Die Langzeitdaten zeigen, dass sowohl das Gesamtüberleben wie das progressionsfreie Überleben mit 42,3 vs. 30,6 Monaten und 24,3 vs. 13,2 Monaten bei multimodaler Radiochemotherapie im Vergleich zur Radiotherapie allein signifikant besser ist (van den Bent et al. 2006, 2013). Der Frage der optimalen Therapiefrequenz wie der Überlegenheit von PCV- vs. Temozolomidchemotherapie ging die NOA-04-Studie nach. Die Daten belegen, dass auch die upfront Chemotherapie gefolgt von der Radiotherapie bei Progress bez. upfront

Strahlentherapie zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Ein positiver MGMT-Status war mit günstigerem progressionsfreiem Überleben im Bestrahlungs- wie Chemotherapiearm verbunden (Wick et al 2009).

Tipp

Außerhalb von Therapiestudien favorisieren die Autoren bei jüngeren Patienten eine Chemotherapie mit PCV.

Die Strahlentherapie mit einer Dosis von 54–60 Gy wird bei Progress nach Chemotherapie eingesetzt. Bei Patienten über 50 Jahren wird postoperativ der Strahlentherapie der Vorzug eingeräumt.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die Zielvolumenfestlegung sowie die Dosierung und Bestrahlung erfolgen analog den Grad-II- und Grad-III-Gliomen.

Maligne Gliome

Anaplastische Astrozytome und Glioblastome manifestieren sich entweder de novo oder entstehen im Rahmen der schrittweisen Tumorprogression (etwa 10 %). Im Rahmen hereditärer Tumorsyndrome kommen sie bei der Neurofibromatose und beim Li-Fraumeni-Syndrom vor. Der Häufigkeitsgipfel der Grad-III-Gliome liegt im 4. und 5. Lebensjahrzehnt sowie im Kindesalter. Bei Kindern ist die bevorzugte Lokalisation der Hirnstamm. Die Prognose des anaplastischen Astrozytoms ist etwas günstiger als die der Glioblastome, daher ist eine gesonderte Evaluation im Rahmen der Therapiestudien notwendig. Nach multimodaler Therapie wird das mittlere Überleben der anaplastischen Variante mit 3 Jahren angegeben.

Das Glioblastom ist mit Abstand der häufigste astrozytäre Tumor und macht 50 % der Gliome des Erwachsenen aus. Der Altersgipfel liegt in der 6. Lebensdekade. Bevorzugte Lokalisation im Erwachsenenalter sind die Großhirnhemisphären. In über 90 % treten sie spontan mit kurzer Anamnese auf. Etwa 2–5 % der Glioblastome weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine multizentrische Lokalisation auf. Diskutiert wird eine Tumorzellverschleppung über den Liquor bzw. ein extrem hohes Migrationspotenzial. Eine prognostische Bedeutung ergibt sich aus der MGMT-Promoter-Methylierung wie der IDH-1-Mutation (► Abschn. 16.1.8). Als histologische Varianten definiert die WHO das Riesenzellglioblastom und das Gliosarkom. Sie machen etwa 6 % aus; die Prognose und Therapie entspricht der des Glioblastoms.

Klinik und Diagnostik maligner Gliome

Entsprechend der bevorzugten Lokalisation in der Großhirnhemisphäre und im Stammganglienbereich manifestieren sie sich durch Zeichen des intrakraniellen Drucks mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, fokalen neurologischen Symptomen wie Hemiparese und Hemianopsie.

Im CT und MRT weisen die Tumoren teils eine heterogene Kontrastmittelaufnahme, aber immer eine Ödemzone auf. Trotz bildmorphologisch guter Abgrenzung sind mikroskopisch keine klaren Grenzen zum gesunden Hirnparenchym erkennbar. Eine Komplettresektion ist daher ausgeschlossen. Eine Überprüfung der Resektion erlaubt das frühe postoperative MRT (< 48 h). Die molekulare Bildgebung mit MR-Spektroskopie oder nuklearmedizinischen Verfahren wie SPECT und PET ist hilfreich bei der Differenzierung wie der Lokalisation der Biopsie. Die Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms ist nur histologisch zu stellen. Bildmorphologisch ist zwischen einem Grad-III- und Grad-IV-Gliom nicht zu differenzieren. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Lymphome, singuläre Metastasen und Abszesse.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation maligner Gliome

Als aktueller Therapiestandard wird die weitgehende Resektion des Tumors angesehen, gefolgt von der Strahlen- oder Strahlenchemotherapie.

Die operative Therapie zielt auf die histologische Sicherung sowie Reduzierung der Tumormasse und des intrakraniellen Drucks ab. Eine weitestgehend komplette Tumorentfernung wird angestrebt, da in den meisten randomisierten Studien das Resektionsausmaß als unabhängiger prognostischer Faktor gefunden wurde (Stummer et al. 2006). In der NOA-1-Studie zeigten Patienten mit Tumorresektion vs. Biopsie eine günstigere Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 18,6 vs. 9,9 Monaten und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 25 % vs. 8 %. Auch prospektiv erhobene Daten mittels eines frühen postoperativen MRT zur Quantifizierung der Resttumorgröße bestätigen den positiven Einfluss der Zytoreduktion.

Auch Rezidivresektionen können bei günstigen Prognosefaktoren wie einer Latenz zur Erstresektion von mehreren Monaten sinnvoll sein.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Der Wert der konformalen postoperativen Strahlentherapie ist im Rahmen mehrerer randomisierter Studien belegt. Da 90 % der Tumorrezidive innerhalb der ursprünglichen Tumorregion entstehen und die Ergebnisse der Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zur lokalen Dosisapplikation vergleichbar sind, ist die Ganzhirnbestrahlung obsolet (Hochberg u. Pruitt 1980). Das CTV wird anhand der präoperativ kontrastmittelaufnehmenden Zone und postoperativen Resektionshöhle festgelegt. Ein Sicherheitssaum von 10–20 mm ist notwendig. Der Sicherheitsabstand kann bei natürlicher Barriere (z. B. Falx) reduziert werden. Der therapeutische Gewinn besteht im Vergleich

zur alleinigen Operation in einer Verdopplung der medianen Überlebenszeit (Walker et al. 1979). Bei Grad-III-Gliomen bedeutet dies eine Überlebenszeit von etwa 3 Jahren, bei Grad-IV-Gliomen von etwa 1 Jahr.

Bei inoperabler Lokalisation ist eine primäre Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie nach Sicherung der Diagnose indiziert.

In randomisierten Studien wurden verschiedene Variationen der Dosierung und Fraktionierung sowie der Einsatz radiosensibilisierender Pharmaka untersucht. Die EORTC favorisierte ein hyperfraktioniert-akzeleriertes Vorgehen im Rahmen einer Phase-II-Studie. Es erfolgte eine Dosiseskalation von 42 Gy, 48 Gy, 54 Gy und 60 Gy bei 3-mal täglich 2 Gy. Das mediane Überleben variierte zwischen 7,2 Monaten und 10,3 Monaten. Bei kleiner Patientenzahl war es nichtsignifikant. Der besondere Vorteil lag in der verkürzten Behandlungszeit von nur 2 Wochen. In der RTOG-Studie 8302, in der zwischen konventioneller und hyperfraktioniert dosiseskalierter bzw. akzeleriert-hypofraktionierter Radiotherapie randomisiert wurde, zeigte sich ebenfalls kein Überlebensvorteil. Die medianen Überlebenszeiten lagen zwischen 11,7 und 10,9 Monaten (Gonzales et al. 1994). Auch eine Hyperfraktionierung mit 2*1,2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 72 Gy bei Hirnstammgliomen zeigte keinen Benefit.

Demgegenüber zeigten die Dosis-Wirkungs-Studien einen klaren Überlebensvorteil für Gesamtdosen zwischen 55 und 60 Gy bei konventioneller Fraktionierung von 1,8–2,0 Gy (Walker et al. 1979; MRC 1991). Bei Dosierungen unter 55 Gy war eine Einbuße der Überlebenszeit, bei Bestrahlungsdosen über 60 Gy eine Zunahme der Begleitreaktionen nachzuweisen.

Dosisintensivierung

Sowohl bei der Primärtherapie wie beim Rezidiv wurde durch eine Dosisintensivierung versucht, eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erzielen.

Zum Einsatz kamen die Brachytherapie oder stereotaktische Radiotherapie bzw. Radiochirurgie. Aktuell erfolgt zunehmend eine Dosisverdichtung mittels IMRT. Bei der Interpretation der Phase-I- und -II-Studienergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass Patienten mit jeweils unterschiedlichen prognostischen Variablen eingeschlossen wurden, was die Beurteilung erschwert. Im Rahmen der Brachytherapie wurde in selektionierten Patientenserien das mediane Überleben mit 18 bis 22 Monaten angegeben. Der Effekt wurde im Rahmen zweier randomisierter Phase-III-Studien untersucht. In der BTCG-Studie wurde mit 256 Patienten der positive Effekt bestätigt. Der Gewinn an medianer Überlebenszeit betrug 3 Monate und konnte von 13 Monaten auf 16 Monate durch eine zusätzliche Brachytherapie mit 50 Gy erhöht werden. Im Rahmen von 2 weiteren randomisierten Studien wurde kein Zugewinn gefunden. Die mediane Überlebenszeit war mit 64,3 vs. 58,8 Wochen und 19,8 vs. 13,2 Monaten vergleichbar und zeigte in keiner der Prognosegruppen eine statistische Überlegenheit (Selker et al. 2002; Laperriere et al. 1998).

Ähnlich wie bei der Brachytherapie werden bei der stereotaktischen Radiochirurgie mediane Überlebenszeiten zwischen 10 und 26 Monaten durch eine lokale Dosisaufsättigung von 10–20 Gy berichtet. Vor dem Hintergrund der erschwerten Vergleichbarkeit wurde eine retrospektive Analyse an 547 Patienten, die im Rahmen der RTOG behandelt wurden, durchgeführt. Hier zeigte sich, dass sich lediglich 11,9 % der Patienten für eine lokale Dosisaufsättigung qualifizierten. Bei dieser Subgruppe war allerdings ein Überlebensvorteil von bis zu 11 Monaten nachweisbar. Daher prüfte die RTOG im Rahmen einer randomisierten prospektiven Phase-III-Studie (RTOG 9305), ob die Dosiseskalation um 15–21 Gy zusätzlich zur konventionellen Strahlentherapie von 60 Gy für diese Subgruppe eine Verbesserung zeigt. Weder beim medianen Überleben mit 13,5 vs. 13,6 Monaten noch bei der 2- und 3-Jahres-Überlebensrate zeigte sich eine Überlegenheit durch die Dosiseskalation. Auch war die Lebensqualität in beiden Armen vergleichbar (Souhami et al. 2004). Sowohl die interstitielle wie die perkutane Radiochirurgie sind mit einem deutlich höheren Nekroserisiko verbunden. Hypofraktionierte Schemata scheinen in der Lage zu sein, dieses Risiko deutlich zu senken. Die Ergebnisse der laufenden EORTC-Studie, in der zusätzlich zu 60 Gy ein stereotaktischer Boost von 4×5 Gy appliziert wird, sind abzuwarten.

Chemotherapie

In den großen Metaanalysen zur Chemotherapie wurde zwar ein statistisch signifikanter, jedoch aus klinischer Sicht fraglich relevanter Effekt nachgewiesen (Fine et al. 1993; Glioma Meta-analysis Trialist Group 2002).

Beim anaplastischen Astrozytom zeigte die EORTC-Studie, die Operation und Strahlentherapie allein mit einer zusätzlichen Gabe von Dibromodulcitol und BCNU verglich, einen deutlichen Benefit. Bei Grad-III-Gliomen zeigte sich ein 2-Jahres-Überlebensvorteil von 45 % vs. 20 %. Auch die Studie der Northern California Oncology Group (NCOG 6661) hatte den Nutzen für anaplastische Gliome getrennt von Glioblastomen untersucht und ebenfalls eine signifikant höhere Überlebenszeit durch PCV-Polychemotherapie nachgewiesen (Levin et al. 1990). Die Überlegenheit von PCV gegenüber BCNU wurde jedoch im Rahmen weiterer Studien nicht bestätigt (Prados et al. 1999). Auch zeigte die MRC-Studie, in der PCV-Therapie plus Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein randomisiert wurde, für die Subgruppe der anaplastischen Astrozytome keine Wirksamkeit (MRC 2001). Allerdings ist die Dosisreduktion von 20 % ebenso zu bedenken wie

der geringe Anteil nach Protokoll therapierter Patienten. So war die mediane Überlebenszeit der anaplastischen Gliome mit 18 Monaten deutlich geringer als in der aktuellen Literatur. In der NOA-01-Studie lag für Grad-III-Gliome die mediane Überlebenszeit bei 60 Monaten (NOA-01-Studie 2003). Die Frage der optimalen Therapiefrequenz bei Grad-III-Gliomen wurde im Rahmen der NOA-04-Studie geprüft. Randomisiert wurde zwischen alleiniger primärer Strahlentherapie vs. primärer Chemotherapie mit PCV bzw. Temozolomid. Bei Progress im Chemotherapiearm wurde zunächst auf die andere Medikation gewechselt. Bei Progress nach Strahlentherapie kam die Chemotherapie zum Einsatz. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein sequenzielles Vorgehen zu vergleichbarem progressionsfreiem Überleben führt. Eine Hypermethylierung des MGMT-Promoters war mit einem besseren PFÜ vergesellschaftet, unabhängig von der Therapiewahl (Wick et al. 2009).

In der Primärtherapie des Glioblastoms zeigte die große Metaanalyse mit 3400 Patienten aus 12 kontrollierten Studien durch die zusätzliche Chemotherapie einen Zugewinn von 6 % beim 1-Jahres-Überleben (von 40 % auf 46 %) und eine Verlängerung des medianen Überlebens um 2 Monate. Entgegen der bisherigen Annahme war der Effekt der Chemotherapie unabhängig von Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Ausmaß der Resektion und Malignitätsgrad (Glioma Meta-analysis Trialists Group 2002). Für Temozolomid wurde der Stellenwert im Rahmen einer Phase-III-Studie der EORTC (26981/22981) NCIC CE-3 überprüft. Simultan zur Strahlentherapie wurden 75 mg/m^2 Temozolomid Tag 1 bis 42, gefolgt von 6 Zyklen adjuvanter Gabe von 150–200 mg/m^2 Tag 1 bis 5 gefolgt von 3 Wochen Pause verabreicht. Bei moderaten Begleitreaktionen betrug der Zugewinn an medianem Überleben 3 Monate. Die 2-Jahres-Überlebensrate war von 10 % bei alleiniger Strahlentherapie auf 26 % durch die zusätzliche Chemotherapie angehoben (Stupp et al. 2005). Demgegenüber wurde bei einem modifizierten PCV-Regime in der MRC-Studie keine Wirksamkeit nachgewiesen (MRC 2001). Für Grad IV-Gliome betrug das mediane Überleben nur 9 Monate und war damit deutlich schlechter als in aktuell durchgeführten Studien. Im Vergleich zu anderen Chemotherapieregimen rechtfertigen die positiven Überlebenszahlen mit einem medianen Überleben beim Glioblastom von 16,2 Monaten in der NOA-01-Studie auch die Gabe von ACNU/VM26 (NOA-01-Studie 2003). Durch das günstige Nebenwirkungsprofil wie die orale Verabreichung von Temozolomid haben die sonstigen Chemotherapiesubstanzen deutlich an Bedeutung verloren und die Radiochemotherapie mit Temozolomid gilt als Standard. Die Option der lokalen Chemotherapie mit BCNU-Polymeren (Gliadel Wafer) wies gegenüber der systemischen Gabe keinen Vorteil auf. In der Zulassungsstudie konnte das Überleben für Glioblastome nicht verlängert werden (Westphal et al. 2003).

Älterer Patient

Zunehmendes Alter stellt den ungünstigsten prognostischen Faktor bei malignen Gliomen dar.

In großen Multicenterstudien betrug das mediane Überleben bei höherem Alter und geringerer Leistungsfähigkeit nur 6–7 Monate (Curran et al. 1993; MRC 1990). Es kann davon ausgegangen werden, dass im Rahmen der Routineversorgung das Überleben um 6–8 Monate liegt. Für diese Patientengruppe gilt es, ein optimales Therapieregime ohne Einbuße in der Überlebenszeit bzw. Zunahme der Toxizität zu finden. In einer französischen Studie (Keime-Guibert et al. 2007) wurde die Strahlentherapie mit »best supportive care« verglichen bei Patienten älter als 70 Jahre. Neben einem signifikant längeren Überleben mit 7 vs. 4 Monaten war die Lebensqualität deutlich verbessert. Der Stellenwert der Strahlentherapie im Vergleich zu best supportive care« wurde bei Patienten älter als 70 Jahre randomisiert in einer französischen Studie untersucht.

Die Besserung von Symptomen sowie die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit steht im Vordergrund. Bezüglich einer Verbesserung der neurologischen Symptomatik wie der medianen Überlebenszeit wurden gleichwertige Ergebnisse bei hypofraktionierter Bestrahlung mit 30 Gy in 6 Fraktionen, innerhalb von 2 Wochen appliziert oder 30 Gy in 10 Fraktionen bei einer Einzeldosis von 3 Gy gesehen. Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Pase III Studie wurden bei Patienten über 60 Jahren die Hypofraktionierung mit 40 Gy in 15 Fraktionen über 3 Wochen mit der Normofraktionierung von 60 Gy in 30 Fraktionen über 6 Wochen miteinander verglichen. Das Gesamtüberleben war mit 5,1 Monaten für die Standardtherapie vs. 5,6 Monate für die Kurzzeitbehandlung gleichwertig (Roa et al. 2004).

Auch die Studienergebnisse der Nordic Clinical Brain Tumor Study Group (NCBTSG) belegen, dass bei älteren Patienten ein hypofraktioniertes Kurzzeitprotokoll vorzuziehen ist (Malmström et al. 2012).

Eine prospektiv-randomisierte Studie bestätigte den Wert der Zytoreduktion bei Patienten über 65 Jahre. Das mediane Überleben war mit 5,6 Monaten vs. 2,8 Monaten bei den Resezierten im Vergleich zur alleinigen Biopsie verlängert. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei dem Glioma Outcome Project bei 565 Patienten gefunden.

Die alleinige Chemotherapie als one-week-on-one-week-off-Schema gegen die Standardstrahlentherapie mit 60 Gy wurde in der NOA-08-Studie untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten älter 65 Jahre mit anaplasti-

schem Astrozytom oder Glioblastom. Die Daten zeigten einen Vorteil zugunsten der Radiotherapie mit 9,6 Monaten vs. 6 Monaten medianem Überleben (Wick et al. 2012).

Rezidivtherapie

Bei Nachweis eines Rezidivs kommen meist nur supportive Maßnahmen wie antiödematöse und antiepileptische Therapie, Schmerzlinderung und Therapie eines organischen Psychosyndroms in Betracht.

Die Möglichkeit der erneuten Resektion wie Rebestrahlung ist zu klären. Insbesondere jüngere Patienten mit gutem klinischem Allgemeinzustand sowie einem langen Intervall zwischen Erst- und Rezidivtherapie scheinen von einer Reoperation/Rebestrahlung zu profitieren. Nach Rezidivoperation werden bei WHO-Grad-III-Gliomen mittlere Überlebenszeiten von bis zu 83 Wochen berichtet (Harsh et al. 1987).

Eine hochkonformale Rebestrahlung beim Rezidiv in Form der Einzeittherapie oder der hypofraktionierten Konformationsbestrahlung führt zu medianen Überlebenszahlen von ebenfalls 6–12 Monaten. Zu beachten ist jedoch das hohe Nekroserisiko bei der Einzeitbestrahlung, sodass die hypofraktionierte Bestrahlung zu favorisieren ist. Die Entscheidung zur Rebestrahlung sollte jedoch nur interdisziplinär und unter Ausschöpfung der sonstigen Therapieoptionen getroffen werden (Shaw et al. 2000).

Da alle Patienten bereits eine Bestrahlung erhielten und das Rezidiv in 90 % im ehemaligen Zielgebiet auftritt, bleibt als weitere Option die Chemotherapie.

Die Metaanalyse verschiedener Phase-II-Rezidivstudien ergab ein progressionsfreies Überleben (PFÜ) von 31 % nach 6 Monaten für Grad-III-Gliome (Wong et al. 1999). Das mittlere progressionsfreie Intervall betrug 13 Wochen. Demgegenüber betrug in der Zulassungsstudie für Temozolomid bei den Grad-III-Gliomen das PFÜ 46 % nach 6 Monaten, das mittlere progressionsfreie Intervall 23 Wochen und die mediane Überlebenszeit 58 Wochen.

Beim Grad-IV-Gliom ist von einem mittleren progressionsfreien Intervall von 9 Wochen auszugehen. Nur 10–20 % weisen nach 6 Monaten keinen Tumorprogress auf. Nach Rezidivdiagnose beträgt die mediane Überlebenszeit 4–8 Monate. Für PCV wurden Remissionsraten von 11 % und ein medianes Überleben von 7,7 Monaten angegeben (Kapelle et al. 2001). Die Vergleichsstudie zwischen Temozolomid und Procarbazin zeigte ein mittleres PFÜ von 11 Wochen und ein rezidivfreies Überleben (RFÜ) nach 6 Monaten von 21 % vs. 8 % für Temozolomid (Yung et al. 2000). Der Stellenwert der lokalen Chemotherapie wurde im Rahmen einer randomisierten Multicenterstudie mit 222 Patienten untersucht. Nach Rezidivoperation wurden entweder BCNU-Polymere in die Tumorhöhle (Gliadel Wafer) oder ein Placebo eingebracht. Die mittlere Überlebenszeit betrug 31 vs. 23 Wochen (Brem et al. 1995).

Astrozytäre Varianten

Zu ihnen zählen das pleomorphe Xanthoastrozytom, das subependymale Riesenzellastrozytom, die Gliomatosis cerebri und das Astroblastom.

Pleomorphes Xanthoastrozytom

Diese seltene Variante betrifft vorwiegend das Kindes- und Jugendalter.

In der aktuellen Klassifizierung kommt es als WHO-Grad-II-Gliom sowie als anaplastische Variante vor. Aufgrund der temporalen Tumorlokalisation sind Anfälle in 80 % das Initialsymptom.

Therapieempfehlung

Die chirurgische Resektion ist, wenn möglich, anzustreben.

Lediglich bei der anaplastischen Variante erfolgt in Analogie zu den anderen malignen astrozytären Gliomen eine additive Strahlentherapie mit Gesamtherddosen von 55–60 Gy bei konventioneller Fraktionierung von 1,8–2 Gy über 6 Wochen.

Subependymales Riesenzellastrozytom

Die Riesenzellastrozytome gehen von der Wandung der Seitenventrikel aus und sind häufig mit der tuberösen Sklerose assoziiert. Aufgrund der Nachbarschaft zum Monro-Foramen führt diese Variante häufig zu einer Foramen-Monro-Blockade mit Liquorabflussbehinderung.

Die Therapie der Wahl stellt die komplette chirurgische Resektion dar.

Gliomatosis cerebri

Diese seltene Variante kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei der Altersgipfel in der 5. Lebensdekade liegt.

Histopathologisch handelt es sich um eine Sonderform eines diffus infiltrierenden Glioms, das nach der WHO-Klassifikation von 2007 dem WHO-Grad II, III oder IV zugeordnet wird, magnetresonanztomographisch in mindestens 2 Hirnlappen in der T2-Wichtung oder der FLAIR-Sequenz nachweisbar ist (Kleihues u. Cacenee 2000).

Klinik

Im Vordergrund steht das hirnorganische Psychosyndrom mit Persönlichkeitsveränderungen und dementiellen Entwicklungen. Fokal-neurologische Symptome sind selten.

Therapie

Die diffuse Ausdehnung stellt eine Kontraindikation zur chirurgischen Resektion dar.

Bei Asymptomatik des Patienten kann nach Sicherung der Diagnose mit dem Therapiebeginn zunächst noch gewartet werden. Bei klinischer Symptomatik stellt die Strahlentherapie die Therapie der Wahl dar. Die Überlebenszeiten schwanken erheblich entsprechend der unterschiedlichen Graduierung. In der Tübinger Serie mit 13 Patienten wird das mediane Überleben mit 17 Monaten angegeben (Herrlinger et al. 2002). In kleinen Fallserien wurde die Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung bis 40 Gy mit Dosisaufsättigung bis 55–60 Gy durchgeführt. Ob eine lokale Bestrahlung mit Abgrenzung des Zielvolumens auf der Basis von FLAIR-Sequenzen ausreicht, ist unklar.

Die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin oder Temozolomid ist in Einzelfallberichten nachgewiesen. Zum besseren Verständnis der Ätiologie des Verlaufs und der optimalen Therapieabfolge ist eine Phase-II-Studie der NOA aktiviert, welche die Wirksamkeit der Chemotherapie mit CCNU und Procarbazin untersucht. Bei stabiler Symptomatik ohne nachweisbare Progredienz besteht aktuell kein Handlungsbedarf. Bei progredienter Tumorerkrankung sollten alle Patienten aufgrund der Seltenheit im Rahmen der NOA-06-Studie behandelt werden.

Hirnstammgliome

Hirnstammgliome stellen aufgrund ihrer anatomischen Lage mit der sich hieraus ergebenden Therapie eine gesonderte Gruppe dar.

Sie machen 10–20 % der kindlichen Hirntumoren aus und betreffen in der Regel Kinder und junge Erwachsene. Histopathologisch kommen alle 4 Formen der Gliomreihe vor. Die Einteilung erfolgt in diffuse intrinsische Gliome, die den Hirnstamm auftreiben, und in exophytische Gliome, die gut abgegrenzt sind. Letztere weisen eine günstigere Prognose auf. Daneben sind günstige Prognosefaktoren

- eine langsame Entwicklung der Symptome,
- ein junges Lebensalter bei Erkrankungsbeginn,
- eine fehlende Kontrastmittelaufnahme bzw. ein WHO-Grad I- oder -II-Gliom sowie
- ein Karnofsky-Index > 70.

Klinik und Diagnostik

Entsprechend der 3 Höhenlokalisationen Mesenzephalon, Pons und Medulla oblongata variiert die klinische Symptomatik.

Im oberen Hirnstamm findet sich als Initialsymptom häufig eine Störung der Okulomotorik. Im pontinen Bereich überwiegen Ausfälle der langen Bahnen wie Paresen, diffuse Gefühlsstörungen oder Tiefensensibilitätsstörungen. Bei dorsaler Lokalisation treten Hirnnervenstörungen mit meist Doppelbildern auf. Im Bereich der Medulla oblongata kommt es zusätzlich zu Ausfällen der kaudalen Hirnnerven mit Schluckstörungen.

Bildmorphologisch stellt das MRT die Methode der Wahl dar. Wenn möglich, sollte eine histologische Sicherung erfolgen. Bei diffusen intrinsischen Varianten und jungem Alter kann hierauf verzichtet werden. Die MR-Spektroskopie und die Liquoruntersuchung können bezüglich der Differenzierung zwischen neoplastischen und entzündlichen Prozessen hilfreich sein. Insbesondere im Erwachsenenalter ist die Multiple Sklerose und Sarkoidose Differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen

Hirnstammgliome stellen ein erhebliches therapeutisches Problem dar.

Die chirurgische Resektion ist lediglich den exophytischen, gut abgrenzbaren Tumoren vorbehalten, wobei auch hier eine vollständige Resektion selten möglich ist.

Als Therapie der Wahl gilt die Strahlentherapie, wodurch eine signifikant längere Überlebenszeit erzielt wird. Als Zielvolumen ist der gesamte Hirnstamm anzusehen. Außerhalb von Therapiestudien gilt das Dosierungskonzept entsprechend der Gliomklassifikation mit 54–60 Gy in Fraktionen von 1,8 Gy. Dieses Dosierungskonzept wird auch bei der HIT-GBM-Studie angewandt. Alternative Fraktionierungsschemata wie die Hyperfraktionierung und Dosiseskalation bis 70,2 Gy der Studie der Pediatric Oncology Group wiesen keine bessere Überlebenszeit auf.

Die interstitielle Radiochirurgie kann bei kleinen Tumoren mit maximal 35 mm Durchmesser für WHO-Grad I- und -II-Gliome eine Alternative darstellen. Insbesondere Gliome des oberen Hirnstamms stellen eine Indikation dar, wobei die Patienten in ausgewiesenen Zentren behandelt werden sollten.

16.3.2 Ependymale Tumoren

Bei den Ependymomen handelt es sich um Tumoren, die von der ependymalen Auskleidung des Ventrikelsystems oder dem Zentralkanal des Rückenmarks ausgehen.

Sie machen 6–12 % aller intrakraniellen Tumoren und 50–60 % der spinalen Tumoren aus. Bei Kindern kommen sie mit etwa 12 % der intrakraniellen, im Säuglingsalter sogar mit 30 % aller auftretenden Tumoren deutlich häufiger vor. Unterschieden werden die langsam wachsenden differenzierten Grad-I-Ependymome (myxopapilläre Variante, Subependymom) und Grad-II-Tumoren (zelluläres, papilläres und Klarzellependymom) von den anaplastischen WHO-Grad-III-Tumoren. Eine maligne Progression der Grad-II-Ependymome in Grad-III-Ependymome ist möglich. Die Einteilung erfolgt entsprechend den Tumoren des zentralen Nervensystems (Louis et al. 2007).

Klinik und Diagnostik

Entsprechend der Lokalisation mit Präferenz der hinteren Schädelgrube und des Spinalkanals gefolgt vom Seitenventrikel und 3. Ventrikel variiert die klinische Symptomatik.

Bei infratentorieller Lokalisation führen Zeichen der Liquorzirkulationsstörung, bei supratentorieller Manifestation fokale neurologische Defizite und Krampfanfälle. Bei Säuglingen sind es vorwiegend Entwicklungsverzögerungen, Fallneigung und asymmetrische Bewegungsmuster. Das Risiko einer leptomeningealen Absiedlung ist bei den differenzierten Ependymomen äußerst gering, bei der anaplastischen Variante und infratentoriellem Sitz ist eine solche Absiedlung in bis 10 % nachweisbar.

Zur Abklärung der Symptome ist eine Bildgebung mit MRT des Zerebrums und der Neuroachse obligat. Die Tumoren zeigen ein äußerst variables Kontrastmittelverhalten mit zystischen Arealen in enger Nachbarschaft zum Ventrikelsystem. Auch intratumorale Blutungen und Verkalkungen sind nicht selten. Intramedulläre Läsionen sind oft von einer Syrinx begleitet. Differenzialdiagnostisch sind bei Kindern Medulloblastome, supratentoriell die Neurozytome und Plexuspapillome abzugrenzen. Nach spinalem MRT ist eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Liquoraussat durchzuführen.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Gesichert gilt eine so weit wie möglich radikale Tumorentfernung gefolgt von der lokalen Bestrahlung bei allen Grad-II-III-Ependymomen und nach inkompletter Resektion auch von WHO-Grad I Ependymomen.

Der Stellenwert der Chemotherapie ist abschließend nicht gesichert. Im Rahmen der aktuellen HIT-Studie wird bei Kindern unter 4 Jahren eine Chemotherapie eingesetzt, um den Zeitpunkt der Strahlentherapie zu verzögern. Kinder mit anaplastischem Ependymom erhalten zusätzlich eine Erhaltungschemotherapie. Auf eine Bestrahlung zu verzichten ist seit den Ergebnissen der HIT-SKK 87 und HIT-SKK 92 Studien nicht möglich. Hier war das 3-Jahres-PFÜ mit 42 % vs.19 % ohne Bestrahlung signifikant schlechter (Timmermann et al. 2002).

Als günstigster Prognosefaktor gilt die vollständige Resektion, die allerdings nur in höchstens 70 % der Fälle möglich ist. Hierdurch ist das 5-Jahres-Überleben um etwa 30 %, also von 50 % auf 80 % zu steigern (van Veelen-Vincent et al. 2002). In der HIT-91-Studie war das 3-Jahres-krankheitsfreie-Überleben mit 85 % bei kompletter Resektion bzw. 38 % nach inkompletter Resektion signifikant besser. Daher ist die Möglichkeit der erneuten Resektion bei Resttumor zu prüfen.

Bei den benignen Grad-I-Ependymomen kann nach kompletter Resektion zunächst noch zugewartet werden. Bei der Sonderform im Filum terminale ist nach Diagnosesicherung auch eine primäre Strahlentherapie indiziert. Bei inkomplett resezierten Tumoren sollte die additive Strahlentherapie auf die erweiterte lokale Tumorregion erfolgen.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Unabhängig vom Resektionsgrad ist primär bei Grad-II-Ependymomen und der anaplastischen Variante eine postoperative Strahlentherapie durchzuführen, da Rezidive eine deutlich schlechtere Prognose haben und eine Salvage-Therapie quasi nur palliativen Charakter hat. Eine klare Empfehlung kann nur für eine lokale Strahlentherapie ausgesprochen werden. Da retrospektive Analysen wie die prospektive Auswertung der Studien HIT 88/89 und HIT 91 bei lokalisiertem Stadium durch eine kraniospinale Bestrahlung keinen Überlebensvorteil ergaben, ist eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes nur bei positiver Liquorzytologie bzw. nachgewiesener Metastasierung gerechtfertigt (Timmermann et al. 2000).

Bei metastasierten Tumoren erfolgt eine kraniospinale Bestrahlung mit 36 Gy bei 1,5–1,6 Gy Einzeldosis mit nachfolgender Dosisaufsättigung auf die primäre Tumorregion bis 54–60 Gy.

Bei lokaler Erkrankung und kompletter Resektion werden Strahlendosen von 56–60 Gy in konventioneller Fraktionierung empfohlen. Bei inkompletter Resektion ist zusätzlich eine Dosisaufsättigung in stereotaktischer Technik bis zu einer Gesamtdosis von 66–72 Gy anzustreben. Als Planungsgrundlage dienen präoperative sowie unmittelbar postoperativ angefertigte MRT-Bilder. Als CTV wird das initial kontrastmittelaufnehmende Areal, das Tumorbett plus einem Sicherheitssaum von 10 mm empfohlen. Es sollte immer eine hochkonformale Bestrahlungstechnik angewandt werden. Kinder und Jugendliche sollten im Rahmen der HIT-2000-Studie behandelt werden.

Tumoren des Plexus choroideus

Sie sind selten und kommen überwiegend bei Kindern und Jugendlichen vor.

Bei Erwachsenen machen sie weniger als 0,5 % aller kraniellen Tumoren aus. Bevorzugte Lokalisation sind der Seitenventrikel und der 4. Ventrikel. Entsprechend ihrer Differenzierung werden sie in Plexuspapillome WHO-Grad I bzw. die extrem seltene maligne Variante, das Plexuskarzinom WHO-Grad III eingestuft (Louis et al. 2007).

Klinik und Diagnostik

Bei kurzer Anamnese fallen die Patienten mit Symptomen des Hydrozephalus und intrakranieller Drucksteigerung auf.

In der Bildgebung imponiert eine starke Kontrastmittelanreicherung mit scharfer Abgrenzung beim Papillom und Invasion in die Nachbarstrukturen beim Plexuskarzinom.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Beim Plexuspapillom ist die Therapie der Wahl die mikrochirurgische Resektion. Eine adjuvante Therapie ist nicht indiziert. Wie beim Karzinom ist das Ausmaß der Resektion von entscheidender prognostischer Bedeutung.

Beim Plexuskarzinom ist die adjuvante Therapie in Form der Chemotherapie oder Bestrahlung obligat. Die Kraniospialbestrahlung verbessert das Gesamtüberleben wie das progressionsfreie Überleben signifikant im Vergleich zur lokalen Strahlentherapie allein (Mazloom et al. 2010).Die Strahlentherapie erfolgt analog des Medulloblastoms.

Pinealistumoren

Die Pinealistumoren stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlichem biologischen Verhalten dar.

Sie machen nur etwa 1 % aller intrakranieller Tumoren des Erwachsenen und etwa 10 % der kindlichen Hirntumoren aus. Die Einteilung erfolgt in eine Gruppe von Tumoren, die vom Gewebe des Pinealis selbst ausgehen (Pineozytome, Pineoblastome und Mixed-cell-Tumoren), sowie in germinale Tumoren, die v. a. im Pinealisbereich lokalisiert sind.

Pineozytome und Pineoblastome

Pineozytome und Pineoblastome machen 15–30 % der Tumoren der Pinealisloge aus und kommen in allen Altersgruppen vor, wobei der Altersgipfel des Pineozytoms bei 30 Jahren liegt und es dem WHO-Grad II zugerechnet wird.

Das Pineoblastom kommt hauptsächlich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten vor. Beim Pineoblastom (WHO-Grad IV) handelt es sich um einen hochmalignen Tumor, der aus primitiven embryonalen Zellen zusammengesetzt ist und neben dem aggressiven lokalen Wachstum eine hohe leptomeningeale Metastasierung aufweist.

Tipp

Das Behandlungskonzept der Pineozytome und Pineoblastome sieht in der Regel eine Operation vor.

Hierdurch werden bei den Pineozytomen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 70 % und 90 % erreicht. Der Stellenwert der Strahlentherapie beim Pineozytom ist nicht belegt. Die Pineoblastome weisen einen Überlebensvorteil durch eine postoperative Strahlentherapie auf mit 5-Jahres-Überlebensraten von 50–60 % (Chang et al. 1995; Lutterbach et al. 2002). Insbesondere eine komplette Remission nach Therapie gilt als signifikant günstiger prognostischer Faktor. Der Stellenwert der Chemotherapie ist noch ungeklärt, sie wird in der Therapie von Kindern und Jugendlichen im Rahmen der HIT-2000-Therapiestrategien durchgeführt. Aufgrund der hohen Disseminierung der Pineoblastome ist eine kraniospinale Bestrahlung erforderlich. Die Strahlenbehandlung des gesamten Liquorraums mit lokaler Dosisaufsättigung beruht auf den Erfahrungen und strahlentherapeutischen Strategien beim Medulloblastom und wird analog vorgenommen.

Germinome und nichtgerminomatöse Keimzelltumoren

Germinome und nichtgerminomatöse Keimzelltumoren kommen überwiegend bei Kindern und Jugendlichen vor. Sie machen ca. 0,5 % aller Hirntumoren aus.

Entsprechend der unterschiedlichen Ursprungszellen der embryonalen Entwicklung werden sie in 5 Gruppen mit aufsteigender Malignität eingeteilt:

- Germinome,
- Teratome,
- Embryonalkarzinome,
- endodermaler Sinustumor bzw. Dottersacktumor und
- Chorionkarzinom.

Die Tumorentitäten können unterschiedlich ausdifferenzieren, Mischformen aus mehreren Zellarten sind nicht selten. Eine Einteilung erfolgt häufig in nichtmarkerproduzierende germinomatöse Germzelltumoren (Germinome und reife Teratome) vs. den Tumormarker produzierenden nichtgerminomatösen malignen Germzelltumoren.

Klinik und Diagnostik

Entsprechend der Hauptlokalisation in der Pinealisloge gefolgt von der Suprasellarregion imponieren klinisch

- Hirndruckzeichen bedingt durch einen Hydrozephalus,
- fokale neurologische Symptome durch Druck oder Infiltration von Hirnstamm und Kleinhirn sowie
- endokrine Störungen.

Als bildgebende Diagnostik ist das MRT zu bevorzugen. Zum Ausschluss spinaler Metastasen ist die Untersuchung der Neuroaxis notwendig. Das MRT erlaubt in gewisser Weise eine Artdiagnose. So stellen sich Pineoblastome und Pineozytome im T1-gewichteten Bild hypo- oder isodens, im T2-Bild leicht hyperdens dar. Germinome nehmen homogen Kontrastmittel auf und erscheinen in T2-Wichtung hyperdens. Demgegenüber nehmen Teratome heterogen Kontrastmittel auf und zeigen ein invasives Wachstum.

Obligat sind eine Funduskopie sowie die Liquoruntersuchung auf Tumorzellen wie für die Marker β-HCG α-Fetoprotein (AFP) und PLAP. Bei Hydrozephalus ist eine Lumbalpunktion wegen der Einklemmungsgefahr kontraindiziert. Hier muss vor Therapie ggf. eine Ventrikelpunktion erfolgen. Es sind die Tumormarker im Liquor wie im Serum zu messen, da ein diskordantes Verhalten möglich ist. Bei positivem AFP oder β-HCG, ist eine histologische Sicherung nicht zwingend notwendig.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Bei den intrakraniellen Keimzelltumoren orientiert sich das Therapiekonzept an der Artdiagnose und dem Nachweis von Tumormarkern in Serum und Liquor (Tab. 16.3) (Thakkar et al. 2013; Calaminus et al. 2013). Die exakte Histologie stellt den wichtigsten Prognosefaktor dar. Die Wahl der Therapie ergibt sich aus dem histologischen Subtyp.

Germinome haben mit einem über 90 %igen Langzeitüberleben durch die alleinige Strahlentherapie die beste Prognose. Von prognostischer Relevanz ist ein exaktes Staging. Bei sezernierenden, nichtgerminomatösen Tumoren ist die Höhe des AFP (AFP > 1000 ng/ml) bei Diagnose sowie der residuale Tumor nach Bestrahlung prognostisch bedeutsam (Matsumani et al.1997).

Bei den Nichtgerminomen ist die Prognose trotz multimodalem Vorgehen deutlich schlechter mit progressionsfreiem 5-Jahres-Überleben zwischen 40–70 % (Kim et al. 2012).

Bei den nichtgerminomatösen malignen Keimzelltumoren hat sich nach Diagnosesicherung in den letzten Jahren eine präoperative Chemotherapie etabliert. Bei bestehendem Resttumor erfolgt eine Resektion. Die Strahlentherapie erfolgt unabhängig vom Remissionsgrad.

Tab. 16.3 Tumorart, Markerprofil und Therapiekonzept

	AFP	β-HCG	PLAP	Therapieoptionen
Germinom	–	±	+	Kraniospinalbestrahlung
Reifes Teratom	–	–	±	R0 Operation zu erwarten, R + Bestrahlung der Tumorregion
Malignes Teratom	±	±	±	Operation plus CHT plus NA-Bestrahlung
Chorionkarzinom	–	+	±	Präoperative CHT, Resektion des Resttumors plus lokale Bestrahlung bei Liquor-, NA bei Liquor +
Endodermaler Sinustumor/ Yolk sacTumor	+	–	±	
Embryonales Karzinom	–	–	+	

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die reinen Germinome werden nach histologischer Diagnosesicherung primär kraniospinal bestrahlt.

Die prognostische Relevanz der kraniospinalen Bestrahlung wurde bei negativem Liquorbefund und einem Rezidivrisiko von < 10 % kontrovers diskutiert. Es wurden unterschiedliche Therapiekonzepte verfolgt.

Bei kontinuierlicher Dosis und Volumenanpassung wurde im Rahmen der MAKEI-84,-86,-89-Studie getestet und war nach der MAKEI-94-Studie die kraniospinale Bestrahlung von 24 Gy plus einer Dosisaufsättigung von 16 Gy Standard in Deutschland. Im Rahmen der 1996 aufgelegten prospektiven Studie wurde der Standardarm gegen ein kombiniertes Vorgehen mit Chemotherapie gefolgt von einer lokalen Bestrahlung mit 40 Gy verglichen. Das 5-Jahre-progressionsfreie-Überleben war signifikant besser im alleinigen Bestrahlungsarm 97 % vs. 88 % bei kombinierter Behandlung. Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar exzellent mit 95 % vs. 96 %. Die Daten belegen, dass lokalisierte Germinome mit einer Kraniospinalbestrahlung allein oder einer Chemotherapie gefolgt von einer lokalen Bestrahlung behandelt werden können. Die lokale Bestrahlung sollte jedoch neben dem makroskopischen Tumorsitz das gesamte Ventrikelsystem einschliessen (Calaminus et al. 2013; Alapetite et al. 2010). Bei positivem Liquor stellt die kraniospinale Bestrahlung den Goldstandard dar.

Teratome werden primär möglichst komplett reseziert. Bei inkompletter Resektion erfolgt eine lokale Bestrahlung der Tumorregion mit 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung. Teratome Grad II oder Grad III werden zusätzlich chemotherapiert und erhalten eine kraniospinale Bestrahlung von 30 Gy sowie eine Dosisaufsättigung im Tumorbereich von 24 Gy entsprechend der SIOP-Studie (Göbel et al. 2000).

16.3.3 Embryonale Tumoren

Zu den wesentlichen Vertretern der embryonalen ZNS-Tumoren gehören nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems das Medulloblastom des Kleinhirns sowie die primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) anderer Lokalisation.

Sehr selten sind weitere Entitäten wie das Medulloepitheliom, das zerebrale Neuroblastom, das Ependymoblastom sowie die atypischen teratoiden bzw. rhabdoiden Tumoren.

Medulloblastome und PNET

Medulloblastome sind maligne, invasiv wachsende embryonale Tumoren des Kleinhirns. Sie kommen in verschiedenen histopathologischen Varianten vor:

- klassisches Medulloblastom,
- desmoplastisches Medulloblastom,
- großzelliges Medulloblastom,
- Medullomyoblastom sowie
- melanotisches Medulloblastom.

Das Haupterkrankungsalter liegt um das 7. Lebensjahr, 70 % aller Medulloblastome kommen bei Kindern unter dem 16. Lebensjahr vor. Die Inzidenz bei Kindern liegt bei 1/100 000, bei Erwachsenen bei 0,05/100 000. Medulloblastome zeichnen sich durch eine hohe Tendenz zur liquorgenen Metastasierung aus. In pädiatrischen Serien werden bis zu 35 % makroskopische kranielle oder intraspinale Metastasen nachgewiesen. Im Erwachsenenalter scheint die Tendenz deutlich geringer zu sein (Frost et al. 1995). Extrazerebrale Metastasierungen finden sich selten und in erster Linie ossär und im Bereich des operativen Zugangswegs.

Histopathologisch unterscheidet sich der primitive neuroektodermale Tumor (PNET) nicht vom klassischen Medulloblastom. Er tritt jedoch im Großhirn auf, ist deutlich seltener als das Medulloblastom und hat im Vergleich zu diesem eine schlechtere Prognose. Die Überlebenszeit korreliert v.a. mit dem Erkrankungsalter mit kurzem Überleben im Kindesalter und längerem Überleben bei Erwachsenen. Histologische oder molekularbiologisch relevante prognostische Faktoren sind bisher nicht bekannt.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Durch multimodale Therapiekonzepte mit mikrochirurgischer Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie hat bei Kindern die Heilungsrate stetig zugenommen. Die Behandlung der Erwachsenen erfolgt analog den pädiatrischen Patienten. Die Prognose wird insbesondere durch die lokaleTumorausbreitung, die subarachnoidale Metastasierung, das Alter wie die Therapieabfolge bestimmt.

Einem kompletten Staging mit kraniospinalem MRT und Ausschluss meningealer Tumorzellen im Liquor präoperativ kommt besondere Bedeutung zu (Hoff et al. 2009; Packer et al. 2006; Chan et al. 2000).

So betragen heute die 5-Jahres-Überlebensraten um 70–80 % (HIT-91-Studie, CCG-9792-Studie). Die langfristigen Überlebensraten liegen zwischen 40 % und 86 %, abhängig von Risikofaktoren (Chang et al. 1969, 2000).

In der Serie von Chan et al. (2000) mit 48 Patienten betrug das 5-Jahres-PFÜ 86 % bei Fehlen eines Resttumors, dagegen 27 % bei verbliebenem Rest. Die optimale zeitliche Abfolge der Therapien ist gesichert. Es erwies sich die frühe postoperative Strahlentherapie gefolgt von der adjuvante Chemotherapie der postoperativen Chemotherapie und verzögerten Bestrahlung deutlich überlegen. Nach der HIT-91-Studie betrug das 10-Jahres-Gesamtüberleben bei lokalisiertem Stadium mit 91 vs. 62 %, $p = 0{,}001$ und M1-Patienten mit 70 %vs. 34 %, $p = 0{,}02$ signifikant besser zugunsten der frühen Bestrahlung. Lediglich bei high-risk-Patienten mit M2/3-Metastasen war die Abfolge der Therapie ohne prognostische Relevanz. Die von Parker publizierten Langzeitdaten zeigen ebenfalls exzellente 10-Jahres-Überlebensraten mit über 80 %, obwohl die Dosis der Neuroachse auf 23,4 Gy reduziert war (Packer et al. 2013).

In der aktuellen Therapieoptimierungsstudie HIT-2000 wird einerseits die Option einer geringeren kraniospinalen Bestrahlungsdosis von 24 Gy, andererseits eine Dosiseskalation bis 68 Gy bei persistierendem Tumorrest untersucht.

Eine sog. Standardtherapie für Erwachsene ist bisher nicht etabliert. Wie bei Kindern ist auch im Erwachsenenalter eine Heilung ohne eine adjuvante Bestrahlung nicht möglich. Es liegen lediglich retrospektive Untersuchungen vor, die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 26 % und 83 % zeigen. Die verwendeten Therapieregime innerhalb dieser Studien, bezogen auf Strahlentherapie und Chemotherapie, sind sehr heterogen und erlauben keine Therapieempfehlung bezüglich einer Chemotherapie (Kortmann et al. 2003). Patienten mit initial metastasierter Erkrankung, die eine zusätzliche Chemotherapie erhalten, können eine 5-Jahres-PFÜ von 47 % erreichen (Chan et al. 2000).

Obwohl histologisch ein gleichartiges Zellbild wie beim klassischen Medulloblastom vorliegt, zeichnet sich der supratentorielle PNET durch eine schlechtere Prognose aus. Als erreichbare Überlebensrate sind etwa 50 % nach 5 Jahren zu erwarten (Johannesen et al. 2003). In einem Vergleich zum Medulloblastom wird ein deutlich kürzeres PFÜ von 25 vs. 49 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 43 vs. 93 Monaten beschrieben (Boardi et al. 2000). Die schlechtere Prognose wurde auch in der HIT-88/89/91-Studie bei Kindern gefunden. Zusätzliche oder definitive Chemotherapiekonzepte zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil.

In der Rezidivsituation oder bei Auftreten systemischer Metastasen ist die Therapie interdisziplinär zu entscheiden. Es werden Überlebenszeiten im Median von etwa 1 Jahr erreicht (Boardi et al. 2000; Merchant et al. 1996). Eine Metastasierung kann auch außerhalb des Zentralnervensystems, im Bereich des operativen Zugangs,

abdominal nach Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts oder ossär auftreten. Palliative lokale oder systemische Maßnahmen verbessern zwar die Lebensqualität, aber leider nicht die infauste Prognose (Chan et al. 2000).

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die kraniospinale Bestrahlung nach vorangegangener Operation bleibt die wichtigste kurative Komponente. Das Zielvolumenkonzept ist in ► Abschn. 16.1.11.1. beschrieben.

Eine lediglich lokale Bestrahlung ist mit signifikant schlechteren Therapieergebnissen korreliert. Das 5-Jahres-progressionsfreie-Überleben sinkt dadurch von 47 % auf 12,5 % (Paulino et al. 2004). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist klar dokumentiert. Als empfohlene Dosierung außerhalb von Studien gelten 35–36 Gy bei 1,5–1,6 Gy Einzeldosis im Bereich der Neuroachse mit kumulativen Gesamtdosen von 54–55,8 Gy bei 1,8 Gy Einzeldosis innerhalb der erweiterten Tumorregion.

Eine Dosisreduktion kraniospinal auf 23,4 Gy scheint bei zusätzlicher Chemotherapie möglich, sofern keine Risikofaktoren vorliegen (Douglas et al. 2004; Wolden et al. 2003; Parker et al. 2013)). Dies wird ebenso wie die Dosiseskalation auf 68 Gy hyperfraktioniert mit 2×1 Gy im Rahmen der HIT-SIOP-Studie untersucht.

Atypischer teratoider bzw. rhabdoider Tumor WHO-Grad IV

Histopathologisch zeichnet sich die Tumorentität atypischer teratoider bzw. rhabdoider Tumor WHO-Grad IV durch rhabdoide Zellen mit variablen Komponenten neuroepithelialer, mesenchymaler und epithelialer Zellen aus.

Die Lokalisation kann supra- oder infratentoriell sein, sie ist bevorzugt infratentoriell. Die Tumoren sind von der Gruppe der Medulloblastome und PNET abzugrenzen, obwohl die lichtmikroskopische Differenzierung häufig schwierig ist. Daher sind immunhistochemische Untersuchungen erforderlich (Utsuki et al. 2003).

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Am häufigsten sind Kinder unter 2 Jahren betroffen Diese Tumorentität ist im Erwachsenenalter extrem selten.

Kennzeichnend sind ein lokal rasch destruierendes Wachstum und die frühe Neigung zur spinalen Aussaat. Die Aggressivität der Tumoren ist ausgeprägter als bei Medulloblastomen. Das Strahlentherapiekonzept, wenn altersbedingt durchführbar, erfolgt analog dem Medulloblastom bzw. PNET gefolgt von einer Chemotherapie. Auch während einer intensiven Chemotherapie werden Progressionen beobachtet (Burger et al. 1998). Die mittlere Überlebenszeit beträgt lediglich 1 Jahr. Ho et al. beschreiben im Vergleich zwischen atypischem teratoidem bzw. rhabdoidem Tumor und Medulloblastomen ein medianes Überleben von 15 vs. 156 Monaten und 5-Jahres-Überlebensraten von 0 % vs. 75 % (Ho et al. 2000). Nach aggressiver Chemotherapie einschließlich autologer Knochenmarkstransplantation sind langfristige tumorfreie Verläufe beschrieben (Hilden et al. 1998). Diese Regime sind allerdings nicht als Standard anzusehen.

Neuroblastom WHO-Grad IV

Zur Tumorgruppe der Neuroblastome gehören das Olfaktoriusneuroblastom (Ästhesioneuroblastom), das Olfaktoriusneuroepitheliom und die Neuroblastome der Nebenniere und des sympathischen Nervensystems. Letztere werden weiter unterteilt in Neuroblastom, Ganglioneuroblastom, Ganglioneurom und noduläres Ganglioneuroblastom.

Neuroblastome machen den größten Anteil solider extrakranieller Tumoren im Kindesalter aus. Selten kommen sie zerebral vor, wobei es ein breites Spektrum an Aggressivität gibt.

Analog zu den Neuroblastomen sind beim Erwachsenen die Ästhesioneuroblastome anzusehen. Diese Tumorentität zeigt allerdings üblicherweise ein langsames und lokal destruierendes Wachstum mit seltener Fernmetastasierung.

Therapiekonzepte und Bestrahlungsindikation

Das 3-Jahres-progressionsfreie-Überleben beträgt zwischen 50 % und knapp 100 %.

Die therapeutische Strategie bei kraniellem Befall umfasst eine mikrochirurgische Resektion gefolgt von einer additiven oder adjuvanten Strahlentherapie. Eine Metastasierung ist prognostisch ungünstig, eine Heilung ist nur noch in Einzelfällen erreichbar (de Vos et al. 2003). Platinhaltige Chemotherapiekombinationen zeigen einen guten palliativen Effekt; das mediane Überleben liegt allerdings unter 1 Jahr (Chamberlain 2002). Von einer aggressiven Chemotherapie profitieren v. a. Hochrisikopatienten

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Nach Komplettentfernung sollten 60 Gy, nach subtotaler Resektion mindestens 66 Gy in konventioneller Fraktionierung auf die Tumorregion appliziert werden (Zabel et al. 2002 b).

Aufgrund der Lokalisation der Tumoren in enger Nachbarschaft zu empfindlichen Strukturen kann die erforderliche Dosis am besten in Form stereotaktisch geführter Präzisionsstrahlentherapie appliziert werden. Hierdurch lässt sich die lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur konventionell geplanten strahlentherapeutischen Technik von 50 % auf 75 % steigern (Zabel et al. 2002).

16.4 Primäre ZNS-Lymphome

M. W. Groß, R. Engenhart-Cabillic

Primäre ZNS-Lymphome (PCNSL bzw. PZNSL) sind extranodale maligne Lymphome, die bei Diagnosestellung auf das Gehirn bzw. das Rückenmark beschränkt sind.

Die Inzidenz ist steigend. Sie machen etwa 4 % aller primären intrakraniellen Neubildungen aus. Bei HIV-Infektion und medikamentöser Immunsuppression oder angeborenen Immundefekten ist das Risiko deutlich erhöht. Der Altersgipfel liegt hier im 4. Lebensjahrzehnt, bei immunkompetenten Patienten hingegen im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Histopathologisch handelt es sich meist um hochmaligne, diffus wachsende Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zelltyp. Die seltenen T-Zell-Lymphome zeigen häufig eine leptomeningeale Ausbreitung.

16.4.1 Klinik und Diagnostik

Aufgrund ihres Wachstumsverhaltens mit diffuser Infiltration großer Hirnabschnitte sind psychoorganische Veränderungen das Leitsymptom, gefolgt von Hirndrucksymptomatik und Hirnnervenstörungen.

Bei HIV-Infektion können epileptische Anfälle das führende Symptom darstellen. Zu beachten ist der bei 10–15 % der Patienten nachweisbare okuläre Befall bei Erstdiagnose. Bei bis zu 8 % der primären ZNS-Lymphome kommt es im weiteren Krankheitsverlauf zu einer systemischen Metastasierung.

Bildmorphologisch stellt die Magnetresonanztomographie, gefolgt von der Computertomographie die Methode der Wahl dar. Hier zeigt sich nach intravenöser Kontrastmittelapplikation eine oft multilokuläre, homogene Kontrastmittelaufnahme mit periventrikulärem Verteilungsmuster. Es finden sich jedoch auch zentral nekrotische Areale mit randständiger ringförmiger Kontrastmittelaufnahme, was die Differenzialdiagnose zu malignen Gliomen und Metastasen erschwert.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines PZNSL stellt die stereotaktische Serienbiopsie den Goldstandard dar. Wenn klinisch vertretbar, sollte diese vor Einleitung einer Steroidmedikation erfolgen. Bei typischer Befundkonstellation kann die Diagnose auch liquordiagnostisch (in bis zu 30 % maligne Zellen nachweisbar) oder durch Tumornachweis im Glaskörperaspirat gestellt werden. Bei gesichertem PZNSL sind folgende Zusatzuntersuchungen obligat:

- HIV-Test,
- augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampendiagnostik,
- Liquordiagnostik mit immunhistochemischer Zelltypisierung.

Durch das systemische Staging mit Thoraxröntgenbild, Ultraschall des Oberbauches und der Hoden und Beckenkammstanze mit Knochenmarksbiopsie wird ein extraneurales Lymphom ausgeschlossen.

Cave

Bei Verdacht auf ein zerebrales Lymphom sollten vor einer bioptischen Sicherung keine Kortikosteroide verabreicht werden, da die lympholytische Aktivität der Steroide die Diagnostik erschwert.

16.4.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen

Die Prognose des primären ZNS-Lymphoms ist ungünstig, der Spontanverlauf entspricht dem des Glioblastoms mit einer mittleren Überlebenszeit von 2–3 Monaten.

Mit der alleinigen Strahlentherapie werden mediane Überlebenszeiten von 1–3 Jahren erzielt. Durch initiale Hochdosis-MTX i. v. oder intrathekal und anschließende Strahlentherapie sind Überlebenszeiten von bis zu 40 Monaten beschrieben. Eindrucksvolle mediane Überlebenszeiten von bis zu 60 Monaten wurden durch komplexe multimodale Behandlungskonzepte mit hochdosierter MTX-Gabe, Ara-C, Vincaalkaloide, Procarbazin, Nitroseharnstoffe u. a. unter Einschluss der Strahlentherapie beschrieben (Bessell et al. 2001; De Angelis et al. 2002). Die Rate an demenziellen Syndromen war mit bis zu 60 % jedoch extrem hoch, so dass es aktuell keine Standardtherapie gibt.

Cave

Eine alleinige hochdosierte Chemotherapie mit MTX ist nach der von Herrlinger et al. 2002 publizierten NOA-03-Studie nicht zu favorisieren.

In dieser prospektiven Multicenterstudie lag die Remissionsrate mit 40 % deutlich unter den initial angegebenen Remissionsraten von 90–100 %, was zum Abbruch der Studie führte (Herrlinger 2002). Die noch in den 90er-Jahren durchgeführte alleinige Strahlentherapie ist obsolet und stellt heute lediglich beim älteren und immuninkompetenten Patienten eine Indikation dar.

In Deutschland wurde im Rahmen prospektiver Studien der Stellenwert der alleinigen Polychemotherapie oder Radiochemotherapie untersucht. Die Intergroupstudie untersuchte den prognostischen Stellenwert einer Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie zusätzlich zu einer alleinigen systemischen MTX-Therapie mit 4 g/m2 Körperoberfläche. In dieser großen deutschen Studie mit über 550 eingeschlossenen Patienten zeigte sich weder im 2-Jahres-progressionsfreien-Überleben mit 43,5 Monaten

in der Strahlentherapiegruppe im Vergleich zu 30,7 Monaten in der Kontrollgruppe noch im medianen Gesamtüberleben mit 32,4 bzw. 37,1 Monaten ein signifikanter Unterschied (Thiel et al. 2010). Aufgrund dieses fehlenden Einflusses auf das Gesamtüberleben, wahrscheinlich auf die Wirksamkeit der Rezidivtherapie zurückzuführen, schlossen die Autoren, dass es gerechtfertigt erscheint, auf die Bestrahlung in der Primärtherapie zu verzichten.

Das Bonner Chemotherapieprotokoll untersuchte im Rahmen einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit und Toxizität einer Polychemotherapie. Durch Hochdosis-MTX-Gabe, Hochdosis-Ara-C-Gabe, Vincaalkaloide und Alkylantien sowie eine intraventrikuläre Therapie mit MTX, Prednison und Ara-C über 6 Zyklen wurden Remissionen von 70 % bei einem 5-Jahres-Überleben von 75 % beobachtet. Darüber hinaus zeichnete sich ein Plateau im progressionsfreien Überleben ab (Pels et al. 2003; Schlegel u. Mahr 2001). Allerdings trat eine hohe Rate an Infektionen des Omaya-Reservoirs auf.

Im Rahmen des Freiburger Studienprotokolls wurde in einer Phase-II-Studie eine sequenzielle Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation und anschließender Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Insgesamt 43 jüngere (< 65 Jahre) Patienten wurden eingeschleust, und das 2- und 5-Jahres-Überleben lag bei 81 bzw. 70 % (Kasenda 2012).

Vielversprechend scheint der zusätzliche Einsatz von Rituximab zusätzlich zu hochdosiertem Methotrexat und Ifosfamid zu sein, der in einem retrospektiven Vergleich von 42 Patienten vorgenommen wurde. Die Rate an Komplettremissionen lag im Rituximab-Kollektiv signifkant höher, Langzeitergebnisse stehen allerdings noch aus (Birnbaum et al. 2012).

Älterer Patient

Abhängig vom Allgemeinbefinden wie der Nieren- und Leberfunktionswerte kann bei Patienten über 60 Jahren eine systemische Methotrexatgabe erfolgen. Bei normaler Nierenfunktion ist eine Therapie mit Hochdosis-Methotrexat (in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m^2 KOF über 6 Zyklen alle 2 Wochen) gut durchführbar (Jahnke et al. 2005). Nachfolgend kann eine zusätzliche konsolidierende Ganzhirnbestrahlung verabreicht werden. Andere Chemotherapieprotokolle (z. B. Procarbazin, CCNU und Vincristin) oder Temozolomid allein können im Einzelfall versucht werden. Allgemeingültige Therapieempfehlungen können nicht gegeben werden.

Bei Patienten mit höherem Alter und schlechtem Allgemeinzustand sowie immunsupprimierten Patienten ist eine alleinige perkutane Radiotherapie in palliativer Zielsetzung sinnvoll. Bei weit fortgeschrittener Erkrankung sind rein palliative Maßnahmen zu erwägen.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die optimale Strahlendosis und Bestrahlungstechnik sind offen.

Allerdings weist eine aktuell publizierte Studie eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit Verbesserung der Behandlungsergebnisse zwischen 30 Gy, 40 Gy und 50 Gy Ganzhirn plus Boost auf (Bessel et al. 2002). Im Rahmen der RTOG-Studie, bei der primär 40 Gy Ganzhirn gefolgt von einem Boost appliziert wurde, wurde das Rezidivmuster analysiert. Analog dem Glioblastom fand man bei 80–90 % der Patienten einen lokalen Progress. Diese Daten sprechen gegen das Konzept der Neuroachsenbestrahlung. Es ist auch zu hinterfragen, ob jeweils eine Ganzhirnbestrahlung unter Einschluss von Halswirbelkörper 2 erfolgen sollte. Außerhalb von Therapieprotokollen umfasst heute das Zielvolumen lediglich das Ganzhirn bis Halswirbelkörper 2 auch bei positivem Liquorbefund. Die Dosierung beträgt 40–45 Gy Ganzhirn mit zusätzlichem Boost von 10–15 Gy. Zur Reduktion des Enzephalopathierisikos muss die Radiotherapie im Anschluss an die intravenöse oder intrathekale Chemotherapie erfolgen.

16.5 Meningeome

M. Henzel, R. Engenhart-Cabillic

Meningeome sind überwiegend langsam wachsende, gutartige Hirntumoren, die sich aus den Deckzellen der Arachnoidea entwickeln.

Mit 20 % gehören sie zu den häufigsten intrakraniellen Hirntumoren im Erwachsenenalter. Von ihrer duralen Basis ausgehend wachsen sie entlang der Schädelbasis und im Spinalkanal. Die überwiegende Anzahl kommt als Konvexitätsmeningeom vor. Die Inzidenz liegt bei 2,3 pro 100 000 Einwohnern, das Verhältnis der Erkrankungen Frauen zu Männern bei 2:1 und der Erkrankungsgipfel für Frauen in der 7. und für Männer in der 6. Dekade (Bondy u. Ligon 1996).

Als Risikofaktoren, an einem Meningeom zu erkranken, gelten:

- ionisierende Strahlen,
- Schädelhirntraumata,
- Hormone,
- genetische Faktoren und
- Viren.

Atypische oder maligne Meningeome sind assoziiert mit Deletionen am Chromosom 22, 1p und 14q, einer erhöhten Expression von p53 und einer Up-Regulation von VEGF (Amatya et al. 2004; Pistolesi et al. 2004).

Seit der WHO-Klassifikation 2000 werden Meningeome in 3 Grade eingeteilt (Kleihues u. Cacenee 2000).

Tab. 16.4 WHO-Klassifikation der Meningeome und ihre klinische Relevanz

WHO-Grad I	**Meningotheliomatöses Meningeom**
Benigne, 85 %	Fibröses Meningeom
Rezidivraten 7–20 %	Übergangsmeningeom
	Psammomatöses Meningeom
	Sekretorisches Meningeom
	Angiomatöses Meningeom
WHO-Grad II	**Atypisches Meningeom**
Atypisch, bedingt benigne, 11 %	Klarzelliges Meningeom
Rezidivraten 29–40 %	Chordoides Meningeom
WHO-Grad III	**Anaplastisches Meningeom**
Anaplastisch, 3–4 %	Rhabdoides Meningeom
Rezidivraten 50–78 %	Papilläres Meningeom

Tab. 16.4 weist die pathologischen Subtypen mit ihrer klinischen Relevanz aus (Maier et al. 1992).

16.5.1 Klinik und Diagnostik

Die Symptome werden im Wesentlichen durch die anatomische Lokalisation und die Kompression des normalen Hirnparenchyms bestimmt.

Häufigste klinische Zeichen sind

- epileptische Anfälle,
- Gesichtsfeld- und Sprachstörungen,
- Hemiparesen und
- andere fokale Symptome.

Bei Meningeomen im Bereich des Frontalhirns wie den Keilbeinmeningeomen, die oftmals bei Diagnosestellung eine beachtliche Größe ausmachen, bleiben die langsam progredienten kognitiven Störungen und Persönlichkeitsveränderungen häufig unbemerkt, bis klinische Hirndruckzeichen auftreten. Dagegen können Meningeome des Optikuskanals bzw. des Sinus cavernosus durch entsprechende Hirnnervenbeeinträchtigungen bei relativ geringer Größe symptomatisch werden.

Im nativen Schädel-CT werden Meningeome als Zufallsbefund als verkalkte Raumforderungen diagnostiziert. In CT wie MRT kommen sie überwiegend solide, selten zystisch zur Darstellung und nehmen in der Regel homogen Kontrastmittel auf. In den T1-gewichteten Sequenzen ist ein typisches Merkmal das »dural tail sign«, eine lang gezogene Kontrastmittel aufnehmende Verdickung der duralen Meningeombasis, die als meningeale Reizung zu interpretieren ist (Abb. 16.1). In den T2-gewichteten Sequenzen sind ausgeprägte Hirnödeme selten. In der Angiographie stellen sich Meningeome gefäßreich dar. Heute ist die Angiographie weitestgehend durch die MR-Angiographie ersetzt. Klinik und Differenzialdiagnosen der atypischen und anaplastischen Meningeome unterscheiden sich nur durch den rascheren Progress von denen der differenzierten Meningeome.

16.5.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen

Die mikrochirurgische Resektion stellt die Therapie der Wahl dar.

Die komplette Resektion einschließlich der duralen Basis offeriert ein langjähriges rezidivfreies Überleben (RFÜ) von weit über 90 % (De Monte et al. 1994). Meningeome, die entlang der Schädelbasis wachsen, Hirnnerven und lebenswichtige Arterien tangieren und ummauern, sind nur subtotal resezierbar, da eine komplette Resektion mit einem hohen Risiko für postoperative neurologische Defizite einhergeht. Nach subtotaler Resektion beträgt die 5-Jahres-partielle-Remission 30–80 %. Der natürliche Progressionsverlauf wurde von Van Havenbergh et al. 2003 untersucht. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 85 Monaten wird über einen Volumenzuwachs von 0,81 cm^3 pro Jahr berichtet. Bei 63 % dieser Patienten war der Progress allerdings mit schwerwiegenden funktionellen Ausfällen wie Trigeminusneuralgien (14 %), Abduzenzparesen (28 %), Fazialisparesen (14 %) sowie Ausfall des vestibulocochlearen Systems (33 %) verbunden (Van Havenbergh et al. 2003), so dass ein Zuwarten nicht gerechtfertigt erscheint.

Nach Resektion eines malignen Meningeoms (WHO-Grad III) ist die adjuvante Strahlentherapie obligat. Bei den atypischen Meningeomen (WHO-Grad II) beträgt die Rezidivierung trotz kompletter Resektion bis 50 % in 5 Jahren, sodass auch bei diesem Subtyp die postoperative Bestrahlung unabhängig vom Resektionsausmaß erfolgen sollte.

Cave

Der richtige Zeitpunkt und das optimale Therapiemanagement eines benignen Meningeoms WHO-Grad I sind nach wie vor Gegenstand der Diskussion.

Im Rahmen zweier randomisierter Phase-III-Studien der EORTC (Studie 26013 und 26014) wird dieser Frage nachgegangen. Die Studie 26013 untersucht den Effekt der Strahlentherapie primär nach subtotaler Resektion Simpson-Grad III bis V; die zweite Studie 26014 untersucht

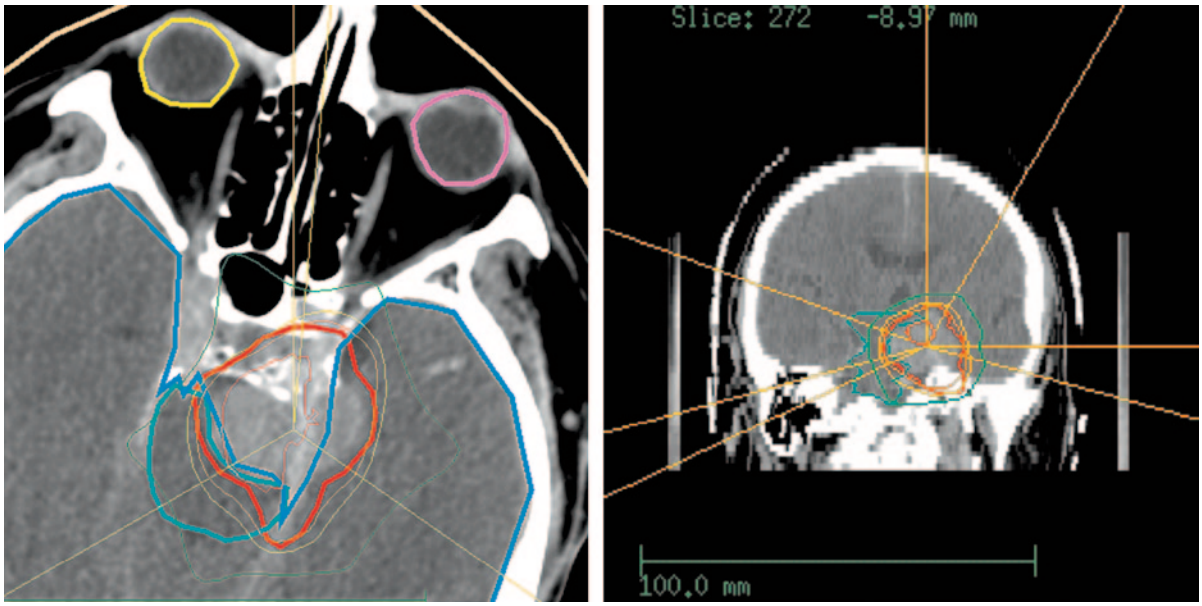


Abb. 16.1 3-D-Bestrahlungsplan eines Patienten mit linksseitigem petroclivalem Meningeom mit Infiltration des Sinus cavernosus. Die hochkonformale Dosisanpassung wurde durch 7 teils nonkoplanar eingestrahlte individuelle Einstrahlfelder erreicht.

den Stellenwert der Radiotherapie im Rezidiv unabhängig vom Ausmaß der Resektion.

Die Strahlentherapie – welche Technik auch immer gewählt wurde – ist anhand großer retro- und prospektiver Therapieserien validiert. Die lokalen Kontrollraten nach subtotaler Resektion oder primär sind im Vergleich zur kompletten mikrochirurgischen Tumorresektion als gleichwertig anzusehen, so dass ein Paradigmenwandel in der Therapieentscheidung bei den Schädelbasismeningeomen eintritt.

Die stereotaktisch geführte Radiochirurgie (SRS) ist in der Behandlung von Schädelbasismeningeomen seit langem etabliert. Hierdurch werden Langzeitkontrollraten von 93 % bis 100 % offeriert (Stafford et al. 2001; Eustacchio et al. 2002; Hakim et al. 1998; Shafron et al. 1999). Multivariate Analysen zeigten eine signifikant negative Korrelation der Meningeomgröße mit der lokalen Kontrollrate sowie der Inzidenz von Spätkomplikationen. Visusminderungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Nervenschädigungen und Hirnödeme werden in 3–7 % beobachtet und nehmen bei Nichtbeachtung der strikten Volumengrenze zu (Eustacchio et al. 2002; Spiegelmann et al. 2002).

Bei der fraktionierten Hochpräzisionsstrahlentherapie (SRT) können sowohl größere Tumoren als auch Tumoren bestrahlt werden, die Risikoorgane (N. opticus, Chiasma opticum, N. trigeminus, N. fazialis, Hirnstamm, A. carotis int.) tangieren oder diese sogar ummauern. Grund ist die Kombination des Vorteils der physikalischen Dosisverteilung der SRS mit dem radiobiologischen Benefit der Dosisfraktionierung. Die Langzeitergebnisse der SRT sind mit denen der Radiochirurgie absolut vergleichbar: Sie betragen 93–100 % (Debus et al. 2001; Jalali et al. 2002, Henzel et al. 2006; Milker Zabel 2006). Darüber hinaus können vorbestehende Symptome zum großen Teil gelindert werden. Die Symptome von über 90 % der Patienten können stabilisiert oder sogar verbessert werden.

Bei der SRT werden klinisch relevante Akuttoxizitäten (WHO-Grad III) sehr selten berichtet (2,7 %). Sie sind meist vergesellschaftet mit einer höheren Rate an Tumorresektionen. Klinisch relevante Spättoxizitäten (WHO-Grad III bis IV) von etwa 1 % werden bei Beachtung der Toleranzdosen nur in geringen Ausmaßen beobachtet (Debus et al. 2001; Jalali et al. 2002). Das gilt insbesondere für Störungen der Hirnanhangsdrüse, Nervenschädigungen oder Nekrosenbildung. Hier sind allerdings Langzeitbeobachtungen abzuwarten. Eine chronische Konjunktivitis ist nach Strahlentherapie eines Optikusscheidenmeningeoms möglich.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Therapieverfahrens sind nicht zu beobachten. Die nach Radiochirurgie etwas häufiger aufgetretenen klinisch relevanten Grad-III-Komplikationen können durch eine strikte Selektionierung der Patienten in Risikogruppen minimiert werden (Tab. 16.5).

Hochrisikopatienten sollten grundsätzlich mittels einer fraktionierten Hochpräzisionsstrahlentherapie (SRT) behandelt werden. Dies gilt insbesondere für ein Meningeom, das den Sinus cavernosus infiltriert (Abb. 16.1), die A. carotis interna bzw. die Augennerven tangiert oder

Tab. 16.5 Selektionskriterien für die Einzeitbestrahlung vs. hochkonformale Bestrahlung bei benignen Schädelbasistumoren

	Tumorvolumen (ml)	Abstand zu Risikoorganen (mm)	Voroperationen
Hochrisikogruppe	> 4	< 2	Mehrfache Voroperationen oder Rezidiv
Niedrigrisikogruppe	< 4	> 2	Keine

sogar ummauert hat sowie für alle Optikusscheidenmeningeome. Niedrigrisikopatienten können mit einer Radiochirurgie oder mit einer hypofraktionierten SRT behandelt werden. In Tab. 16.6 sind die klinischen Ergebnisse unterschiedlicher Bestrahlungsmethoden zusammengefasst.

16.5.3 Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Abhängig von der Größe wie der Nachbarschaft zu den Risikostrukturen wird entweder die stereotaktische Radiotherapie (SRT) oder die Radiochirurgie (RS) eingesetzt.

Die Zielvolumenfestlegung wie Abgrenzung der Risikostrukturen erfolgt mittels MRT. Bei den Schädelbasismeningeomen sollten insbesondere die fettunterdrückten Gradientenechosequenzen verwandt werden. Die Schichtdicke in der Tumorregion sollte 2 mm betragen.

Eine Optimierung der Dosisverteilung wird durch beliebige Wahl planarer und nichtkoplanarer irregulärer Feldformen erreicht. Der Sicherheitssaum kann bei der SRT auf etwa 2 mm zum angrenzenden Hirnparenchym begrenzt werden. Die Dura entlang des »dural tails« wie im Bereich der Neuroforamina sollte mit 10 mm Sicherheitsabstand eingefasst sein. Bei der anaplastischen Variante ist ein Sicherheitsabstand von 5 mm zum Hirnparenchym bzw. 10 mm bei konventioneller Strahlentherapietechnik notwendig. Für WHO-Grad-I-Meningeome beträgt die empfohlene Strahlendosis 54 Gy bei einer Fraktionierung von 5 × 1,8 Gy pro Woche. Atypische und maligne Meningeome werden mit einer Gesamtherddosis von 60 Gy bei 5 × 1,8–2,0 Gy Einzeldosis behandelt.

Bei der RS entspricht das GTV (»gross tumor volume«) dem PTV (»planning target volume«). Es werden Einzeldosen von 12–15 Gy bezogen auf die 50–70%-Isodose beim Gammaknife bzw. 14–16 Gy bezogen auf die 80%-Isodose beim X-Knife empfohlen.

16.5.4 Mesenchymale nichtmeningotheliale Tumoren

Hämangioperizytome

Das Hämangioperizytom wird nach der neuen WHO-Klassifikation den Sarkomen zugeordnet.

Sie sind erheblich seltener als Meningeome und machen etwa 0,4 % der intrakraniellen Tumoren aus. Im Gegensatz zu den Meningeomen treten sie bei jüngeren Patienten auf, das Geschlechtsverhältnis ist ausgewogen und die intraspinale Ausdehnung extrem selten.

Therapiemodalität und Bestrahlungsindikation

Die Therapie der kraniellen wie auch der spinalen Hämangioperizytome besteht primär in der chirurgischen Entfernung.

Auch nach kompletter Resektion ist die Rezidivwahrscheinlichkeit mit bis zu 85 % extrem hoch, ebenso die Neigung zur systemischen Metastasierung, die mit 35 % nach 10 Jahren angegeben wird (Jääskeläinen et al. 1992). Daher schließt sich unabhängig vom Resektionsgrad und der histopathologischen Graduierung eine Strahlentherapie mit einer Gesamtherddosis von 60 Gy bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8–2 Gy an. Es kommt eine konformale 3-D-Technik unter Verwendung nichtkoplanarer und planarer Einstrahlfelder zum Einsatz.

Neurinome/Akustikusneurinome

Neurinome entwickeln sich aus den Schwann-Zellen oder aus Strukturen des Peri- oder Epineurinoms, weshalb sie auch als Schwannome bezeichnet werden.

Sie zählen zu den langsam wachsenden benignen Hirntumoren, die histologisch dem WHO-Grad I entsprechen. Atypische oder maligne Schwannome sind extrem selten, ebenso wie auch doppelseitige Schwannome, die meist als beidseitige Akustikusneurinome im Rahmen der Neurofibromatose II vorkommen.

Neurinome machen 8–10 % aller intrakraniellen und 25–30 % der intraspinalen Tumoren aus. Immunhistochemisch reagieren Neurinome auf S-100 positiv.

Intrakraniell besteht eine deutliche Prädilektion für den vestibulären Anteil des N. statoacusticus, sodass der Schwerpunkt dieses Abschnittes auf dem Akustikusneurinom (AKN) liegt. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren (± 13,8). Das Wachstum ist in aller Regel langsam und verdrängend. Die mittlere Wachstumsrate wurde mit etwa 0,1 mm pro Jahr ermittelt.

Klinik und Diagnostik

Bei Akustikusneurinomen (AKN) ist das führende klinische Symptom eine Hörminderung, selten führt ein Hörsturz zur Diagnose.

Tab. 16.6 Zusammenfassung klinischer Ergebnisse nach radiochirugischer Behandlung (Gammaknife, X-Knife) und sterotaktisch konformaler Strahlentherapie von Meningeomen der Schädelbasis

Technik	Autor	Patienten	Mittleres Alter	MV (ml)	MFU (mo)	LK (%)	RR (%)	Symptomverlauf		
								Besser (%)	Gleich (%)	Schlechter (%)
GKS	Liscak et al. 1999	67	57	7,8	19	100	52	35,8	60,4	3,8
GKS	Pollock et al. 2000	148	53	7,7	37	96	60	[b]	[b]	10
GKS	Stafford et al. 2001	190	58	8,2	47	93	56	8	73	19
GKS	Eustacchio et al. 2002	121	56	6,8	82	99	60,3	44,6	50,4	5,0
GKS	Lee et al. 2002	159	56	6,5	35	94	34	29	62	9
GKS	Nicolato et al. 2002	138	56	8,1	48	97	61	[a]	[a]	3,5
XRS	Chang u. Adler 1997	55	55	7,3	48	98	29	27	62	5
XRS	Hakim et al. 1997	127	62	4,1	31	92	n.n.	n.n.	n.n.	4,7
XRS	Shafron et al. 1999	76	n.n.	10,0	23	100	43,7	n.n.	n.n.	n.n.
XRS	Villavicencio et al. 2001	56	58	6,0	26	95	41	34	57	9
XRS	Spiegelmann et al. 2002	42	59	8,2	36	97,5	60	20	74,5	5,5
SRT	Debus et al. 2001	190	53	52,5	35	98	14,0	44,8	48,2	7,0
SRT	Jalali et al. 2002	41	53	17,9	21	100	26,8	26,8	63,5	9,7
SRT	Andrews et al. 2002[c]	30	44	2,9	22	100	13	42	50	8
SRT	Becker et al. 2002[c]	39	51/57	n.n.	35,5	100	2,5	31,6	65,8	2,6
SRT	Eigene Daten, 2004	224	59	9,1	24	96,9	50,3	44,8	43,1	4,4

GKS Gamma Knife Radiochirurgie. *XRS* X-Knife-Radiochirurgie/LINAC-Radiochirurgie. *SRT* Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie. *MV* Medianes Tumorvolumen. *LK* Lokale Tumorkontrolle. *RR* Radiologische Regression. *MFU* Medianes Follow-up.
[a] Outcome ist gleich oder besser: 96,5 %. [b] Outcome ist gleich oder besser: 90 %. *n.n.* keine Nennung. [c] Optikusmeningeome.

Bei Diagnosestellung sind bereits 27 % der Patienten ertaubt. Aufgrund der unmittelbaren Nähe zum Gleichgewichtsnerven (Radix superior) und zum N. facialis treten Schwindel, Koordinationsstörungen und Gesichtslähmungen auf. Tumoren mit großem extrameatalen Anteil können den N. trigeminus komprimieren und Hypästhesien und schmerzhafte Neuralgien hervorrufen (Abb. 16.2).

Die Inzidenz steigt aufgrund der optimierten Diagnosemöglichkeit mit MRT kontinuierlich. Um auch ein kleines intrameatales AKN darzustellen, ist die Schichtdicke von 3 mm nicht zu überschreiten. Die Tumoren sind rund oder oval konfiguriert und nehmen relativ gleichmäßig Kontrastmittel auf. Die T2-gewichtete Sequenz ist notwendig, um ein begleitendes Hirnödem darzustellen. Die Umgebungsreaktionen eines Neurinoms sind jedoch gering. Eine Zusatzinformation mit Relation der Schnecke bzw. der Vestibularisbögen zum Meatus ist durch ein Dünnschicht-CT mit Knochenfenster möglich.

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung gehören zur primären Diagnostik eines AKN das Tonaudiogramm, ein Sprachdiskriminationsaudiogramm und die Vestibularisprüfung. Bei Diagnose findet sich ein pathologisches Audiogramm im Hochtonbereich bereits bei über 90% der Patienten.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Im Rahmen der Therapie der AKN sind 3 Strategien möglich.

Bei klinischer Asymptomatik ist eine Überwachung des Tumors durch MRT und Hörtest gut vertretbar. Bei radiologisch nachweisbarer Progredienz wie progredientem Hörverlust ist zwischen der chirurgischen Therapie und der fokussierten Radiotherapie (RS/SRT) zu entscheiden. Generell gelten die Therapieprinzipien auch bei Neurinomen anderer Hirnnerven z. B. Trigeminusneurinomen.

Trotz der positiven Ergebnisse der Radiochirurgie stellt die mikrochirurgische Resektion nach wie vor den

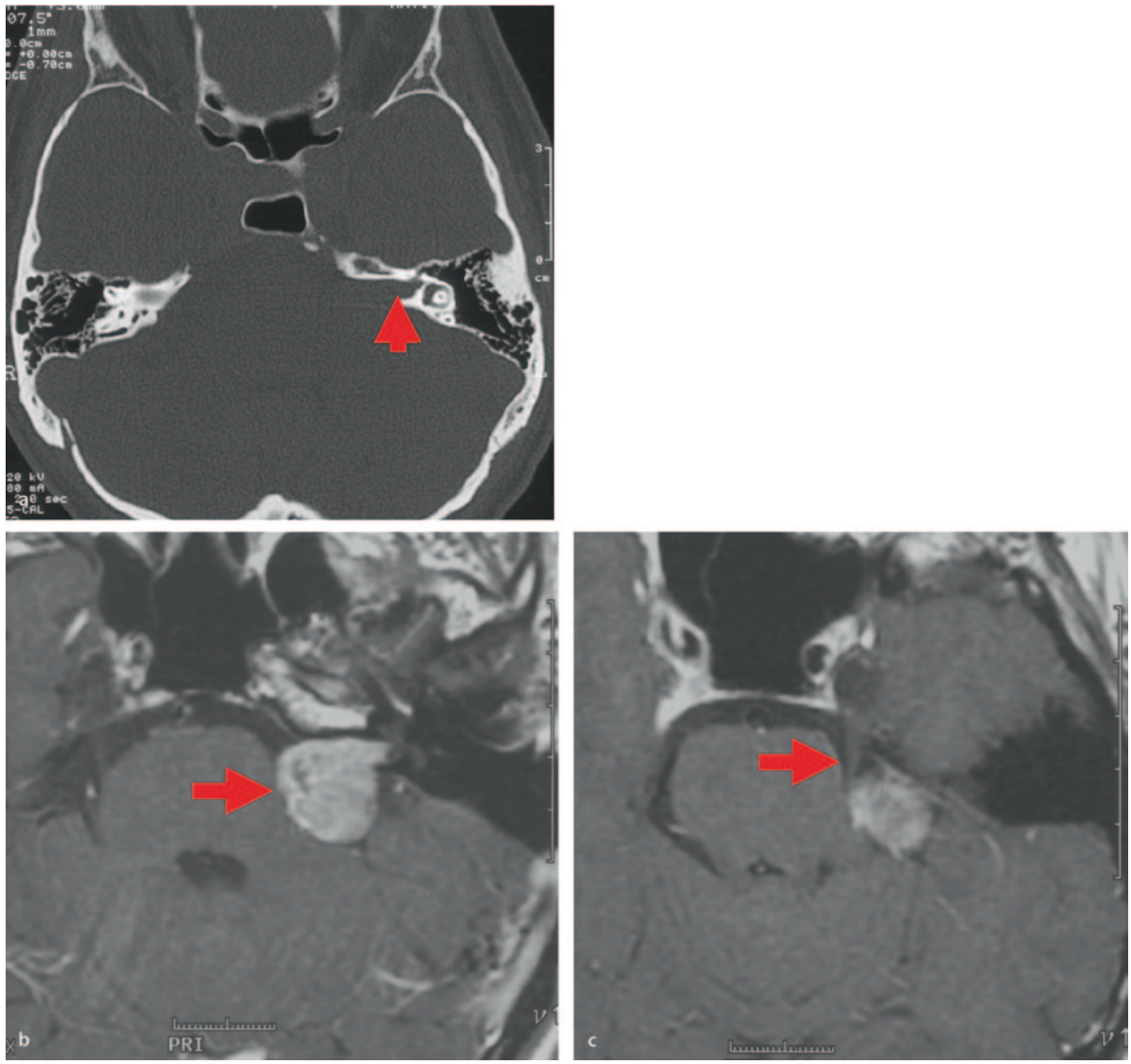


Abb. 16.2 Intra- und extrameatales Akustikusneurinom: **a** im Knochenfenster erkennt man den erweiterten Porus acusticus internus (*roter Pfeil*). **b** Im MRT nach Gadoliniumgabe zeigt der Tumor ein kräftiges Enhancement. Der Hirnstamm wird bereits komprimiert (*Pfeil*). **c** Im kranialen Anteil erkennt man, dass das AKN bereits den Abgang des N. trigeminus komprimiert (*Pfeil*)

Goldstandard dar. Komplette Resektionen gelingen in über 90 %, wobei die Mortalität dank intraoperativen Monitorings auf unter 1 % gesunken ist. Aktuelle Literaturdaten weisen eine lokale Tumorkontrolle von nahezu 100 % bei komplett resezierten AKN auf. Größenabhängig wird der Hörerhalt in 40–85 % angegeben. Bei großen Tumoren ist von einem kompletten Hörverlust auszugehen. Funktionsstörungen des N. facialis treten bei 50 % und mehr, permanente Paresen bei etwa 4 % der Patienten auf (Samii u. Matthies 1997). Eine adjuvante Therapie ist lediglich in den seltenen Fällen atypischer oder maligner AKN indiziert.

Zunehmend wurde in den letzten 15 Jahren die primäre Radiochirurgie als Alternative zur mikrochirurgischen Resektion gesehen. 5-Jahres-lokale-Kontrollraten von 94–100 % bei einem Hörerhalt von > 70 % werden berichtet. Die Pittsburger Arbeitsgruppe zeigte im retrospektiven Vergleich eine signifikant geringere Neuropathierate bei deutlich besserem Hörerhalt nach Radiochirurgie als nach Resektion. Die lokale Kontrollrate nach Radiochirurgie betrug 90 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren (Flickinger et al. 2003). Auch Karpinos publizierte 2002 im nichtrandomisierten Vergleich ähnliche lokale Kontrollraten bei besseren Ergebnissen für ein funktionsfähiges Hören

und geringeren Hirnnervenausfällen (Karpinos et al. 2002). Dosis- und volumenabhängig werden Fazialis- und Trigeminusdysfunktionen zwischen 2 % und 20 % angegeben. Prasat berichtet bei 96 radiochirurgisch behandelten Patienten über eine lokale Kontrollrate von 94 %, wobei in 81 % eine Volumenregression und in 13 % ein stabiler Befund in der Nachbeobachtungszeit bis 10 Jahren gefunden wurde (Prasat et al. 2000). Die Tumorverkleinerung trat im Median nach 2,1 Jahren auf. Eine Fazialisparese wird in 2,3 %, eine permanente Trigeminusdysfunktion in 1,6 % der Fälle berichtet.

Bei meist größeren Akustikusneurinomen (> 2 cm) werden mittels der hochkonformalen stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie 5-Jahres-lokale-Kontrollraten von 95 % bei Erhalt oder gebessertem Hörvermögen von 85 % berichtet. Lediglich bei 7,8 % treten Hörminderung nach stereotaktischer Radiotherapie auf (Fuss et al. 2000). Fazialisparesen und Trigeminusneuralgien nach stereotaktischer Radiotherapie sind mit 0–3 % sehr selten (Williams 2002; Meijer et al. 2003; Fuss et al. 2000; Andrews et al. 2001).

Mit beiden strahlentherapeutischen Verfahren werden vergleichbare lokale Kontrollraten berichtet. Spätreaktionen in Form von Fazialisparesen und Trigeminusneuralgien sind bei konventioneller Fraktionierung mit bis zu 3 %, bei Radiochirurgie in 2–10 % zu beobachten (Williams 2002; Meijer et al. 2003; Fuss et al. 2000; Andrews et al. 2001).

Sonderform bilaterales Akustikusneurinom

Eine besondere Herausforderung stellt das bilaterale AKN dar, das bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 2 vorkommt.

Der Hörerhalt ist für diese Patienten von extremer Bedeutung. Die mikrochirurgische Resektion mit Dekompression der neuronalen Strukturen wird meist primär bevorzugt. In Abhängigkeit vom postoperativen Befund erfolgt die Entscheidung für die Behandlung der anderen Seite. Bei Hörverlust sollte die stereotaktische Radiotherapie bis zum Erlernen des Lippenlesens hinausgezögert werden. Die stereotaktische Radiotherapie ist der Radiochirurgie vorzuziehen, da Patienten mit Neurofibromatose wohl eine deutlich geringere Hirnnerventoleranz aufweisen.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die bereits 1987 von Wallner nachgewiesene Effizienz ionisierender Strahlen bei inkomplett operierten Patienten mit Reduktion der Rezidivrate von 46 % auf 6 % wird in aktuellen prospektiven Therapieserien mittels Radiochirurgie (RS) bzw. stereotaktischer Radiotherapie (SRT) auch bei der Primärtherapie bestätigt.

Die Wahl der strahlentherapeutischen Technik wird anhand der Tumorgröße bestimmt. Akustikusneurinome bis 2,5 cm Durchmesser können mit RS behandelt, größere Tumoren sollten mit einer SRT behandelt werden. Das Zielvolumen ist auf MRT-Basis festzulegen. Bei der RS entspricht das GTV dem PTV; bei der SRT ist ein Sicherheitssaum von 1–2 mm ausreichend.

Die optimale Einzeitdosis ist nicht bekannt. Die bis in die 90er-Jahre applizierten RS-Dosen von 20–30 Gy sind verlassen worden. Aktuelle Literaturdaten belegen, dass vergleichbare Tumorkontrollraten und geringere radiogene Neuropathieraten mit 12–15 Gy erreicht werden (Linskey et al. 1993). Die unterschiedliche Normierung ist zu berücksichtigen. Beim Gammaknife wird auf 50–70 % normiert, Dosen von 12–15 Gy tumorumschließend werden empfohlen. Mit dem X-Knife wird meist auf die 80 % tumorumschließende Isodose normiert, sodass die empfohlene Dosis 14–16 Gy beträgt. Bei der SRT werden Gesamtherddosen von 54–56 Gy bei 1,8–2 Gy appliziert. Daneben existieren einige hypofraktionierte Schemata mit 10×4 Gy bzw. 5×5 Gy.

16.6 Selläre und periselläre Tumoren

S. Milker-Zabel, R. Engenhart-Cabillic

Selläre und periselläre Tumoren stellen aufgrund ihrer Lokalisation eine besondere Gruppe intrakranieller Tumoren dar.

Sie können nicht nur zu fokalneurologischen Ausfällen, sondern auch zu einem Stauungshydrozephalus und zu Störungen des hypothalamisch-hypophysären Systems mit der Folge neuroendokrinologischer Beeinträchtigungen führen. Insbesondere bei intrasellär gelegenen Prozessen muss mit diesen Beeinträchtigungen gerechnet werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit von Schädigungen der Sehnerven und des Chiasmas.

16.6.1 Hypophysenadenome

Hypophysenadenome machen 10–15 % aller intrakraniellen Tumoren aus und sind im Hypophysenvorderlappen zu finden.

Hormonsezernierend sind 80 % der Hypophysenadenome, hormoninaktiv 20 %. In absteigender Reihenfolge gehören zu den hormonsezernierenden Hypophysenadenomen

- die Prolaktinome (50 %),
- die STH-sezernierenden Hypophysenadenome (25 %) und
- die ACTH-sezernierenden Hypophysenadenome (5 %).

Tab. 16.7 Typische Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (HVL-Insuffizienz) bzw. der einzelnen Hormonachsen

	Symptome
Somatotrope Achse	Minderwuchs im Kindes- und Jugendalter, Fettstoffwechselstörung, erhöhtes Arteriosklerose-risiko, verminderte Leistungsfähigkeit
Gonadotrope Achse	Verminderte Achsel- bzw. Schambehaarung
	Frau: Oligo- bzw. Amenorrhö, Mammaatrophie, Infertilität
	Mann: Infertilität, Libido- bzw. Potenzminderung, Abnahme der Muskelkraft
Thyreotrope Achse	Kälteintoleranz, Neigung zur Gewichtszunahme, Müdigkeit, Lethargie, Bradykardie, Wesensänderung
Kortikotrope Achse	Blasses Hautkolorit, Schwäche, Müdigkeit, Apathie, Gewichtsverlust, Hypoglykämie

TSH-, LH- und FSH-sezernierende Hypophysenadenome stellen eine Rarität dar. Neben ihrer Hormonaktivität erfolgt eine Unterscheidung aufgrund der Größe in Mikro- (< 10 mm) und Makroadenome (> 10 mm).

Klinik und Diagnostik

Häufige klinische Symptome sind Zeichen der Hypophyseninsuffizienz (Zyklusstörungen, Libidoverlust) sowie bei Makroadenomen Visus- und Gesichtsfeldeinschränkungen.

Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (HVL-Insuffizienz) sind in Tab. 16.7 aufgeführt. Aufgrund des langsamen Wachstums bleiben Gesichtsfeldeinschränkungen vom Patienten lange Zeit unbemerkt.

Ergänzend zur Bildgebung gehören ophthalmologische und endokrinologische Untersuchungen zur Routinediagnostik. Die wichtigste Maßnahme stellt die endokrinologische Untersuchung der hypophysären Hormonachsen zur Differenzierung in hormonsezernierende und nichthormonsezernierende Adenome dar.

Bei der MRT-Untersuchung stellen sich Mikroadenome im T1-gewichteten Nativbild im Vergleich zum Drüsengewebe hypointens dar. Nach i. v.-Gadoliniumgabe reichern sie im Vergleich zum Normalgewebe verzögert Kontrastmittel an. Daher sind dynamische Untersuchung der Hypophyse zum Nachweis verlangsamter Kontrastmittelanreicherung sinnvoll. Die CT ermöglicht hingegen eine bessere Darstellung von knöchernen Arrosionen und Verkalkungen. Diese Untersuchung hat insbesondere ihren Platz bei Patienten, bei denen eine MRT kontraindiziert ist.

Therapiemodalitäten und Bestrahlungsindikation

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, der Einschränkung des HVL und der Hormonaktivität der Hypophysenadenome sollte eine Operation, eine medikamentöse Therapie oder die Strahlentherapie gewählt werden.

Primäres Therapieziel ist die Beseitigung der Raumforderung mit Visusnormalisierung, Normalisierung der Hormonsekretion sowie der Erhalt der Hypophysenfunktion.

Therapie der 1. Wahl bei Hypophysenadenomen stellt die Operation dar. Eine Ausnahme bilden Prolaktinome. Hier erfolgt eine medikamentöse Primärtherapie mit Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin etc.), die eine Hemmung der Hormonproduktion und dadurch einen Regress bewirken (Schlechte 2003). Ein operatives Vorgehen ist angezeigt bei Medikamentenunverträglichkeit, bei Visuseinschränkungen, die sich unter Therapie mit Dopaminagonisten nicht zurückbilden, sowie bei zystischen oder eingebluteten Tumoren.

Der Morbus Cushing zeichnet sich klinisch durch eine hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion aus, bedingt durch vermehrte Produktion von ACTH oder CRH. Die Therapie der Wahl ist die neurochirurgische Intervention. Ist sie nicht erfolgreich, kann die Indikation zur bilateralen Adrenektomie oder auch zur Strahlentherapie gestellt werden. Bei bis zu 40 % der Patienten entwickelt sich nach bilateraler Adrenektomie ein Nelson-Tumor der Hypophyse mit typischerweise extrem hohen ACTH-Spiegeln und dunkler Hautpigmentierung aufgrund erhöhter MSH-Produktion. Hier sollte eine frühzeitige Indikation zur Strahlentherapie gestellt werden, um eine medikamentöse Dauertherapie zu vermeiden.

Ziel des operativen Vorgehens bei STH-produzierenden Adenomen (Akromegalie) ist die vollständige Remission der Hormonproduktion mit Normalisierung des IGF-1 und der STH-Suppression < 1 ng/ml nach Glukosebelastung mit 75–100 g. Eine günstige Langzeitprognose haben auch Patienten mit einer posttherapeutischen STH-Suppression <2 ng/ml. STH-sezernierende Mikro- und Makroadenome stellen bei postoperativ persistierender Hormonproduktion eine Indikation zur Strahlentherapie dar. Aufgrund des relativ langsamen Abfalls erhöhter Hormonwerte bei gleichzeitig sehr guter lokaler Kontrolle ist häufig eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten (Bromocriptin) oder Somatostatinanaloga (Octreotid) bis zur Normalisierung des STH-Spiegels erforderlich.

Die Indikation zur Strahlentherapie ist prinzipiell gegeben

- nach subtotaler Resektion,
- bei klinisch relevanter persistierender Hormonsekretion sowie
- in der Rezidivsituation nach vorangegangener Operation.

Sehr selten wird eine primäre Strahlentherapie bei absoluter Kontraindikation zur Resektion in Erwägung gezogen (Engenhart-Cabillic et al. 1999). Die Tumorkontrollraten nach alleiniger Strahlentherapie entsprechen denen nach alleiniger Operation mit etwa 84 % nach 5 und 10 Jahren. Bessere Ergebnisse können nach subtotaler Resektion und postoperativer Strahlentherapie erreicht werden. Die Tumorkontrollraten nach 5 und 10 Jahren betragen 92 % bzw. 89 %. Zur Minimierung der Spätnebenwirkung kommen heute meist stereotaktische Bestrahlungstechniken zum Einsatz. Bei einer zwar noch kurzen mittleren Nachbeobachtungszeit von 38,7 Monaten betrug bei einem Kollektiv von 60 Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom die 5- und 10-Jahres-Kontrollrate 93 % und 85 % (Milker-Zabel et al. 2001). Bei 25 Patienten mit einem STH-sezernierenden Hypophysenadenom, das mit stereotaktischer Radiotherapie (20 Patienten) bzw. mit Radiochirurgie (5 Patienten) behandelt wurde, lag die endokrinologische 5-Jahres-Kontrollrate bei 92 % (23 von 25 Patienten). Zu einer Normalisierung pathologisch erhöhter STH-Spiegel kam es bei 16 von 20 Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (6–86) nach fraktionierter Dosisapplikation. Die 5 Patienten, die RS-behandelt wurden, zeigten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten (4–27) eine Normalisierung der STH-Spiegel. Bei 5 der 21 Patienten erfolgte eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Octreotid bei posttherapeutisch weiterhin erhöhten IGF-1-Werten (Milker-Zabel et al. 2003). Mitsumori et al. berichten über eine lokale Tumorkontrolle von 85 % und eine Normalisierung pathologisch erhöhter Hormonspiegel von 54 % nach im Mittel 18 Monaten (Mitsumori et al. 1998).

Durch die Radiochirurgie wird eine schnellere Reduktion pathologisch erhöhter Serumhormonspiegel postuliert. Aktuelle Publikationen berichten über eine Normalisierung der Serumhormonspiegel von 61 % bei Prolaktinomen, von 43 % bis 96 % bei STH-sezernierenden Hypophysenadenomen und von 85 % bei ACTH-sezernierenden Hypophysenadenomen nach im Median 24 Monaten. Die lokalen Kontrollraten lagen zwischen 90 % und 100 % (Vladyka et al. 2000; Zhang et al. 2000).

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die Strahlentherapie sollte generell mittels 3-D-Bestrahlungsplanung erfolgen, basierend auf CT- und MRT-Untersuchungen.

Im Planungs-MRT sollte die Schichtdicke in der Tumorregion 3 mm nicht überschreiten. Bei der Zielvolumenfestlegung ist der Sicherheitsabstand entsprechend der gewählten Lagerungsgenauigkeit zu wählen. Bei konventioneller Maskenlagerung und Simulation beträgt die Lagerungsungenauigkeit bis zu 7 mm; bei den speziellen stereotaktischen Fixierungen und Einstelltechniken etwa 2 mm. Um die Dosisbelastung der Temporallappen und Risikostrukturen zu reduzieren, sollten mehrere koplanare und nichtkoplanare Einstrahlfelder gewählt werden.

Eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde beschrieben (Zierhut et al. 1995). Beträgt die lokale Kontrollrate bei einer Gesamtdosis von 35 Gy lediglich 50 %, so werden bei einer Gesamtdosis von 45 Gy hingegen 90 % erreicht. Daher werden bei der konventionell fraktionierten Dosisapplikation Gesamtdosen von 45–50 Gy in 1,8–2,0 Gy Einzeldosis empfohlen. Bei den hormonsezernierenden Hypophysenadenomen sind Gesamtdosen > 45 Gy erforderlich, um eine Senkung der Serumhormonspiegel zu erreichen. Bei sog. »giant adenomas« kann die Gesamtdosis auf 54 Gy erhöht werden (Engenhart-Cabillic et al. 1999).

Bei der Radiochirurgie ist zur Minimierung des Therapierisikos eine optimale Abgrenzbarkeit des Adenoms sowie mindestens 2 mm Abstand zu Chiasma und Sehnerv zu fordern. Die Adenomgröße ist auf < 2,5 cm zu beschränken. Eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung ist nicht bekannt. Aktuell werden Einzeldosen von 12–16 Gy bezogen auf die tumorumschließende Isodose empfohlen. ◘ Tab. 16.8 zeigt empfohlene Dosiswerte zur Minimierung der Begleitreaktion.

16.6.2 Hypophysenkarzinome

Hypophysenkarzinome stellen eine extrem seltene Tumorentität dar.

Klinik, Diagnostik

Bei der Diagnosestellung ist immer auch die Klinik entscheidend, da eine rein histologisch-morphologische Abgrenzung zum benignen Hypophysenadenom schwierig ist.

Das Kriterium des infiltrativen Wachstums reicht allein für die Diagnose eines Hypophysenkarzinoms nicht aus. Auch wenn die MRT die sensitivere Untersuchungsmethode darstellt, eignet sich die CT-Untersuchung besonders zum Nachweis von knochendestruierenden Prozessen. Das Vorhandensein von intrakraniellen, aber auch extraduralen Metastasen erlaubt die Diagnose eines Hypophysenkarzinoms.

Tab. 16.8 Dosisrichtlinien zur Minimierung von Toxizitäten (TD 5/5) bei benignen Schädelbasisläsionen (Meningeome, AKN, Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome)

	Gesamtdosis im Zielvolumen	Chiasma bzw. Sehnerven	Hirnnerven III–VI	Hirngewebe	Resthypophyse bzw. Hypothalamus
Radiochirurgie	12–15 Gy	8 Gy	12–15 Gy	10 ml mit > 10 Gy	20 Gy
Fraktionierte Radiotherapie	Gesamtdosis: 45–54 Gy Einzeldosis: 1,8–2,0 Gy	50 Gy	50 Gy	50 Gy	50 Gy

Therapiemodalitäten und Bestrahlungsindikation

Die Therapie der Wahl bei den Hypophysenkarzinomen stellt die Operation mit nachfolgender konformaler Strahlentherapie dar.

Ebenfalls eingesetzt werden können Dopaminantagonisten bei hormonproduzierenden Tumoren. Die Gesamtdosis bei der Strahlentherapie sollte 52–54 Gy betragen bei einer wöchentlichen Fraktionierung von 5 × 1,8–2,0 Gy.

16.6.3 Kraniopharyngeome

Bei den Kraniopharyngeomen handelt es sich um relativ seltene, gutartige, dysontogenetische Tumoren der Mittellinie, die aus der Rathke-Tasche bzw. dem Ductus craniopharyngicus entstehen und häufig zystische Komponenten aufweisen.

Sie machen etwa 6–10 % der kindlichen ZNS-Tumoren und 10–14 % der suprasellären Tumoren aus (Samii u. Tatagiba 1995). Ein Häufigkeitsgipfel ist am Ende des 1. Lebensjahrzehntes, ein zweiter zwischen 50 und 60 Jahren zu beobachten. Nach histologischen Kriterien wird der adamantoide Typ (90 %) vom papillär-epithelialen Typ unterschieden. Es ließ sich jedoch bisher kein Einfluss dieser Typisierung auf die Prognose feststellen.

Klinik und Diagnostik

Häufigste Lokalisationen der Kraniopharyngeome sind supra- und intrasellär mit enger nachbarschaftlicher Beziehung zu Hypophyse, Hypothalamus, Chiasma und Sehnerven.

Daher sind führende Symptome

- Visusstörungen bzw. Visusverlust,
- Gesichtsfeldeinschränkungen (bitemporale Hemianopsie) sowie
- endokrinologische Beeinträchtigungen wie
- Minderwuchs,
- Diabetes insipidus,
- Pubertätsverzögerung,
- Fettansatzstörungen oder
- Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz.

Eine Tumorausdehnung in den Sinus cavernosus kann zu einer Schädigung der Hirnnerven III, IV, V, und VI führen. Die Folge sind Doppelbilder, Beeinträchtigungen der Augenmuskeln und Gesichtsschmerzen. Aber auch durch Hirndruckzeichen und psychologische Probleme können die Patienten auffällig werden.

Als diagnostische Untersuchungen stehen die CT und MRT zur Verfügung. Die CT ist sensitiv bezüglich intratumoraler Verkalkungen, die bei bis zu 85 % der Patienten zu finden sind. In der Bildgebung finden sich häufig Kombinationen aus zystischen und soliden Tumoranteilen, die deutlich Kontrastmittel aufnehmen. Die Kontrastmittelanreicherung der Zystenwände erlaubt eine gute Abgrenzung des Tumors zum angrenzenden Hirnparenchym sowie zu den Risikostrukturen.

Eine obligate diagnostische Maßnahme bei Kraniopharyngeomen stellt die endokrinologische Untersuchung der hypophysären Achsen sowie die ophthalmologische Untersuchung dar.

Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Therapie der 1. Wahl bei Kraniopharyngeomen ist die Operation.

Bei begleitendem Hydrozephalus occlusus ist die Druckentlastung mittels Shuntoperation notwendig. Eine vollständige operative Entfernung eines Kraniopharyngeoms ist jedoch nur bei 24–60 % möglich. Trotz kompletter Resektion betragen die Rezidivraten bis zu 30 %. Bei inkompletter Resektion kommt es immer zum Progress (Fahlbusch 1999). Daher ist nach subtotaler Resektion und auch bei einem primär inoperablen Kraniopharyngeom die Durchführung einer Strahlentherapie indiziert. Außerdem ist zu beachten, dass nach radikal operativem Vorgehen von einer hohen Rate an postoperativen Begleitreaktionen auszugehen ist, z. B. Sehstörungen in etwa 20 % und einem Panhypopituitarismus in bis zu 95 % (Sanford

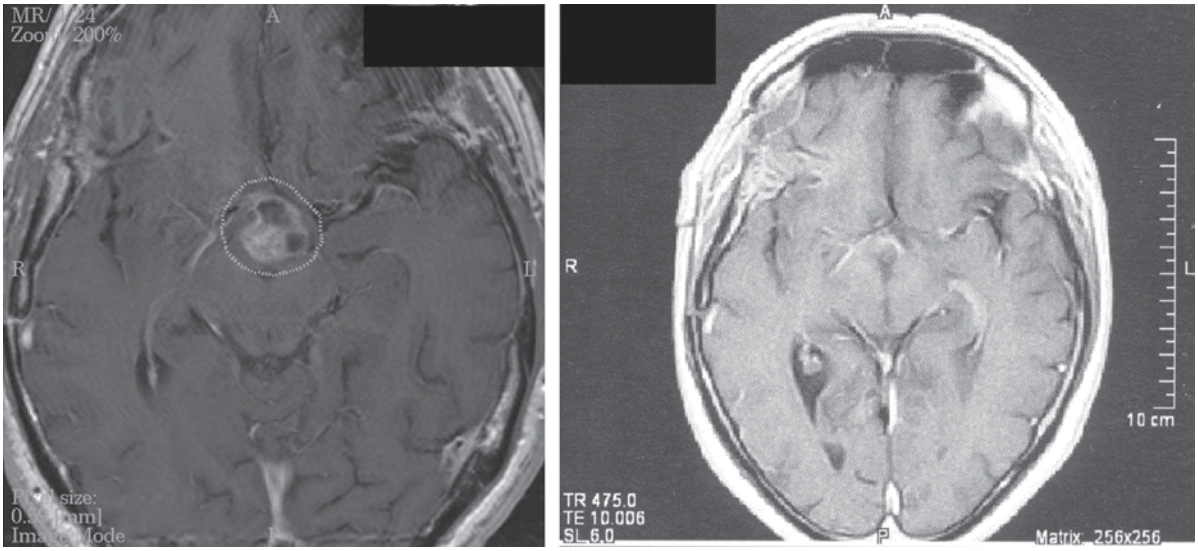


Abb. 16.3 62-jähriger Patient mit progredientem Kraniopharyngeom nach subtotaler Resektion vor und nach stereotaktischer Bestrahlung. Die Punkte zeigen das PTV. Eine Dosis von 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung wurde appliziert. Im Verlauf zeigt sich eine komplette Remission nach 12 Monaten

1994; DeVile et al. 1996). Daher wird von vielen Autoren ein multimodales Vorgehen mit weniger radikaler Operation und additiver Strahlentherapie bevorzugt. Die 10-Jahres-Kontrollraten nach in sano erfolgter Resektion werden zwischen 60 % und 93 % angegeben (Fahlbusch et al. 1999; Tomita u. McLone 1993). Die Kontrollraten nach subtotaler Resektion oder Zystenpunktion und additiver Strahlentherapie bzw. primärer Strahlentherapie sind mit 90 % denen der vollständigen Resektion vergleichbar (Becker et al. 1999; Habrand et al. 1999). Abb. 16.3 zeigt eine komplette Remission nach stereotaktisch-fraktionierter Bestrahlung mit 50 Gy.

Tipp

Bei einer R+-Situation sollte immer eine additive hochkonformale Strahlentherapie erfolgen.

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Eine deutliche Verringerung des Bestrahlungsvolumens und damit auch Reduktion des miterfassten Normalgewebes lässt sich durch die stereotaktische Radiotherapie erreichen.

Dieser ist bei Indikationsstellung der Vorzug einzuräumen. Bedingt durch die Nähe zu Risikostrukturen wie Chiasma und Sehnerven besteht im Rahmen der Primärtherapie aus strahlentherapeutischer Sicht keine Indikation für die Radiochirurgie.

Generell ist eine 3-D-Bestrahlungsplanung mit koplanarer und nichtkoplanarer Feldanordnung zu fordern. Die Zielvolumenfestlegung hat auf MRT-Basis zu erfolgen. Im Planungs-MRT sollte die Schichtdicke in der Tumorregion 3 mm nicht überschreiten.

Die postoperativ oder primär applizierte Gesamtdosis sollte 50,4 und maximal 54 Gy bei einer wöchentlichen Fraktionierung von 5 × 1,8 Gy betragen. Eine weitere Therapieform stellen die Radionuklide dar. Durch die Applikation von Radionukliden in die Kraniopharyngeomzysten kann ebenfalls ein Stillstand des Tumorwachstums erreicht werden.

Begleitreaktionen nach Strahlentherapie sellärer und periselläre Tumoren

Risikostrukturen bei der Strahlentherapie von sellären und periselläre Tumoren stellen aufgrund anatomischer Gegebenheiten dar:

- die Hirnnerven II, III, IV, V, VI,
- der Temporallappen,
- der Hirnstamm,
- die Resthypophyse,
- der Hypophysenstiel und
- der Hypothalamus.

Akute Nebenwirkungen sind selten. Bei Auftreten einer akuten Sehverschlechterung infolge intrasellärer Drucksteigerung ist eine medikamentöse Therapie mit Steroiden indiziert. Häufigste Spätnebenwirkung ist die progediente oder neu aufgetretene Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit 13–56 %. Sie wird auf mikroangiopathische Veränderungen zurückgeführt. Die TD 5/5 einer Optikusneuropathie wird in der Literatur mit 1–1,5 %, die einer

Nervenschädigung mit unter 1 % angegeben. Bei Einsatz konventioneller strahlentherapeutischer Techniken werden jedoch Sehverschlechterungen von bis zu 10 % berichtet. Das kumulative Risiko, einen malignen Tumor nach Strahlentherapie eines Hypophysenadenoms zu entwickeln, beträgt etwa 1,3 % nach 10 Jahren und 1,9 % nach 20 Jahren. Radionekrosen und kognitive Veränderungen werden mit einer Inzidenz von < 2 % angegeben und nur selten beobachtet (Sanford 1994).

16.6.4 Chordome bzw. Chondrosarkome

Chordome machen etwa 0,1–0,2 % der primären Hirntumoren aus.

Klinik, Diagnostik

Es handelt sich um angeborene, langsam wachsende Tumoren, ausgehend von Resten des embryonalen Notochords.

Sie finden sich insbesondere im Bereich des Klivus oder der Klinoidfortsätze. Häufige Symptome stellen Paresen des N. oculomotorius dar.

Als diagnostische Nachweismethode erfolgt eine immunhistochemische Untersuchung zum Nachweis von epithelialen Markern (EMA, Cytokeratin). Chordome sind Protein-S-100-positiv, ebenso wie niedriggradige Chondrosarkome, die Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen. Kennzeichnend ist ihr infiltratives Wachstum, das eine komplette Resektion schwierig macht. In der MRT-Untersuchung erscheinen Chordome in der T2-Wichtung typischerweise stark hyperintens.

Chondrosarkome stellen mit etwa 20 % die häufigsten malignen Knochentumoren dar. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Am häufigsten ist das Chondrosarkom im Bereich des Hüftgelenkes (proximaler Femur, Becken) lokalisiert, seltener im Bereich der Schädelbasis.

Therapiemodalitäten und Bestrahlungsindikation

Therapie der Wahl bei Chordomen stellt zunächst die Operation dar.

Die komplette Resektion ist nur selten möglich und die Rezidivneigung mit bis zu 50 % extrem hoch.

Tipp

Eine postoperative Strahlentherapie sollte unabhängig vom Resektionsausmaß bereits bei der Primärtherapie erfolgen.

Die größten Erfahrungen in der Behandlung von Chordomen liegen mit der Protonentherapie vor. Die erzielten Tumorkontrollraten betragen 73 % nach 5 Jahren (Munzenrider u. Liebsch 1999). Eine weitere Therapieoption stellt die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen dar. Bei den langsam wachsenden Chordomen spielt v. a. die höhere relative biologische Wirksamkeit (RBW) der Kohlenstoffionen eine wesentliche Rolle. Im Heidelberger Kollektiv von 44 Patienten und Applikation einer medianen Dosis von 60 GyE konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten eine aktuarische 3-Jahres-Kontrollrate von 81 % erreicht werden (Schulz-Ertner et al. 2003).

Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Bei der Strahlentherapie von Chordomen wurde ein klares Dosis-Wirkungs-Verhältnis beschrieben.

So zeigte sich eine bessere lokale Kontrollrate bei einer Gesamtdosis von > 65 Gy (Rich et al. 1985). Häufig angewendete Protonendosen liegen zwischen 65 und 80 GyE. Diese hohen Dosen wurden jedoch nur selten mit konventionellen Photonentechniken appliziert, was sich in den in der Literatur nach Strahlentherapie publizierten 5-Jahres-Kontrollraten mit 17–50 % widerspiegelt (Debus et al. 2000; Romero et al. 1993). Aktuell ist der Protonen- bzw. Teilchenbestrahlung in ausgewiesenen Zentren der Vorzug einzuräumen. Sollte die Möglichkeit einer Teilchentherapie nicht bestehen, ist die Durchführung einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie oder hochkonformalen fraktionierten stereotaktischen Photonentherapie zu wählen.

16.7 Arteriovenöse Malformationen

M. W. Groß, R. Engenhart-Cabillic

Die arteriovenösen Malformationen (AVM) stehen hinsichtlich der Häufigkeit und klinischen Bedeutung innerhalb der angiomatösen Missbildungen des Gehirns an erster Stelle.

16.7.1 Klinik und Diagnostik

Es liegt eine fehlende Differenzierung des primitiven Gefäßplexus in Kapillaren mit der Persistenz embryonaler arteriovenöser Shunts zugrunde.

Aufgrund des geringeren Strömungswiderstands und der daraus resultierenden Hämodynamik kommt es zur Elongation der Arterien und Venen mit vermehrter Schlängelung und Vergrößerungstendenz. Die angiogra-

phischen Zeichen der AVM sind erweiterte, zuführende Arterien sowie ein Konvolut pathologischer Kapillaren und vorzeitig drainierender Venen. Infolge der Shuntwirkung sind die Gefäße der übrigen Hemisphäre angiographisch oftmals nur verzögert darstellbar (Steal-Effekt).

Die Behandlungsindikation gründet sich auf das mit einer parenchymalen oder subarachnoidalen Blutung einhergehende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, das zwischen 15 % und 25 % beträgt. Das jährliche Blutungsrisiko beträgt etwa 4 %, mit einem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von 2,7 % bzw. 1 % (Ogilvy et al. 2001). Das bedeutet, dass mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Lebenserwartung sinkt. Darüber hinaus können Angiome epileptogen wirken, zerebrale Ischämien verursachen und zur Einschränkung der emotionalen und kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Diese Symptome sind durch eine relative Minderperfusion in angiomnahen, gesunden Hirnabschnitten bedingt.

16.7.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen

Primäres Therapieziel ist die Verhinderung einer Blutung bzw. Re-Blutung.

Zusätzlich soll auch eine Verbesserung neurologischer Symptome durch eine geänderte Hämodynamik erreicht werden. Neben der mikrochirurgischen Exstirpation kommen die endovaskuläre Embolisation und die radiogene Okklusion in Frage.

- Als Standardtherapie gilt die vollständige, mikrochirurgische Entfernung. Sie stellt die wirkungsvollste Maßnahme dar und muss insbesondere bei stattgehabter Blutung geklärt werden. Dies gilt vor allem für AVM der Spetzler-Martin-Grade 1 bis 3, die einer Operation gut zugänglich sind (Spetzler u. Martin 1986). Ein abwartendes Verhalten ist nicht gerechtfertigt (Pikus et al. 1998; Pollock et al. 1994). Trotz moderner Operationstechniken wurden permanente Komplikationen von 10 % bis 20 % und bei eloquenter Lokalisation noch erheblich höher liegende Raten angegeben.
- Zur Reduktion des intraoperativen Blutungsrisikos wird häufig eine Embolisation vorgeschaltet. Als alleinige Therapiemaßnahme führt die endovaskuläre Embolisation in etwa 10 % zu einem vollständigen Verschluss (Valavanis u. Yasargil 1998).
- Die dritte Behandlungsmöglichkeit bietet die Radiochirurgie. Die klassische Indikation stellen kleine inoperable Angiome sowie Restangiome nach Operation oder Embolisation dar. Vorteil der Radiochirurgie bei kleinen, bis 3 cm im Durchmesser betragenden AVM ist die Obliterationsrate von 80 % bei relativ geringem Nebenwirkungsrisiko. Als spezifischer Nachteil gilt die Latenzzeit, bis eine vollständige Obliteration erreicht ist. Sie kann 2 Jahre und länger dauern und ist strahlenbiologisch als Spätreaktion des Gefäßbindegewebes aufzufassen. Über eine aseptische Endotheliitis kommt es zur Ablagerung von Amyloid und Hyalin in der Wand der pathologischen Gefäße und zur Proliferation des Endothels. Daraus resultieren ein Verschluss des Kapillarlumens im Nidus und konsekutiv die Obliteration.

Radiogene Späteffekte mit persistierendem neurologischem Defizit treten in zwischen 2,8 % und 5 % der Fälle auf. Symptomatische Radionekrosen werden mit unter 2 % für Spezler-Martin-Grad1–4- und 10 % für Spezler-Martin-Grad-5-Angiome angegeben (Engenhart et al. 1994; Engenhart u. Debus 1998; Friedman et al. 2003). Nach nur partieller Obliteration großer AVM kann eine Wiederholung der Radiochirurgie mit guten Ergebnissen und moderater Toxizität vorgenommen werden (Foote et al. 2003).

Die Ergebnisse der fraktionierten, kleinvolumigen Strahlenbehandlung sind auch nach Applikation von Gesamtdosen in Höhe von 60 Gy mit kompletten Obliterationsraten von unter 20 % der Radiochirurgie deutlich unterlegen (Kocher et al. 2004). Daher ist die fraktionierte Strahlenbehandlung, auch in Form einer stereotaktisch geführten Präzisionsstrahlentherapie, nicht indiziert.

Vergleichende retrospektive Untersuchungen (Huh et al. 2000; Pikus et al. 1998; Pollock et al. 1994) zwischen Radiochirurgie und Mikrochirurgie der AVM ergeben in den meisten Fällen die Gleichwertigkeit bezüglich der Ergebnisse zu insgesamt aber deutlich geringeren Kosten.

16.7.3 Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die Radiochirurgie stellt die effektivste strahlentherapeutische Methode dar.

Zielorgan bzw. -zellen stellen der Nidus bzw. die Endothelzellen der missgebildeten Gefäße dar. Die Abgrenzung des Nidus erfolgt mittels Angiographie und Angio-MR bzw. Angio-CT. Feeder und Drainagevenen brauchen nicht im PTV eingeschlossen zu sein. Von entscheidender Bedeutung für die Effektivität der Einzeitbestrahlung sind die Dosis, die Größe, die Angioarchitektur und die Darstellbarkeit des Angioms. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ist beschrieben mit einer Schwellendosis von etwa 15 Gy und einem Plateau ab 22 Gy bis 25 Gy (Engenhart et al. 1994).

16.8 Strahlentherapie von Hirnmetastasen solider Tumoren

A. Zabel-du Bois, R. Engenhart-Cabillic

Hirnmetastasen stellen eine häufige Komplikation bei Patienten mit soliden Tumoren dar.

Das Auftreten von Hirnmetastasen verschlechtert die Prognose onkologischer Erkrankungen entscheidend. Unbehandelt liegt die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei 4–6 Wochen. Eine symptomatische Behandlung mit Steroiden zur Reduktion des Begleitödems und der neurologischen Symptomatik verlängert das Überleben auf etwa 2 Monate. Der Stellenwert der Strahlentherapie und die Rolle der neurochirurgischen Exstirpation sind durch zahlreiche retrospektive Auswertungen und prospektive randomisierte Studien belegt. Für die Patienten bedeutet dies eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Auch das Gesamtüberleben wird günstig beeinflusst. Mit der Entwicklung und Einführung der Radiochirurgie steht ein effizientes minimal-invasives Verfahren zur Verfügung. Die Möglichkeiten einer systemischen Therapie sind bisher begrenzt, eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie ist möglicherweise ein neuer, vielversprechender Ansatz. Das primäre Ziel bei der Therapie von Hirnmetastasen stellt die Palliation metastasenbedingter Symptome dar. Ein weiteres Ziel ist die Kontrolle der Hirnmetastasen für die Dauer des Überlebens der Patienten. Mit einer verbesserten Therapie des Primärtumors steigt das Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen. Eine dauerhafte Kontrolle dieser Metastasen durch eine Optimierung der Therapie ist daher entscheidend.

16.8.1 Inzidenz

Hirnmetastasen machen etwa 20–30 % aller intrakraniellen Tumoren aus.

Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Tumorpatienten liegt zwischen 20 % und 50 %. In autoptischen Serien wurden bei bis zu 50 % der Patienten, die an einer Tumorerkrankung verstarben, Hirnmetastasen nachgewiesen. Es waren 50 % der Patienten an direkten Folgen der zerebralen Metastasierung verstorben (Tsukada et al. 1983). Scheinbar nimmt die Inzidenz von Hirnmetastasen zu. Gründe sind eine verbesserte Therapie des Primärtumors mit Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten sowie eine verbesserte neuroradiologische Diagnostik.

Die am häufigsten ins ZNS metastasierenden Tumorerkrankungen bei Erwachsenen sind

- Bronchialkarzinome (SCLC 60 %, NSCLC 10–30 %),
- Mammakarzinome (20–40 %) und
- maligne Melanome (10–15 %).

Auch bei Nierenzellkarzinomen ist eine relevante Inzidenz beschrieben. Zu den seltenen Tumoren gehören gastrointestinale sowie gynäkologische Tumoren und Sarkome. Grundsätzlich kann jedoch jeder maligne Tumor ins ZNS metastasieren. Bei etwa 10–20 % der Patienten stellt die intrakranielle Metastasierung das klinische Erstsymptom der Erkrankung dar. Bei etwa 5 % der Patienten findet sich trotz umfangreicher Diagnostik kein Primärtumor. Die meisten Hirnmetastasen sind supratentoriell lokalisiert. Etwa 40 % der Patienten zeigen einen singulären Befall. Solitäre Hirnmetastasen sind wesentlich seltener, d. h. es liegen keine extrakraniellen Metastasen vor.

16.8.2 Klinik und Diagnostik

Die klinische Symptomatik richtet sich nach der Lokalisation der Hirnmetastasen und entwickelt sich meist subakut über Tage bis Wochen.

Akute Symptome sind oft Folge einer Einblutung in die Metastase. Dies ist v. a. bei Metastasen des malignen Melanoms zu finden. Etwa 50 % der Patienten klagen über diffuse, bilaterale Kopfschmerzen als Folge einer intrazerebralen Druckerhöhung. Bei etwa 20 % der Patienten sind fokale zerebrale Krampfanfälle Erstsymptom. Ein Drittel der Patienten zeigt eine motorische Schwäche. Häufig zeigt sich eine latente oder manifeste motorische Hemisymptomatik. Seltener treten Gangstörungen, Sprachstörungen oder Sehstörungen auf. Fokale neurologische Ausfälle sind in der Regel durch ein perifokales Ödem bedingt. Daher sind die Beschwerden durch eine effektive antiödematöse Therapie rasch rückläufig.

Die sensitivste und zuverlässigste Methode zum diagnostischen Nachweis von Hirnmetastasen stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. In der Akutsituation ist eine Computertomographie (CT) mit und ohne Kontrastmittel ausreichend. Die MRT ist der CT bei kleinen Läsionen überlegen, insbesondere im Hirnstamm und Kleinhirn sowie beim Nachweis eines leptomeningealen Befalls. Hirnmetastasen sind durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranken charakterisiert und stellen sich in der Bildgebung als stark kontrastmittelaufnehmende runde oder ovale Läsionen mit perifokalem Ödem dar.

16.8.3 Prognose und prognostische Faktoren

Unbehandelt führen symptomatische Hirnmetastasen nach etwa 4–6 Wochen zum Tode des Patienten.

Durch eine effiziente antiödematöse Therapie lässt sich das Überleben auf etwa 2 Monate verlängern. Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung erhalten, haben ein medianes Überleben von 4–6 Monaten. Das mediane

1-Jahres-Überleben im unselektionierten Patientengut liegt bei 10–15 %. Die neurochirurgische Resektion oder Radiochirurgie einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung kann das Gesamtüberleben auf 6–12 Monate verbessern. Zu den günstigen prognostischen Faktoren zählen

- ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70),
- die fehlende extrakranielle Tumorausbreitung und -aktivität sowie
- ein Alter des Patienten < 60 Jahre (Diener-West et al. 1989).

Weitere prognostische Faktoren sind

- der mentale Status vor Therapiebeginn,
- das Ansprechen auf eine Steroidtherapie,
- die Anzahl der Hirnmetastasen,
- das Intervall zwischen Primärtumordiagnose und dem Auftreten einer zerebralen Filialisierung sowie
- die Histologie des Primärtumors.

Außerdem haben Männer mit einem Bronchialkarzinom ein signifikant höheres Risiko als Frauen, an einer zerebralen Metastasierung zu versterben (Lagerwaard et al. 1999).

Basierend auf 3 konsekutiven Studien der RTOG, die insgesamt 1200 Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen haben, konnten mit Hilfe der rekursiven Partitionierungsanalyse (RPA) prognostische Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens identifiziert werden (Gaspar et al. 1997). Die RPA ist ein statistisches Verfahren, mit dem Entscheidungshilfen generiert werden können. Aus jeder Variablen werden bei Erreichen einer Signifikanz 2 Klassen gebildet und schließlich alle Variablen auf Signifikanz in einer bestimmten Population untersucht. Es resultieren hieraus homogene Subgruppen bezüglich einer Variablen, z. B. bezüglich des Überlebens. Die RPA-Klassen sind in Tab. 16.9 zusammengefasst. Diese Faktoren können zum Festlegen der optimalen Therapie für den einzelnen Patienten verwendet werden. Darüber hinaus ist ein Vergleich neuer Therapiekonzepte möglich.

Kürzlich wurde ein neuer prognostischer Score GPA (Graded Prgnostic Assesment) basierend auf einer Analyse von 1960 Patienten aus der RTOG Datenbank vorgestellt (Sperduto et al. 2008). In den GPA fließen 4 Kriterien ein: Alter, Karnofsky-Index, Anzahl der Hirnmetastasen und Vorhandensein/ Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen. Jedem Kriterium wird ein Wert von 0; 0,5 oder 1 zugeordnet, sodass Patienten mit der besten Prognose einen Score von 4,0 erreichen. Das mittlere Überleben in Abhängigkeit vom GPA Score lag bei einem GPA von 3,5–4,0 zwischen 11–21,7 Monaten und bei GPA 3,0 zwischen 8,9 und 17,5 Monaten. Dagegen zeigten Patienten mit einem GPA von 1,5–2,5 ein mittleres Überleben von 3,8–5,9 Monate bzw. mit GPA 0-1,0 nur noch 2,6–3,0 Monate.

Tab. 16.9 RPA Prognoseklassen der RTOG bei Patienten mit Hirnmetastasen (nach Gaspar et al. 1997)

Prognoseklassen	Prognostische Faktoren	Medianes Überleben (Monate)
RPA Klasse I	Alter < 65 Jahre, KI ≥70 %, kontrollierter Primärtumor, keine extrakranialen Metastasen	7,1
RPA Klasse II	Alle anderen	4,2
RPA Klasse III	KI < 70 %	2,3

KI Karnofsky-Index.

In einer retrospektiven Analyse von > 4000 Patienten mit Hirnmetastasen konnten darüber hinaus signifikante prognostische Faktoren in Abhängigkeit der Histologie des Primarius identifiziert werden (Sperduto et al. 2010). So zeigten Patienten mit Hirnmetastasen eines NSCLC und SCLC alle Prognosefaktoren des GPA Scores, während bei Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanom oder Nierenzellkarzinom die signifikanten prognostischen Faktoren der Karnofsky-Index und die Anzahl der Hirnmetastasen waren. Bei Patienten mit einem Mammakarzinom oder einem gastrointestinalen Karzinom blieb lediglich der Karnofsky-Index signifikant. Somit konnten zwei neue prognose-spezifische Scores (DS-GPA) für diese Diagnosegruppen entwickelt werden, welche mit dem Gesamtüberleben der Patienten korrelieren.

16.8.4 Therapiemodalitäten

Ganzhirnbestrahlung

Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung im Rahmen der palliativen Therapie Standard. Im nichtselektionierten Patientenkollektiv mit Primärtumoren unterschiedlicher Histologien profitieren die Patienten bezüglich der Überlebenszeit moderat, die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 10–20 % (Broadbent et al. 2004). Jedoch zeigt sich bei bis zu 70 % der Patienten in Kombination mit Steroiden eine Besserung ihrer klinischen Beschwerden.

In zahlreichen randomisierten Phase-III-Studien der RTOG zur Ganzhirnbestrahlung sind unterschiedliche Fraktionierungsschemata zur Dosisfindung bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen untersucht worden (Tab. 16.10). Das mediane Überleben lag für alle Schemata zwischen 3 und 6 Monaten. Eine Verkürzung der Behandlungszeit durch Erhöhung der Einzeldosen ergab keinen signifikanten Überlebensvorteil, jedoch traten akute Nebenwirkungen wie intrakranielle Ödeme und

Tab. 16.10 Klinische Studien der RTOG bei Patienten mit Hirnmetastasen

RTOG-Studie	Randomisierte Behandlungsarme	Medianes Überleben (Wochen)
6901	30 Gy/2 Wochen	21
	30 Gy/3 Wochen	18
	40 Gy/3 Wochen	18
	40 Gy/4 Wochen	16
7361	20 Gy/1 Woche	15
	30 Gy/2 Wochen	15
	40 Gy/3 Wochen	18
7606	30 Gy/2 Wochen	18
	50 Gy/4 Wochen	17
7916	30 Gy/2 Wochen	20
	30 Gy/2 Wochen plus MISO	17
	30 Gy/3 Wochen	18
	30 Gy/3 Wochen plus MISO	14

MISO Misonidazol 4–6 h vor der Bestrahlung.

Somnolenz häufiger auf. Auch die Hinzunahme eines Radiosensitizers brachte keinen entscheidenden Vorteil (Komarnicky et al. 1991). Bei fehlender extrakranieller Tumoraktivität und solitärer Hirnmetastase kann eine kleinvolumige lokale Dosiserhöhung von therapeutischem Nutzen sein (Epstein et al. 1993). Sie kann fraktioniert oder in Form einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung durchgeführt werden. Im nichtselektionierten Patientenkollektiv verbessert eine lokale Dosiserhöhung die lokale Kontrolle, scheint aber keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (Nieder et al. 1998).

Das Risiko einer Enzephalopathie nach Ganzhirnbestrahlung korreliert mit der Einzeldosis und der systemischen Chemotherapie. Insbesondere bei Verwendung erhöhter Einzeldosen zwischen 3 und 6 Gy liegt die Rate bei etwa 11% (De Angelis et al. 1989).

Basierend auf diesen Daten ist bei Patienten mit guten prognostischen Faktoren 40 Gy in 4 Wochen ein geeignetes Therapieschema. Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren profitieren hingegen von einer verkürzten Behandlungsdauer mit 30 Gy in 2 Wochen.

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI)

Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wird nach Erreichen einer kompletten Remission beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) nach Induktionschemotherapie eingesetzt.

Auch bei Erreichen einer sehr guten partiellen Remission profitieren die Patienten möglicherweise von dieser Therapie. Patienten mit limitiertem Stadium und kompletter Remission nach Induktionschemotherapie zeigen eine kumulative Inzidenz an Hirnmetastasen von etwa 60 %. Bei 15 % stellen Hirnmetastasen die einzige Tumormanifestation dar. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung nicht nur zu einer Verminderung der Rate an Hirnmetastasen führt und das krankheitsspezifische Überleben verbessert, sondern auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert (Aupérin et al. 1999). Die optimale Gesamtdosis der PCI ist dabei noch unklar. Von Bedeutung scheinen Gesamtdosen von mindestens 30 Gy sowie ein kurzes Intervall von maximal 4 Monaten zwischen Chemotherapie und Bestrahlung zu sein. In einer aktuell publizierten randomisierten klinischen Studie wurde der Effekt einer Standarddosis (25 Gy in 10 täglichen Fraktionen) versus höher dosierten PCI (36 Gy in 18 täglichen Fraktionen oder 2×1,5 Gy pro Tag) auf die Rate an Hirnmetastasen untersucht (Le Péchoux et al. 2009). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von Hirnmetastasen, dagegen jedoch eine signifikante Zunahme der Morbidität nach höher dosierter PCI.

Bisher wurden 5 randomisierte Studien zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC publiziert (Cox et al. 1981; Russell et al. 1991; Umsawasdi et al. 1984; Mira et al. 1990; Pöttgen et al. 2007). Die Rate an Hirnmetastasen konnte zwar signifikant gesenkt werden, es zeigte sich jedoch kein Überlebensvorteil. In der deutschen randomisierten Multicenter-Studie zeigte sich nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit eine signifikante Reduktion der Rate an Hirnmetastasen von 27,2 auf 9,1 % nach PCI mit 30 Gy in 15 Fraktionen (Pöttgen et al. 2007). Aktuell wurde der Stellenwert bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA und IIIB erneut im Rahmen einer großen prospektiven Phase III Studie (RTOG-0214) geprüft.(Gore et al. 2011) Diese Studie untersuchte nicht nur den Einfluss der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung auf das Überleben, sondern auch den Einfluss der PCI auf die Inzidenz von Hirnmetastasen, die Lebensqualität und die neurokognitiven Funktionen bei > 1000 Patienten. Auch hier konnte die Rate an Hirnmetastasen signifikant gesenkt werden, das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben wurden jedoch nicht verbessert.

Die Rolle der neurochirurgischen Exstirpation

Ziel der neurochirurgischen Therapie ist die rasche Beseitigung einer vital bedrohlichen Hirndruckerhöhung und die Rückbildung der neurologischen Symptomatik sowie, falls erforderlich, die histologische Sicherung der Diagnose.

Die Indikation zur operativen Exstirpation einer Hirnmetastase richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, der Primärtumoraktivität und dem Ausmaß der extrakraniellen Metastasierung. Bei sorgfältiger Indikationsstellung und Operationsplanung liegt die Mortalität bei einer singulären Hirnmetastase zwischen 2 % und 4 %. Mit einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik ist in 5–10 % der Fälle zu rechnen (Posner 1990).

Eine randomisierte Studie konnte zeigen, dass nach alleiniger Resektion die Lokalrezidivrate und die Rate an neuen Hirnmetastasen durch eine postoperative Ganzhirnbestrahlung deutlich vermindert werden kann. Der Überlebensvorteil war jedoch mit 5 Wochen nur gering (Patchell 1998).

Zwei randomisierte Studien zur Operation in Kombination mit adjuvanter Ganzhirnbestrahlung (»whole brain irridation«, WBRT) vs. alleinige WBRT konnten eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, des medianen Überlebens und der Lebensqualität der Patienten zeigen (Patchell et al. 1990; Noordijk et al. 1994). Das mediane Überleben konnte von 4–6 Monate auf 10–11 Monate verbessert werden. Darüber hinaus konnte die funktionelle Unabhängigkeit von 2–3,5 Monate auf 7,5–9,5 Monate verlängert werden. Am meisten profitierten Patienten mit stabiler oder fehlender extrakranieller Metastasierung. Die randomisierte Studie von Mintz et al. zeigte demgegenüber keinen signifikanten Vorteil (Mintz et al. 1996). Der Überlebensvorteil scheint folglich nur bei fehlender extrakranieller Tumoraktivität von Bedeutung zu sein.

Daher kann die neurochirurgische Exstirpation bei solitären oder singulären, operativ gut zugänglichen Hirnmetastasen empfohlen werden. Die adjuvante Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie nach kompletter Exstirpation ist jedoch umstritten, da bei langen Überlebenszeiten das Risiko für neurotoxische Schäden steigt und ein Aufschub der Ganzhirnbestrahlung bis zum Rezidiv möglicherweise Vorteile bezüglich der Überlebenszeit und der therapieassoziierten Morbidität hat. Diese Fragestellung wird derzeit im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Phase III-Studie der NOA (NOA-06) untersucht.

Die Rolle der Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie stellt eine nichtinvasive Alternative zur neurochirurgischen Exstirpation dar.

Sie eignet sich insbesondere bei operativ schwer zugänglichen Hirnmetastasen. Zudem kann sie bei Hirnstammmetastasen derzeit als Therapie der Wahl angesehen werden (Yen et al. 2006; Hussain et al. 2007). Nach Radiochirurgie von Hirnmetastasen werden, unabhängig von der Histologie des Primärtumors, hohe lokale Kontrollraten von 85–96 % berichtet (Engenhart et al. 1993; Flickinger et al. 1994; Pirzkall et al. 1998). Eine rasche Verbesserung der neurologischen Symptomatik tritt bei über 80 % der Patienten ein. Die medianen Überlebenszeiten nach Radiochirurgie von Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren liegen zwischen 6 und 12 Monaten. In einer großen Metaanalyse von über 2700 radiochirurgisch behandelten Hirnmetastasen lag die lokale Kontrolle bei durchschnittlich 83 % und das mediane Überleben bei 9,6 Monaten (Boyd u. Mehta 1999). Einzeitdosen von ≥18 Gy scheinen mit einer signifikant besseren lokalen Kontrolle einherzugehen. Als relevante prognostische Faktoren gelten ein kontrollierter Primärtumor, das Fehlen oder die Kontrolle einer extrakraniellen Metastasierung sowie das metachrone Auftreten von Hirnmetastasen. Das mediane Überleben von Patienten mit metachronen Hirnmetastasen beim Bronchialkarzinom ist nach Radiochirurgie mit 8,3 Monaten signifikant besser als bei synchronen Hirnmetastasen mit 3,3 Monate; (Zabel et al. 2002a). Akute Nebenwirkungen im Sinne eines symptomatischen Ödems nach Radiochirurgie sind selten. Prophylaktisch kann vor und nach der Einzeitbestrahlung jeweils hochdosiert Kortison gegeben werden. Eine interventionspflichtige Nekrose stellt die schwerwiegendste Nebenwirkung dar, sie tritt bei bis zu 4 % der Patienten auf (Flickinger et al. 1994). Limitierend für eine Radiochirurgie ist die Hirnmetastasengröße, die 3–4 cm nicht überschreiten sollte.

Randomisierte prospektive Studien zum Vergleich von Radiochirurgie und Neurochirurgie stehen noch aus. Die Literaturdaten zeigen jedoch vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf die lokale Kontrolle und das mediane Überleben.

Da die Radiochirurgie ein lokales Verfahren ist, können Mikrometastasen im Gehirn nicht kontrolliert werden. Rezidivraten von 26–39 % außerhalb des Bestrahlungsvolumens nach Radiochirurgie von Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren sind beschrieben worden (Shirato et al. 1997; Matsuo et al. 1999). Es stellt sich daher in Analogie zur neurochirurgischen Exstirpation die Frage, ob und welche Patienten von einer zusätzlich zur Radiochirurgie durchgeführten Ganzhirnbestrahlung profitieren. Prospektive Daten zeigen eine Verbesserung der lokalen Kontrollrate, aber keinen Überlebensvorteil: Einen Überlebensvorteil für eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung zeigten nur Patienten mit guten prognostischen Faktoren der RPA-Klasse I. In eigenen Patientenkollektiven konnte das mediane Überleben bei Patienten ohne extrakranielle Tumoraktivität durch eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung von 8,3 Monaten auf 15,4 Monate verlängert werden (Pirzkall et al. 1998). Diese Daten werden durch eine prospektivrandomisierte Studie bestätigt. Die aktuell publizierte RTOG-9508-Studie stratifizierte Patienten mit 1–3 neu diagnostizierten Hirnmetastasen nach Anzahl der Läsionen und extrakraniellem Tumorstatus. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der

Kombinationsbehandlung bei Patienten mit einer solitären Hirnmetastase (6,5 vs. 4,9 Monate), RPA-Klasse I (11,6 vs. 9,6 Monate) sowie histologisch NSCLC oder andere Plattenepithelkarzinome (5,9 vs. 3,9 Monate).

Darüber hinaus konnte durch die Kombination von Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung die funktionelle Unabhängigkeit (Karnofsky-Index) bei allen Patienten verbessert werden (Andrews et al. 2004). In der kürzlich publizierten EORTC 22952-26001 Studie (Koder et al. 2011) zeigte sich nach adjuvanter Ganzhirnbestrahlung neben der signifikanten Verbesserung der lokalen und distanten Kontrolle im Gehirn kein Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die funktionelle Unabhängigkeit bei negativen, jedoch reversiblen Effekten auf die Lebensqualität der Patienten.

Fazit für die Praxis

Nach Radiochirurgie einer solitären Hirnmetastase sollte eine Ganzhirnbestrahlung zur Verbesserung des Überlebens durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einer limitierten Anzahl von bis zu 3 Hirnmetastasen und guten prognostischen Faktoren kann ebenfalls nach Radiochirurgie eine Ganzhirnbestrahlung erfolgen. Jedoch ist auf Grundlage der aktuellen Studien auch eine Beobachtung mit engmaschiger MRT-Kontrolle gerechtfertigt. Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren profitieren von der alleinigen Radiochirurgie lediglich durch die kurze Therapiedauer.

Chemotherapie und kombinierte Radio-Chemo-Therapie

Die Rolle der Chemotherapie bei der Behandlung von Hirnmetastasen ist unklar.

Insbesondere die Überzeugung, dass Hirnmetastasen durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) vor der Wirkung einer systemisch applizierten Chemotherapie geschützt sind, schränkte den Einsatz ein. Es kann heute als gesichert gelten, dass die Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie auf Hirnmetastasen mit der auf viszerale Metastasen vergleichbar ist.

Die BHS ist nur im gesunden Hirngewebe und höchstwahrscheinlich auch in Mikrometastasen wirksam. Somit kommt der BHS nur eine Bedeutung bei der Prophylaxe von Hirnmetastasen zu, nicht aber bei der Therapie manifester Metastasen. Eine geeignete Chemotherapie muss also nicht liquorgängig, sondern bei dem jeweiligen Primärtumor wirksam sein. Der Vorteil einer Chemotherapie liegt in der gleichzeitigen Behandlung zerebraler und extrazerebraler Metastasen.

Klinische Daten liegen insbesondere für das kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, das maligne Melanom und Keimzelltumoren vor.

Eine objektive Ansprechrate von 82 % und ein medianes Überleben von 6,8 Monaten konnte bei Patienten mit Hirnmetastasen eines SCLC gezeigt werden, die in der Primärsituation mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Etoposid behandelt wurden (Lee et al. 1989). In einer Phase-II-Studie zum Einsatz von Temodal bei Hirnmetastasen eines malignen Melanoms konnte eine moderate Wirksamkeit festgestellt werden (Agarwala et al. 2004). Eine komplette oder partielle Remission wurde bei nur 7 % der Patienten beobachtet, 29 % zeigten einen Status idem der Hirnmetastasen. Das mediane Überleben betrug 2,2 Monate.

Eine randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung mit der einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temodal (Antonadou et al. 2002). Die Kombinationsbehandlung führte zu einer Verbesserung des medianen Überlebens von 6,3 Monaten auf 8,3 Monate. Der positive Effekt zeigte sich insbesondere bei Patienten unter 60 Jahren und bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Die Kombination von Topotecan mit einer Ganzhirnbestrahlung wurde in Phase-I/II-Studien untersucht und zeigte gute Ansprechraten und eine sichere Anwendbarkeit (Grüschow et al. 2002).

Derzeit sollte eine alleinige Chemotherapie oder eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie bei symptomatischen Hirnmetastasen nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Bei asymptomatischen Hirnmetastasen unter laufender Chemotherapie ist auch ein Zuwarten gerechtfertigt.

16.8.5 Häufige Primärtumoren von ZNS-Metastasen

Bronchialkarzinom

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist bei kompletter Remission nach Induktionschemotherapie die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung Standard.

Bei guter partieller Remission nach Chemotherapie kann sie ebenfalls erwogen werden. Aufgrund des meist multizentrischen Auftretens hat die Radiochirurgie lediglich nach Ganzhirnbestrahlung in der Rezidivsituation eine gewisse Bedeutung.

Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom sollte bei guten prognostischen Faktoren die Radiochirurgie oder neurochirurgische Exstirpation mit einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden. Bei multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung Standard. Die Prognose scheint bei Hirnmetastasen eines Adenokarzinoms und bei Frauen besser zu sein. Der Stellenwert der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung beim NSCLC wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

Mammakarzinom

Hirnmetastasen treten beim Mammakarzinom in der Regel im Spätstadium der Erkrankung auf.

Das Überleben war in den meisten Studien besser als bei Hirnmetastasen anderer Primärtumoren. Meist liegen jedoch auch extrazerebrale Metastasen zum Zeitpunkt einer zerebralen Filialisierung vor und schränken die Prognose ein. Unter einer antihormonellen Therapie mit Tamoxifen bei hormonrezeptorpositiven Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms sind partielle und temporäre komplette Remissionen beschrieben worden. Für Hirnmetastasen des Mammakarzinoms konnte eine Hormon- und Chemoempfindlichkeit in bis zu 40 % der Fälle nachgewiesen werden. Die Chemotherapie steht jedoch in ihrer Bedeutung derzeit hinter der Strahlentherapie zurück.

Malignes Melanom

Ein Drittel der Patienten mit Melanomhirnmetastasen weist keinen extrazerebralen Primärtumor auf.

Ein klinisches Zeichen von Hirnmetastasen eines malignen Melanoms ist die Tendenz zu intratumoralen Blutungen. Das mediane Überleben ist schlecht und liegt bei 2–5 Monaten. Die Ergebnisse nach neurochirurgischer Exstirpation oder Radiochirurgie sind besser als nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung oder systemischer Chemotherapie. In einer Analyse von 188 Melanommetastasen bei 51 Patienten lag das mediane Überleben nach Einzeitbestrahlung für alle Patienten bei 6,5 Monaten und für Patienten der RPA-Klasse I bei 14,3 Monaten. Patienten mit singulären Metastasen zeigten ein medianes Überleben von 19,3 Monaten (Radbill et al. 2004).

Unbekannter Primärtumor

Trotz intensiver Diagnostik weisen 10 %–20 % der Patienten mit einer symptomatischen zerebralen Filialisierung zum Zeitpunkt der Diagnose keinen bekannten Primärtumor auf.

Zur Primärtumorsuche bietet sich neben einer Computertomographie des Thorax, Abdomens und kleinen Beckens die Positronenemissionstomographie an. Ebenso sind die palpatorische Untersuchung der Mammae bzw. Hoden und des Rektums sowie die Inspektion der Haut von Bedeutung. Wenn möglich, sollte die neurochirurgische Intervention einer Hirnmetastase zur histologischen Sicherung erfolgen. Die Primärtumorsuche und die Therapie der Hirnmetastasen sollten parallel erfolgen. Die häufigsten Primärtumorlokalisationen sind Lunge und Mammae. Bleibt die Primärtumorsuche erfolglos, wird die Prognose insbesondere durch die zerebrale Metastasierung bestimmt. Ansonsten ist in jedem Fall die Indikation zur Ganzhirnbestrahlung zu stellen.

Sekundäre Lymphome

Neurologische Komplikationen primärer extrazerebraler Lymphome treten bei 5–1 7% der betroffenen Patienten auf.

Insgesamt überwiegen als Ursache einer ZNS-Beteiligung diffuse, hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome im Vergleich zu Hodgkin-Lymphomen. Zur Therapie zerebraler Lymphommetastasen werden eine Ganzhirnbestrahlung und die systemische Gabe von Dexamethason empfohlen. Die häufigsten klinischen Symptome sind Kopfschmerzen und Hirnnervenausfälle. Etwa 10 % der Patienten sind neurologisch unauffällig und weisen im Rahmen des Stagings eine positive Liquorzytologie auf.

Meningeosis neoplastica

Die Meningeosis neoplastica ist durch ein diffuses bzw. multifokales, flächenhaftes Tumorzellwachstum im Bereich der Leptomeningen gekennzeichnet, insbesondere im Bereich der basalen Zisternen, der Sylvius-Furche und der Cauda equina.

Sie stellt eine Komplikation solider Primärtumorerkrankungen dar, die durch eine hohe Morbidität mit deutlicher Verschlechterung der Lebensqualität gekennzeichnet ist. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit etwa 5 % angegeben (Chamberlain 1992). Die häufigsten Primärtumoren der Meningeosis neoplastica sind

- Mammakarzinome (40–50 %),
- Bronchialkarzinome (20–25 %) und
- maligne Melanome (etwa 10 %).

Wir beobachten durch eine Verbesserung der Primärtumortherapie, insbesondere beim Bronchial- und Mammakarzinom, eine Zunahme der Inzidenz.

Cave
Die Prognose ist mit medianen Überlebenszeiten von 6–7 Monaten trotz intensiver Therapie ungünstig.

Weniger als 15 % der Patienten überleben 1 Jahr. Die Therapie besteht aus einer Kombination aus intrathekaler Methotrexatgabe mit anschließender Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy und ggf. lokaler Strahlentherapie bei spinalen Herden oder Bestrahlung der gesamten Neuroachse bei gutem Allgemeinzustand.

16.8.6 Bestrahlungstechnik und Dosisverschreibung

Die Ganzhirnbestrahlung erfolgt üblicherweise über 2 lateral opponierende, aufgesetzte Photonenstehfelder der Energie 6 MV.

Das Zielvolumen umfasst das gesamte Neurokranium. Die kaudale Feldgrenze verläuft entlang einer Linie von der lateralen Augenbraue bis zum Unterrand des Mastoids. Bei Befall der Temporallappen oder des Kleinhirns ist ein individuell kollimiertes »Helmfeld« notwendig, das neben der Lamina cribrosa auch die unteren Pole der Temporallappen komplett erfasst. Dies ermöglicht auch den Einschluss der Medulla oblongata bis Halswirbelkörper 2, was insbesondere bei der Gefahr von Abtropfmetastasen sinnvoll ist. Soll zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung eine lokale Dosiserhöhung durchgeführt werden, ist hierfür eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung auf CT- bzw. MRT-Basis notwendig.

Die konventionell fraktionierte Ganzhirnbestrahlung wird abhängig vom Allgemeinzustand und der Prognose mit 5 × 2 Gy oder 5 × 3 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy bzw. 30 Gy durchgeführt. Zur lokalen Dosisaufsättigung werden 10–16 Gy eingestrahlt.

Bei der Radiochirurgie mit invasiver Fixation stellt das GTV gleich das PTV dar. Bei der Maskentechnik ist ein Sicherheitssaum von 1 mm zu berücksichtigen.

Für die Radiochirurgie von Hirnmetastasen werden abhängig von der Lokalisation und der Vorbehandlung Einzeitdosen zwischen 15 und 22 Gy bezogen auf die umschließende 80 %-Isodose verwendet. Bei der Gammaknifebestrahlung wird üblicherweise auf die umschließende 50 %-Isodose dosiert. Die Dosisverteilungen beider Methoden sind gleichwertig, was auch durch prospektiv randomisierte klinische Studien belegt ist.

16.8.7 Rezidivtherapie

Risiko und Nutzen einer Rezidivtherapie müssen im Einzelfall unter Berücksichtigung der Prognose, Lebensqualität und Vorbehandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Nach erfolgter Ganzhirnbestrahlung kann die Radiochirurgie bei einer progredienten Hirnmetastase durchgeführt werden. In einer RTOG-Phase-I-Studie wurden Tumorkontrolle und Nebenwirkungen einer Radiochirurgie nach konventioneller Vorbestrahlung analysiert (Shaw et al. 1996). Bei multiplen neuen Metastasen kann eine erneute Ganzhirnbestrahlung mit einer reduzierten Dosis von 20–25 Gy diskutiert werden. Nach konventionell fraktionierter Rebestrahlung wurden mediane Remissionsraten von 2,5–3 Monaten und mediane Überlebenszeiten von 1,8–4 Monaten erzielt. Bis zu 70 % der Patienten zeigten eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik (Höcht et al. 1999).

Bei Auftreten einer weiteren Hirnmetastase nach Radiochirurgie ist eine erneute Einzeitbestrahlung möglich. Bei multiplen neuen Hirnmetastasen nach Einzeitbestrahlung ist eine Ganzhirnbestrahlung Therapie der Wahl. Differenzialdiagnostisch ist bei Progress einer radiochirurgisch behandelten Metastase eine Nekrose auszuschließen.

Eine systemische Chemotherapie kann bei chemosensiblen Tumoren evaluiert werden und hat beim Mammakarzinom und Bronchialkarzinom positive Effekte gezeigt (Ushio et al. 1991).

16.8.8 Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist insbesondere durch das Fortschreiten der extrakraniellen Tumorerkrankung schlecht.

Eine kleine Subgruppe von Patienten mit guten prognostischen Faktoren profitiert von einem aggressiven Therapieansatz. Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen stellt die Ganzhirnbestrahlung die Therapie der Wahl dar. Bei günstiger Prognose sind 40 Gy in 4 Wochen zu empfehlen, bei ungünstiger Prognose 30 Gy in 2 Wochen. Bei solitären oder singulären Hirnmetastasen kann die neurochirurgische Exstirpation oder Radiochirurgie erfolgen, ebenso bei einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen (3 Metastasen). Die Radiochirurgie stellt eine minimalinvasive Alternative zur neurochirurgischen Exstirpation dar. Wenn eine histologische Sicherung der Metastase oder eine rasche Linderung der neurologischen Symptomatik erforderlich ist, sollte der neurochirurgischen Exstirpation der Vorzug gegeben werden. Bei Patienten mit guten prognostischen Faktoren sollte die Exstirpation bzw. die Radiochirurgie mit einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden. Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung ist beim kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Erreichen einer kompletten Remission nach systemischer Chemotherapie Standard. In der Rezidivsituation müssen Risiko und Nutzen einer Rebestrahlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Der Stellenwert der kombinierten Radio-Chemo-Therapie oder alleinigen Chemotherapie bei der Therapie von symptomatischen Hirnmetastasen muss in prospektiven randomisierten Studien geprüft werden und ist derzeit als experimentell anzusehen.

16.9 Raumfordernde spinale Prozesse

D. Rades

Raumfordernde spinale Prozesse stellen eine wichtige Differenzialdiagnose bei Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule und bei neurologischen Defiziten dar.

Primäre spinale Tumoren sind selten und machen 4–15 % aller ZNS-Tumoren aus. Wesentlich häufiger sind spinale Metastasen. Wie für intrakranielle Tumoren gilt

auch für spinale Tumoren die WHO-Klassifikation. Grad-I- und Grad-II-Tumoren werden als »Low-grade-Tumoren«, Grad-III- und Grad-IV-Tumoren als »Highgrade-Tumoren« bezeichnet (Wiestler u. Wolf 1995). Entsprechend ihrer Lage werden sie in 3 Gruppen unterteilt (Tab. 16.11).

In der bildgebenden Diagnostik spinaler Tumoren kommt die weitaus größte Bedeutung der MR-Tomographie zu. In der T1-Wichtung sind intra- und extramedulläre Primärtumoren isointens oder leicht hypointens im Vergleich zum Rückenmark (Li u. Holtas 1991; Li et al. 1992). Das Enhancement nach Kontrastmittelgabe ist meist homogen, bei intratumoralen Zysten oder Nekrosen auch heterogen. In der T2-Wichtung stellen sich die meisten Tumoren hyperintens dar. Falls eine MR-Tomographie nicht möglich ist, wird die Computertomographie mit oder ohne Myelographie eingesetzt. Konventionelles Röntgen und Knochenszintigraphie spielen keine Rolle.

Tab. 16.11 Einteilung spinaler Tumoren entsprechend ihrer Lage

Tumorlokalisation	Häufigkeit
Intramedullär	Etwa 30 % der primären Tumoren
Intradural extramedullär	Etwa 70 % der primären Tumoren
Extradural	Weniger als 5 % der primären Tumoren, überwiegend Metastasen

16.9.1 Intramedulläre Tumoren

Primäre intramedulläre Tumoren stammen meist von Glia- oder Ependymzellen aus dem Interstitium des Rückenmarks ab und machen etwa 5–10 % aller spinalen Tumoren aus.

Die häufigsten intramedullären Tumoren bei Erwachsenen sind Ependymome, Astrozytome und Hämangioblastome. Metastasen sind selten, ebenso Melanozytome, Teratome, vaskuläre Tumoren und Lipome.

Ependymome

Der Altersgipfel liegt in der 4. Dekade. Häufig ist die Halswirbelsäule betroffen.

Die ebenfalls häufigen Ependymome des Filum terminale werden unter anatomischen und chirurgischen Aspekten den extramedullären Tumoren zugeordnet. Histologische Subtypen sind u. a.

- das zelluläre Ependymom,
- das myxopapilläre Ependymom und
- das anaplastische Ependymom.

Die Behandlung besteht in der operativen Entfernung mit oder ohne adjuvante Strahlentherapie. Nach kompletter Resektion von Low-grade-Tumoren halten viele Autoren eine engmaschige Nachsorge inklusive MRT für ausreichend, wobei die Literatur nicht einheitlich ist (Isaacson 2000; Wen et al. 1991). Nach inkompletter Resektion von Low grade-Tumoren ist hingegen eine Strahlentherapie indiziert. Die Strahlentherapie erfolgt zumeist in 3-D-Technik. Falls verfügbar, kann auch die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eingesetzt werden, um die Akut- und die Spättoxizität möglichst gering zu halten. Die Dosis in der erweiterten Tumorregion (sichtbarer Tumor im MRT plus 2–3 cm) beträgt 50,4 Gy (5×1,8 Gy pro Woche). Bei ausgedehnter Syringomyelie wird zumeist nicht die gesamte Syrinx mit einbezogen. Bei Liquorbefall oder Multifokalität werden die Bestrahlung der Neuroachse mit mindestens 36 Gy (5×1,8 Gy pro Woche) und die anschließende Aufsättigung der Tumorregion bis kumulativ 50,4–54 Gy empfohlen (Bamberg et al. 1999 a; Linstadt 2004). Bei High-grade-Tumoren sollte auch nach kompletter Resektion zumindest eine lokale Strahlentherapie mit 50,4–54 Gy erfolgen; manche Autoren empfehlen eine Neuroachsenbestrahlung. Bei Inoperabilität stellt die Strahlentherapie die einzig sinnvolle Alternative dar. Hier wird in Zukunft die Radiochirurgie eine immer wichtigere Rolle spielen (Ryu et al. 2003). Allerdings ist das radiochirurgisch behandelbare Volumen begrenzt. Nach Operation und Strahlentherapie betragen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für spinale Ependymome 62–95 % (Wen et al. 1991).

Astrozytome

Etwa 3 % aller Astrozytome sind spinale Tumoren.

Es sind die häufigsten intramedullären spinalen Tumoren im Kindes- und Jugendalter mit 90 % bei Kindern unter 10 Jahren und 60% in der Adoleszenz. In 60 % der Fälle sind Hals- oder obere Brustwirbelsäule befallen. Histologische Subtypen sind u. a. das pilozytische Astrozytom (WHO-Grad I), das anaplastische Astrozytom (WHO-Grad III) und das Glioblastom (WHO-Grad IV). Etwa 10% sind High-grade-Tumoren.

Nach kompletter Resektion von Low-grade-Tumoren ist in der Regel keine adjuvante Therapie erforderlich (Benes V et al. 2009.)Nach inkompletter Resektion wird die lokale Strahlentherapie (sichtbarer Tumor im MRT plus 2–3 cm) mit 50,4 Gy (5* 1,8 Gy pro Woche) empfohlen (Bamberg et al. 1999 a; Linstadt et al. 2004). Die Strahlentherapie erfolgt zumeist in 3-D-Technik mit Photonen (bezüglich IMRT ▶ Abschn. 16.9.1.1). Bei High-grade-Tumoren ist die lokale Bestrahlung auch nach kompletter Resektion indiziert (50,4–54 Gy; Bamberg et al. 1999 a; Linstadt et al. 2004). Ähnlich wie bei intrakraniellen

Astrozytomen wird bei malignen spinalen Tumoren die adjuvante Strahlentherapie häufig durch eine Chemotherapie, z. B. Temozolamid oder Procarbazin-CCNU-Vincristin, ergänzt. Die alleinige Strahlentherapie erfolgt bei Inoperabilität. Für Low-grade-Tumoren liegen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei 60–90% und 40–90 % (Linstadt et al. 2004). Linstadt weist bei multimodalem Vorgehen ein 10-Jahres-krankheitsfreies-Überleben von 91 % für niedriggradige Astrozytome auf. Für High-grade-Tumoren beträgt die mediane Überlebenszeit zumeist nur 6–12 Monate.

Hämangioblastome

Diese benignen Tumoren vaskulären Ursprungs machen 3–8% der intramedullären Tumoren aus und kommen in bis zu 25% der Fälle zusammen mit dem Hippel-Lindau-Syndrom vor.

Therapie der Wahl ist die komplette Resektion (Lonser et al. 2003). Ansonsten stellt die Strahlentherapie eine alternative Option dar.

Melanozytome

Bei diesem seltenen Tumor stellt die komplette Resektion die optimale Therapie dar (Rades et al. 2004, 2006). Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 83 % nach alleiniger kompletter Resektion und 40 % nach alleiniger inkompletter Resektion ($p = 0.011$). Die Raten für die lokale Kontrolle nach 5 Jahren liegen bei 78 % und 22 % ($p < 0.001$) (Rades et al. 2006).

Nach inkompletter Resektion führt eine lokale Strahlentherapie zu einer Verbesserung der Prognose. Die 5-Jahres-Raten betragen 85 % für das Überleben sowie 59 % für die lokale Kontrolle (Rades et al. 2006). Eine Dosis von 50,0–52,2 Gy ist einer Dosis von 30,0–45,0 Gy überlegen. Nach 5 Jahren betragen die Überlebensraten 100 % und 77 % ($p = 0,33$), die lokalen Kontrollraten 100 % und 33 % (Rades et al. 2006). Um das Risiko für eine radiogene Myeloschödigung zu reduzieren, erscheint eine Fraktionierung von 5-mal 1,8 Gy– 50,4 Gy empfehlenswert.

Metastasen

Intramedulläre Metastasen sind mit 2 % selten und kommen in der Regel bei fortgeschrittener diffuser Metastasierung vor.

Bronchial- und Mammakarzinome sind die häufigsten Entitäten. Die Therapiekonzepte sind individuell, wobei neben der Strahlentherapie auch der Chemotherapie eine gewisse Bedeutung zukommt.

16.9.2 Intradurale extramedulläre Tumoren

Häufig treten Meningeome, Nervenscheidentumoren und Ependymome des Filum terminale auf.

Andere Tumoren wie Lipome, Teratome und Paragangliome kommen gelegentlich vor. Selten wächst ein extraduraler Tumor durch die Intervertebralforamina und liegt dann intra- und extradural.

Meningeome

Meningeome kommen überwiegend solitär vor, in 80 % der Fälle in der Brustwirbelsäule.

Multiple Meningeome werden bei Patienten mit Neurofibromatose beobachtet. Zu 75–85 % sind Frauen betroffen. Der Altersgipfel liegt in der 5.–7. Dekade (Gambardella et al. 2003).

Meningeome zählen überwiegend zu den Low-grade-Tumoren und werden nach Möglichkeit reseziert. Eine lokale Strahlentherapie ist nach inkompletter Resektion von Low-grade-Tumoren und nach jeder Resektion von WHO-Grad-III-Meningeomen indiziert. Die Strahlentherapie erfolgt in 3-D-Technik (bezüglich IMRT ▶ Abschn. 16.9.1.1), wobei das PTV bei Grad-I- und –Grad-II-Meningeomen das im MRT nachweisbare Tumorvolumen plus einen Sicherheitssaum von 1 cm, bei Grad-III-Meningeomen plus einen Sicherheitssaum von 2 cm darstellt. Die empfohlene Dosis beträgt 50,4 Gy (5 × 1,8 Gy pro Woche; Bamberg et al. 1999a; Linstadt et al. 2004). Ob bei Vorliegen multipler Meningeome eine Neuroachsenbestrahlung sinnvoll ist, hängt vom Ausmaß des Befalls und der klinischen Symptomatik ab. Die Datenlage hierzu ist derzeit unzureichend. Insgesamt ist die Prognose günstig. Die lokalen Kontrollraten betragen im Allgemeinen 80–95 %. Eine Chemotherapie ist nicht indiziert.

Nervenscheidentumoren: Schwannome und Neurofibrome

Etwa 25 % der intraduralen Tumoren bei Erwachsenen sind Nervenscheidentumoren, zumeist solitäre Schwannome (Gambardella et al. 2003). Es sind in 2,5 % der Fälle High-grade-Tumoren, wovon wiederum etwa 50 % bei Patienten mit Neurofibromatose auftreten.

Die Prognose bei High-grade-Tumoren ist schlecht; die Überlebenszeit beträgt im Allgemeinen weniger als 1 Jahr.

Eine Strahlentherapie ist nach kompletter Resektion von Low-grade-Tumoren in der Regel nicht erforderlich. Ob eine Indikation nach inkompletter Resektion besteht, wird angesichts des sehr langsamen Wachstums von benignen Nervenscheidentumoren kontrovers diskutiert. Hingegen ist nach Resektion von High-grade-Tumoren eine lokale Strahlentherapie unabhängig vom Ausmaß der Resektion angezeigt (Klekamp u. Samii 1998). Die konventionelle Strahlentherapie entspricht der beim spinalen Meningeom. Bei Inoperabilität, z. B. bei Befall multipler Nervenwurzeln, ist die Strahlentherapie die einzige sinnvolle Option. Für Nervenscheidentumoren liegen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei 80 % und 60 %.

Ependymome des Filum terminale

Etwa 40 % der spinalen Ependymome entstehen im Filum terminale (Gambardella et al. 2003).

Die Strahlentherapie inklusive Dosierung und Fraktionierung entspricht der bei Behandlung von Ependymomen anderer Lokalisation (Bamberg et al. 1999 a; Linstadt et al. 2004). Das Zielvolumen sollte den Subarachnoidalraum beinhalten, der kaudal in Höhe S2–S3 endet. Die lateralen Feldgrenzen orientieren sich an den knöchernen Strukturen der Wirbelsäule. Die früher verwendeten großen Felder, die meist das gesamte Sakrum beinhalteten, sind nicht gerechtfertigt (Lodin et al. 1990).

16.9.3 Extradurale Tumoren

Die weitaus häufigsten extraduralen Raumforderungen sind Wirbelsäulenmetastasen, die bei 5–10 % aller Patienten mit soliden Tumoren im Verlauf der Erkrankung auftreten.

Weitere extradurale Raumforderungen sind u. a. Sarkome, Chordome und Hämangiome.

Metastasen

Symptome der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (MBRK) sind

- Schmerzen (in etwa 90 % der Fälle),
- Paresen (75 %),
- sensible Defizite (50 %) und
- autonome Dysfunktion (30 %).

Unverzüglich nach Diagnosestellung sollte eine Behandlung mit Dexamethason begonnen werden, wobei die optimale Dosis umstritten ist. Häufig wird initial ein intravenöser Bolus (10–40 mg) appliziert. Die weiteren Gaben erfolgen oral, je nach Symptomatik 12–32 mg/Tag. Operative Verfahren wie Laminektomie und dorsale Stabilisierung führen zur raschen Dekompression des Myelons, gehen aber in 5–15 % mit schwerer Morbidität einher. Indikationen für die Operation sind.

- knöcherne Instabilität,
- Kompression des Myelons durch Knochenfragmente,
- ein unbekannter Primärtumor (histologische Abklärung) und
- Progress unter Strahlentherapie.

Bestrahlt wird nach konventioneller Simulation mit Photonen über ein dorsales Stehfeld oder ventrodorsale Gegenfelder unter Einbeziehung von 1–2 Wirbelkörpern ober- und unterhalb der Metastasen.

Eine aufgrund methodischer Schwächen umstrittene randomisierte Studie mit 101 Patienten zeigte, dass die Operation mit anschließender Bestrahlung der alleinigen Strahlentherapie hinsichtlich der motorischen Funktion nach Therapie überlegen ist (Patchell et al. 2005). Diese Studie schloss allerdings nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, vergleichsweise guter Überlebensprognose, Befall von nur einem Rückenmarkssegment, soliden Tumoren und Bestehen motorischer Defizite bis maximal 48 h ein. Diese Auswahl entspricht nur 10–15 % aller Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression. Eine neuere Matched-Pair-Analyse mit 324 weniger streng selektionierten Patienten ergab keinen signifikanten Vorteil für die zusätzliche Operation (Rades et al. 2010a). Der Stellenwert der Operation bleibt somit unklar.Die Möglichkeit einer Operation sollte allerdings bei Patienten mit wenig strahlensensiblen Tumoren (z. B. Nierenzellkarzinom, malignes Melanom) sowie bei Tumoren mit schlechtem Ansprechen auf die Strahlentherapie (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, unbekannter Primärtumor) erwogen werden Rades et al. 2011). Gleiches gilt für Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose. Die alleinige Strahlentherapie hat nach wie vor einen hohen Stellenwert. Das optimale Dosis-Fraktionierungs-Konzept bei der alleinigen Strahlentherapie ist noch nicht hinreichend geklärt. Die in anderen Ländern überwiegend verwendeten Kurzzeitschemata 1×8 Gy und 5×4 Gy sind den in Deutschland überwiegend verwendeten Langzeitschemata 10×3 Gy in 2 Wochen und 20×2 Gy in 4 Wochen hinsichtlich Schmerzlinderung und Verbesserung der motorischen Funktion vergleichbar (Rades et al. 2005). Wichtige prognostische Faktoren für die motorische Funktion nach Strahlentherapie sind

- die Art des Primärtumors,
- die Gehfähigkeit vor Therapie und
- die Entwicklungszeit der motorischen Defizite (Rades et al. 2002).

Langzeitschemata führen zu einer besseren Rekalzifierung des osteolytischen Knochens und zu einer besseren lokalen Kontrolle (Koswig u. Budach 1999; Rades et al. 2009). Beide Endpunkte sind für Patienten mit besserere Überlebensprognose von größerer Bedeutung. Somit sind Schemata mit kürzerer Gesamtbehandlungszeit (z. B. 5×4 Gy) bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung zu empfehlen, Langzeitschemata hingegen für Patienten mit besserer Überlebensprognose. Die Überlebensprognose von Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression kann mit Hilfe eines validierten Scores abgeschätzt werden (Rades et al. 2008, 2010b). Der Score basiert auf sechs unabhängigen Prognosefaktoren (Art des Primärtumors, Intervall von der Erstdiagnose der Erkrankung bis zur MBRK, weitere ossäre Metastasen, viszerale Metastasen Gehfähigkeit vor RT, Dynamik der Entwicklung der motorischen Defizite) und fünf Prognosegruppen. In der Validierungsstudie betrugen die Raten

für das Überleben nach 6 Monaten 7 % (20–25 Punkte), 19 % (26–30 Punkte), 56 % (31–35 Punkte), 73 % (36–40 Punkte) und 90 % (41–45 Punkte), (Rades et al. 2010b).

Primäre Tumoren der Wirbelsäule

Die Strahlentherapie ist bei der Behandlung benigner Wirbelsäulentumoren von Bedeutung.

Sie wird nach inkompletter Resektion oder als Alternative zur Operation bei der Therapie von Riesenzelltumoren und symptomatischen Hämangiomen empfohlen, wobei Dosen von 45–55 Gy für Riesenzelltumoren und von 34–40 Gy für Hämangiome angegeben werden (Caudell et al. 2003; Rades et al. 2003; Heyd et al. 2010).

Lymphome und Plasmozytome der Wirbelsäule werden zumeist wie Wirbelsäulenmetastasen behandelt, wobei der Chemotherapie eine wesentlich größere Bedeutung zukommt.

Chordome sind wenig strahlensensibel und chemoresistent. Therapie der Wahl ist die komplette Resektion. Eine Strahlentherapie nach inkompletter Resektion ist indiziert. Mit Dosen von 50–60 Gy ist bereits ein gewisser Effekt zu erzielen (Keisch et al. 1991), allerdings sind für eine adäquate Behandlung höhere Dosen erforderlich. Bessere Ergebnisse sind durch eine Kombination von Photonen- und Protonenbestrahlung zu erzielen, da durch die günstigere Dosisverteilung biologisch effektive Dosen von 70–80 Gy ohne erhöhte Toxizität appliziert werden können (Hug et al. 1995; Rutz et al. 2008; DeLaney et al. 2009). Ähnliches gilt für die Therapie der wenig strahlensensiblen Chondrosarkome. Für beide Entitäten wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 58–87 % beschrieben. Bei Osteosarkomen ist die Rolle der Strahlentherapie limitiert. Dosen von 60–66 Gy sind zur Kontrolle eines mikroskopischen Tumors erforderlich, noch höhere Dosen bei einem makroskopischen Tumor.

Mit kombinierter Photonen- und Protonenbestrahlung wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44 % erreicht (Hug et al. 1995). Größere Bedeutung hat die Strahlentherapie bei der Behandlung von Ewing-Sarkomen. Die präoperative Bestrahlung mit Dosen von 50–60 Gy ist Bestandteil multimodaler Konzepte (Evans et al. 1991). Je nach Chemotherapie betragen die 3-Jahres-Überlebensraten 56–80 %.

Literatur

Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M et al. (2004) Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. J Clin Oncol 22: 2101–2107

Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. (2010) Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. Neuro Oncol 12(12): 1318–1325

Amatya VJ, Takeshima Y, Inai K (2004) Methylation of p14(ARF) gene in meningiomas and its correlation to the p53 expression and mutation. Mod Pathol 17(6):705–710

Andrews DW, Suarez O, Goldman HW et al. (2001) Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1265–1278

Andrews DW, Faroozan R, Yang BP et al. (2002) Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery. Neurosurgery 51(4): 890–904

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. Lancet 363:1665–1672

Ang KK, Price RE, Stephens LC, Jiang GL, Feng Y, Schultheiss TE, Peters LJ (1993) The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:469–464

Antonadou D, Coliarakis N, Paraskevaidis M et al. (2002) Whole brain radiotherapy alone or in combination with temozolomide for brain metastases. A phase III study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54 (Suppl 2):156

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al. (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. NEJ 341:476–484

Ball WS, Prenger EC, Ballard RT (1992) Neurotoxicity of Radio/Chemotherapy in children: pathologic and MR correlation. Am J Neuroradiol 13:761–776

Bamberg M, Kortmann RD, Engenhart-Cabillic R et al. (1999 a) DEGRO-Leitlinie R16: Radiotherapie von primären Tumoren des Zentralnervensystems und ZNS-Metastasen im Erwachsenenalter. Oktober 1999

Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner CH, Harms D, Göbel U (1999 b) Radiation therapy for intracranial germinoma: Results of the German Cooperative Prospective Trials MAKEI 83/86/89. J Clin Oncol 17:2585–2592

Bataini JP, Delenian S, Ponvert D (1991) Chiasmal glioma: Results of irradiation managment in 57 patients and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:615–623

Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M (1999) The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma – indications, results, side effects. Front Radiat Ther Oncol 33:100–113

Becker G, Jeremic B, Pitz S et al. (2002) Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(5):1422–1429

Benes V III, Barsa P, Benes V Jr et al. (2009) Prognostic factors in intramedullary astrocytomas: a literature review. Eur J Spine 18:1397–1422

van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. (2005) Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet 366: 985–990

van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, Bernsen HJJA, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WNM, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K (2013): Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic olgodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 31: 344–350

van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L,

Haaxma-Reich H, Kros JM, van Kouwenhoven MCM, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T (2006): Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progeression-free survival but not overall survival in newly diagnoses anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. J Clin Oncol 24: 27152–722

Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO et al. (2010) Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantec): An Introduction to the Scientific Issues. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76(3 Suppl):S3–S9

Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A et al. (2001) CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:457–464

Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S et al. (2002) Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. J Clin Oncol 30:231–236

Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A et al. (2010) Radiation Therapy and Hearing Loss. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76(3 Suppl):S50–S57

Birnbaum T, Stadler EA, v Baumgarten L, Straube A (2012) Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. J Neurooncol 109:285–291

Bleyer WA, Griffin TW (1980) White matter necrosis mineralizing microangiopathy, and intellectual abilities in survivors of childhood leucemia; association with central nervous system irradiation and methotrexate. In: Gilbert HA, Kagan AR (eds) Radiation damage to the central nervous system. Raven, New York, pp 155–174

Boardi A, Silvani A, Eoli M et al. (2000) Embryonal tumors in the adult population: implications in therapeutic planning. Neurol Sci 21:23–30

Bondy M, Ligon BL (1996) Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. J Neurooncol 29:197–205

Bouffet E, Bernhard JL, Frappaz D et al. (1992) M4 protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:79–85

Boyd TS, Mehta MP (1999) Stereotactic radiosurgery for brain metastases. Oncology 13:1397–1409

Brandes AA, Ermani M, Amista P et al. (2003) The treatment of adults with medulloblastoma: A prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:755–761

Brandes AA, Vastola F, Basso U et al. (2003) A retrospective study on glioblastoma in the elderly. Cancer 97:657–662

Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. for the Polymer Brain Tumor Treatment Group (1995) Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. Lancet 345:1008–1012

Broadbent AM, Hruby G, Tin MM, Jackson M, Firth I (2004) Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. Radioth Oncol 71:259–265

Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JF et al. (2003) Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein mini-mental state examination. J Clin Oncol 21:2519–2524

Burger PC, Yu IT, Tihan T et al. (1998) Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. Am J Surg Pathol 22:1083–1092

Caudell JJ, Ballo MT, Zagars GK et al. (2003) Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:158–165

Chamberlain MC (1992) Current concepts in leptomeningeal metastasis. Curr Op Oncol 4:533–539

Chamberlain MC (2002) The role of stereotactically guided conformal radiotherapy for local tumor control of esthesioneuroblastoma. Cancer 95:243–248

Chan AW, Tarbell JJ, Black PM et al. (2000) Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. Neurosurgery 47:623–632

Chang CH, Housepian EM, Herbert C (1969) An operative staging system and a mega voltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology 93:1351–1359

Chang SM, Lillis-Hearne PK, Larson DA et al. (1995) Pineoblastoma in Adults. Neurosurgery 37:383–391

Chang SD, Adler JR Jr (1997) Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. Neurosurgery 41(5):1019–1025, discussion 1025–1027

Chang SD, Marcellus ML, Marks M et al. (2003) Multimodality treatment of giant intracranial arteriovenous malformations. Neurosurgery 53:1–11

Capra M, Hargrave D, Bartels U et al. (2003) Central nervous system tumours in adolescents. Eur J Cancer 39:2643–2650

Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K et al. (1997) Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. Cancer 80:2005–2012

Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO et al. (2013) Skull base meningiomas: Long-term results and patients self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (IMRT). Radiother Oncol 106: 186–191

Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, Paig C, Yesner R (1981) Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. JAMA 245:469–472

Curran WJ, Scott CB, Horton J et al. (1993) Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 85:704–710

De Angelis LM, Delattre J, Posner J (1989) Radiation induced dementia in patients cured of brain metastases. Neurology 39:789–796

De Angelis LM, Yahalom J, Thaler HA et al. (1992) Combined modality therapy for primary central nervous system lymphoma. J Clin Oncol 10:635–642

De Angelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al. (2002) Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. J Clin Oncol 20:4643–4648

Debus J, Kocagoncu KO, Wenz F et al. (1998) Fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for optic glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:243–248

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. (2000) Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47(3): 591–596

Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A et al. (2001) High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. J Clin Oncol 19(15): 3547–3557

DeLaney TF, Liebisch NJ, Pedlow FX et al. (2009) Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 732–739

De Monte F, Smith HK, Al-Mefty O (1994) Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg 81:245–251

DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD et al. (1996) Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. Arch Dis Child 75 (2):108–114

de Vos FY, Willemse PH, de Vries EG (2003) Successful treatment of metastatic esthesioneuroblastoma. Neth J Med 61:414–416

Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF (1989) Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:669–673

Douglas JG, Barker JL, Ellenbogen RG, Geyer JR (2004) Concurrent chemotherapy and reduced-dose cranial spinal irradiation followed by conformal posterior fossa tumor bed boost for average-risk medulloblastoma: efficacy and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1161–1164

Emami B, Lyman J, Brown A et al. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:109–122

Engenhart R, Kimmig BN, Hover K, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ (1993) Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneus single high-dose radiation. Cancer 71:1353–1361

Engenhart R, Wowra B, Debus J et al. (1994) The role of high-dose single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:521–529

Engenhart-Cabillic R, Debus J (1998) Linear accelerator radiosurgery for arterio-venous malformations: The relationship of size, dose, time, and planning factors onto outcome. In: Hellwig D, Bauer BL (eds) Minimally invasive techniques for neurosurgery. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 145–150

Engenhart-Cabillic R, Kocher M, Müller R-P (1999) Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysenadenomen, hrsg. von AG Hypophyse und Hypophysentumoren der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, AG für Radioonkologie (ARO) und Neuroonkologie (NAO) der Deutschen Krebsgesellschaft. Dt Medizinische Wochenschrift 124:1148–1152

EORTC/RTOG late effects working group (1995) LENT SOMA tables: table of contents. Radiother Oncol 35:17–60

Epstein BE, Scott CB, Sause WT et al. (1993) Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastases using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.5 gray and greater: results of radiation oncology group 85-28. Cancer 71:1362–1367

Eustacchio S, Trummer M, Fuchs I, Schrottner O, Sutter B, Pendl G (2002) Preservation of cranial nerve function following Gamma Knife radiosurgery for benign skull base meningiomas: experience in 121 patients with follow-up of 5 to 9,8 years. Acta Neurochir (Suppl) 84:71–76

Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA et al. (1991) Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. J Clin Oncol 9:1173–1180

Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W et al. (1999) Surgical treatment of craniopharyngeomas: Experience with 168 patients. J Neurosurg 90:237–250

Fairchild A, Weber DC, Bar-Deroma R, Gulyban A, Fenton PA, Stupp R, Baumert BG (2012) Quality assurance in the EORTC 22033-26033/CE5 phase III randomized trial for low grade glioma. The digital individual case review. Radiother Oncol 103: 287–292

Fajardo LF (1992) Morphology of radiation effects on normal tissue. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia New York London Hagerstown, pp 114–123

Fine H, Dear KBG, Loeffler JS et al. (1993) Meta Analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer 71:2587–2597

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al. (1994) A multiinstitutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:797–802

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD (1996) Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. Radiother Oncol 41:215–219

Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Voynov G, Maitz A, Lunsford LD (2003) Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:S325

Fokas E (2013) Stereotactic Radiosurgery of Cerebral Arteriovenous Malformations: Long-Term Follow-up in 164 Patients of a Single Institution. Journal of Neurology

Foote KD, Friedman WA, Ellis TL et al. (2003) Salvage retreatment after failure of radiosurgery in patients with arteriovenous malformations. J Neurosurg 98:337–341

Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S et al. (2003) Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. Neurosurgery 52:296–308

Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS et al. (1995) Medulloblastoma in adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1255–1257

Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M (2000) Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(5):1381–1387

Gambardella G, Gervasio O, Zaccone C (2003) Approaches and surgical results in the treatment of ventral thoracic meningiomas. Review of our experience with a postero-lateral combined transpedicular-transarticular approach. Acta Neurochir (Wien) 145:385–392

Gardner G, Robertson JH (1988) Hearing preservation in unilateral acoustic tumor surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 97:55–66

Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:745–751

Glantz MJ, Cole BG, Forsyth PA et al. (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 54(10):1886–1893

Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD (2003) Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. Cancer 97:2262–2266

Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. Lancet 359:1011–1018

Gnekow AK, Kaarsch P, Kortmann R et al. (2000) HIT-LGG: effectiveness of carboplatin-vincristine in progressive lowgrade gliomas of childhood – an interim report. Klin Pädiatr 212:177–184

Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D (2000) Germ cell tumors in childhood and adolescence. Annals of Oncology 11:263–271

Götz I, Spehl TS, Weber WA, Grosu AL (2012) PET and SPECT for radiation treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging 56: 163–172

Gonzales DG, Menten J, Bosch DA et al. (1994) Accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme: a dose searching prospective study. Radiother Oncol 32:98–105

Gordon KB, Char DH, Sagerman RH (1995) Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:1123–1139

Gore EM, Bae K, Wong SJ et al. (2011) Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. J Clin Oncol. 29 (3): 272–278. Erratum in: J Clin Oncol. 2011: 29 (23):3204

Gross MW, Spahn U, Engenhart-Cabillic R (2003) Assessment of the accuracy of a conventional simulation for radiotherapy of head and skull base tumours. Technol Cancer Res Treat 2:345–351

Grosu AL, Kocher M, Voges J et al. (2000) Radiotherapy of pituitari tumors: In: Petrovitch Z, Brady LW, Apuzzo ML, Bamberg M (eds) Combined modality therapy of central nervous system tumors. Springer, Berlin, pp 167–182

Grosu AL, Feldmann H, Dick S et al. (2002) Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:842–854

Grosu AL, Weber AW, Riedel E et al. (2005) L-(Methyl-11c) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high grade gliomas before radiation therapy. Int J Rad Oncol Biol Phys 63: 64–74

Grüschow K, Klautke G, Fietkau R (2002) Phase I/II clinical trial of concurrent radiochemotherapy in combination with topotecan for the treatment of brain metastases. Eur J Cancer 38:367–374

Habrand JL, Ganry O, Couanet D et al. (1999) The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:255–263

Habrand JL, de Crevoisier R (2001) Radiation therapy in the management of childhood brain tumors. Child Nerv Syst 17:121–133

Hakim R, Zervas NT, Hakim F et al. (1997) Initial characterization of the dosimetry and radiology of a device for administering interstitial stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 40(3):510–516

Hakim R, Alexander E 3rd, Loeffler JS et al. (1998) Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. Neurosurgery 42(3):446–454

Hansen SB, Galsgard H, von Eyben FE, Westergaard-Nielsen V, Wolf-Jensen J (1986) Tamoxifen for brain metastases from breast cancer. Ann Neurol 20:544–545

Harsh GR, Levin VA, Gutin PH et al. (1987) Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery 21:615–621

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al (2005): MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352: 997–1003

Henzel G, Gross MW, Hammer K et al. (2006) Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. Strahlenther Onkol 2006; 182: 382–388

Henzel M, Gross M, Hamm K et al. Stereotactic radiotherapy of cavernous sinus invading meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. J Clin Oncol submitted

Herrlinger U, Felsberg J, Küker W et al. (2002) Gliomatosis cerebri: molecular pathology and clinical course. Ann Neurol 52:390–399

Herrlinger U, Schabet M, Brugger W et al. (2002) German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol 51:247–252

Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D et al. (2010) The significance of radiation therapy for symptomatic vertebral hemangiomas (SVH). Strahlenther Onkol 186: 430–435

Hilden JM, Watterson J, Longee DC et al. (1998) Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: Response to intensive therapy and review of the literature. J Neurooncol 40:265–275

Ho DMT, Hsu CY, Wong TT et al. (2000) Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. Acta Neuropathol 99:482–488

Hochberg FH, Pruitt A (1980) Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology 30:907–911

Höcht S, Wiegel T, Hinkelbein W (1999) Reirradiation for recurrent brain metastases: an overview. In: Wiegel T, Hinkelbein W, Brock M, Hoell T (eds) Frontiers of radiation therapy and oncology, 33. Karger, Basel, pp 327–331

House JW, Brackmann DE (1985) Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg 93:146–147

Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ et al. (1995) Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:467–476

Huh SK, Lee KC, Lee KS et al. (2000) Selection of treatment modalities for cerebral arteriovenous malformations: a retrospective analysis of 348 consecutive cases. J Clin Neurosci 7:429–433

Hussain A, Brown PD, Stafford SL, Pollock BE (2007) Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Feb 1;67(2):521–524

Isaacson SR (2000) Radiation therapy and the management of intramedullary spinal cord tumors. J Neuro-Oncol 47: 231–238

Jääskeläinen J, Servo A, Haltia M et al. (1992) Meningeal hemangiopericytoma. In: Schmidek HH (ed) Meningeomas and their surgical management. WB Saunders, Philadelphia

Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al. (2005) High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. Ann Oncol 16:445–449

Jalali R, Loughrey C, Baumert B et al. (2002) High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location. Clin Oncol (R Coll Radiol) 14(2):103–109

Johannesen TB, Langmark F, Lote K (2003) Cause of death and long-term survival in patients with neuro-epithelial brain tumours: a population-based study. Eur J Cancer 39: 2355–2363

Kapelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ et al. (2001) PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Neurology 56:118–120

Karger CP, Hartmann GH, Peschke P et al. (1997) Dose-response relationship for late functional changes in the rat brain after radiosurgery evaluated by magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:1163–1172

Karim ABB, Maat B, Hatlevoll R et al. (1996) A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma. Int J Rad Oncol Biol Phys 36:636–641

Karim AB, Afra D, Cornu P et al. (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:316–324

Karpinos M, Teh BS, Zeck O et al. (2002) Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(5):1410–1421

Kasenda B, Schorb E, Fritsch K et al. (2012) Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma - a long-term follow-up study. Annals of Oncology 23:2670–2675

Keime-Guilbert F, Chinot O, Taillandier L, et al. (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 356: 1527–1537

Keisch ME, Garcia DM, Shibuya RB (1991) Retrospective long-term follow-up analysis in 21 patients with chordomas of various sites treated at a single institution. J Neurosurg 75:374–377

Kim YS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD (1997) Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma metastatic to the brain. Cancer 80:2075–2083

Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al. (2012) A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(3): 625–631

Kleihues P, Cacenee WK (1998) World Health Organization classification of tumours. Pathology genetics. Tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon

Klekamp J, Samii M (1998) Surgery of spinal nerve sheath tumors with special reference to neurofibromatosis. Neurosurgery 42:279–289

Kocher M, Wilms M, Makoski HB et al. (2004) Alpha/beta ratio for arteriovenous malformations estimated from obliteration rates after fractionated and single-dose irradiation. Radiother Oncol 71:109–114

Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al. (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001.. J Clin Oncol 29:134–141.

Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R (1991) A randomized Phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG 7916). Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:53–58

Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC (1999) Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:427–434

Kortmann RD, Hess CF, Hoffmann E et al. (1995) Is the standardized helmet technique adequate for irradiation of the brain and the cranial meninges? Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:241–244

Kortmann RD, Bogdahn U, Westphal M et al. (2003) Medulloblastome im Erwachsenenalter. Onkologe 9:710–720

Koswig S, Budach V (1999) Remineralization and pain relief in bone metastses after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol 175: 500–508

Kreth FW, Faist M, Rossner R et al. (1997) The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. Radiother Oncol 43:253–260

Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V et al. (1999) The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. Cancer 86:2117–2123

Lacaze E, Kieffer V, Streri A et al. (2003) Neuropsychological outcome in children with optic pathway tumours when first-line treatment is chemotherapy. Br J Cancer 89:2038–2044

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI (1999) Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:795–803

Laperriere NJ, Leung PMK, McKenzie S et al. (1998) Randomized study of brachytherapy in the initital management of patients with malignant astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:1005–1011

Lawrence YR, Li XA, el Naqa I et al. (2010) Radiation Dose-Volume Effects in the Brain. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76(3 Suppl):S20–S27

Leber KA, Berglöff J, Langmann G et al. (1995) Radiation sensitivity of visual and oculomotor pathways. Stereotact Funct Neurosurg 64 (Suppl):233–238

Lee JS, Murphy WK, Glisson BS, Dhingra HM, Holoye PY, Hong WK (1989) Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 7:916–922

Lee JY, Niranjan A, McInerney J et al. (2002) Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg 97(1):65–72

Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R, Lerouge D, Laplanche (2009) A: Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol 10(5):467–74

Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, Wilson CB (1990) Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PVC) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:321–324

Li MH, Holtas S (1991) MR imaging of spinal intramedullary tumors. Acta Radiol 32:505–513

Li MH, Holtas S, Larsson EM (1992) MR imaging of intradural extramedullary tumors. Acta Radiol 33:207–212

Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC (1992) Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. Neurosurgery 31:829–839

Linskey ME, Flickinger JJC, Lunsford LC (1993) Cranial nerve length predicts the risk of delayed facial and trigeminal neuropathies after acoustic tumor stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:227–233

Linstadt DE (2004) Spinal cord tumors. In: Leibel SA, Phillips TL (eds) Textbook of radiation oncology. Saunders, Philadelphia, pp 565–578

Liscak R, Simonova G, Vymazal J et al. (1999) Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. Acta Neurochir 141(5):473–480

Lodin K, Dattoli M, Milcu M (1990) Radiation therapy for adult spinal cord ependymomas: the case for limited volume treatment. Proceedings from the 72nd Annual American Radium Society Meeting

Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE et al. (2003) Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg 98:106–116

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. (2007) WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC

Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE et al. (2002) Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. Neurosurgery 51:44–55

Maier H, Ofner D, Hirrmair A et al. (1992) Classic, atypical, and anaplastic menigeoma: Three histopathological subtypes of clinical relevance. J Neurosurg 77:616–623

Malmström A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermittre B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 916–926

Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. (1997) Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg 86: 4446–455

Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A et al. (1999) Dose optimization and indication of linac radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:931–939

Mayo C, Yorke E, Merchant TE (2010a) Radiation associated Brainstem Injury. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76(3 Suppl):S36–41

Mayo C, Martel MK, Marks LB (2010b) Radiation Dose-Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76(3 Suppl):S28–35

Mazloom A, Wolff JE, Paulino AC. (2010) The impact of radiotherapy field in the treatment of patients with choroid plexus carcinoma. In tJ Radiat Oncol Biol Phys 78(1): 79–85

Medical Research Council Brain Tumour Working Party (2001) Randomized trial ob procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. J Clin Oncol 19:509–518

Meeks SL, Buatti JM, Foote KD et al. (2000) Calculation of cranial nerve complication probability for acoustic neuroma radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:597–602

Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ (2003) Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(5):1390–1396

Mendenhall WM, Friedman WA, Buatti JM et al. (1996) Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas. J Neurosurg 85:1013–1019

Merchant TE, Wang MH, Haida T et al. (1996) Medulloblastoma: Long-term results for patients treated with definitive radiation therapy during the computed tomography era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:29–35

Merchant TE, Gould CJ, Xiong X et al. (2004) Early neuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1194–1207

Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M (2001) Fractionated stereotactically-guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1279–1286

Milker-Zabel S, Zabel A, Huber P, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J (2003) Stereotactic conformal radiotherapy in patients with growth-hormone secreting pituitary adenoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(4):1088–1096

Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J (2006) Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas: long-term experience and review of the literature. Strahlenther Onkol 182: 635–640

Miller PJ, Hassanein RS, Shankar PG (1990) Univariate and multivariate statistical analysis of high-grade gliomas: The relationship of radiation dose and other prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:275–280

Miller RC, Foote RL, Coffey RJ, Sargent DJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Kline RW (1999) Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(2):305–311

Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fischer B (1996) A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastases. Cancer 78:1470–1476

Mira J, Miller T, Crowley J (1990) Chest irradiation (RT) vs. chest RT + chemotherapy +/-prophylactic brain RT in localized non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19(S1):145

Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E 3rd et al. (1998) Initial clinical results of linac-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:573–580

Mohan DS, Suh JH, Phan JL, Kupelian PA, Cohen BH, Barnett GH (1998) Outcome in elderly patients undergoing definitive surgery and radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme at a tertiary care institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42(5):981–987

MRC Brain Tumor Working Party (1990) Prognostic factors for high grade malignant glioma: development of a prognostic index. J Neurooncol 9:47–55

MRC Brain Tumor Working Party (1991) A medical research council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. Br J Cancer 64:769–774

Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE et al. (2001) Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. J Clin Oncol 19:472–479

Munzenrider JE, Liebsch NJ (1999) Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Oncol 175 (Suppl 2):57–63

Nakata H, Yoshimine T, Murasawa A et al. (1995) Early bloodbrain barrier disruption after high-dose single-fraction irradiation in rats. Acta Neurochir Wien 136:82–86

Neriishi K, Nakashima E, Akahoshi M et al. (2012) Radiation close and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors., 1986-2005. Radiology 265: 167–174

Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F et al. (2002) The role of gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(4):992–1000

Nieder C, Nestle U, Walter K, Niewald M, Schnabel K (1998) Dose/effect realationships for brain metastases. J Cancer Res Clin Oncol 124:346–350

NOA-01 Working Group (2003) Neuro-Oncology Working Group 01: Trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involvedfield radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. J Clin Oncol 21:3276–3284

Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H et al. (1994) The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:711–717

Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I et al. (2001) Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american stroke association. Stroke 32:1458–1471

Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G, Gajjar A (2013) Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. Neuro Ocol 15: 97–103

Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE et al. (2001) Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. J Clin Oncol 19:2302–2308

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322:494–500

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 280:1485–1489

Patchell R, Tibbs PA, Regine WF et al. (2003) A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. Proc Am Soc Oncol 22:1

Paulino AC, Cha DT, Barker JL et al. (2004) Patterns of failure in relation to radiotherapy fields in supratentorial primitive neuroectodermal tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1171–1176

Pels H, Schmidt-Wolf IGH, Glasmacher A et al. (2003) Primary Central Nervous System Lymphoma: Results of a Pilot and Phase II Study of Systemic and Intraventricular Chemotherapy With Deferred Radiotherapy. J Clin Oncol 21:4489–4495

Phillips C, Guiney M, Smith J, Hughes P, Narayan K, Quong G (2003) A randomized trial comparing 35 Gy in ten fractions with 60 Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. Radiother Oncol 68(1):23–26

Pikus HJ, Beach ML, Harbaugh RE (1998) Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 88:641–646

Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M (1998) Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. J Clin Oncol 16:3563–3569

Pistolesi S, Boldrini L, Gisfredi S et al. (2004) Angiogenesis in intracranial meningiomas: immunohistochemical and molecular study. Neuropathol Appl Neurobiol 30(2):118–125

Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman C et al. (2003) Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: Long-term outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:996–1003

Pöttgen C, Eberhardt W, Grannass A, Korfee S, Stüben G, Teschler H, Stamatis G, Wagner H, Passlick B, Petersen V, Budach V, Wilhelm H, Wanke I, Hirche H (2007) Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. Clin Oncol. 25(31):4987–4992

Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D et al. (1994) Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for «operable« arteriovenous malformations. Neurosurgery 35:1–7

Pollock BE, Stafford SL, Link MJ (2000) Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. Neurosurg Clin N Am 11(4):659–666

Posner JB (1990) Surgery for metastases to the brain. New Engl J Med 322:544–545

Prados MD, Scott C, Curran WJ Jr, Nelson DF, Leibel S, Kramer S (1999) Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 17:3389–3395

Prasat D, Steiner M, Steiner L (2000) Gamma surgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 92:745–749

Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, Guthrie BL, Young PE, Meleth S, Markert JM (2004) Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery. An evaluation of efficacy and toxicity. Cancer 101:825–833

Rades D, Bajrovic A, Alberti W et al. (2003) Is there a dose effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:178–181

Rades D, Douglas S, Veninga T et al. (2010b) Validation and simplification of a score predicting durvival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. Cancer 116: 3670–3673

Rades D, Dunst J, Schild SE (2008) The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal and compression. Cancer 112: 157–161

Rades D, Heidenreich F, Karstens JH (2002) Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:975–979

Rades D, Huttenlocher S, Dunst J (2010a) A matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy to radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression (MSCC). J Clin Oncol 28: 3597–3604

Rades D, Karstens JH, Alberti W (2002) The role of radiotherapy in the treatment of motor dysfunction due to metastatic spinal cord compression: a comparison of three different fractionation schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:1160–1164

Rades D, Lange M, Veninga T et al. (2009) Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73: 228–234

Rades D, Schild SE, Tatagiba M et al. (2004) Therapy of meningeal melanocytomas. Cancer 100:2442–2447

Rades D, Schild SE (2006) Dose-responses relationship for fractionated irradiation in the treatment of spinal meningeal melanocytomas: a review of the literature. J Neurooncol 77: 311–314

Rades D. Stalpers LJA, Veninga T et al. (2005) Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression in a series of 1304 patients. J Clin Oncol 23: 3366–3375

Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A et al. (2011) Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81: e 861–868

Rajan B, Ashley S, Gorman C et al. (1993) Craniopharyngioma – long-term results following limited surgery and radiotherapy. Radiother Oncol 26:1–10

Regine WC, Mohiuddin M, Kramer S (1993) Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. Radiother Oncol 27:13–21

Reifenberger G, Louis DN (2003) Oligodendroglioma: Toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. J Neuropathol Exp Neurol 62:111–126

Rich TA, Schiller A, Suit HD et al. (1985) Clinical and pathologic review of 48 cases of chordomas Cancer 56:182–187

Ris MD, Packer R, Goldwein J (2001) Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 19:3470–3476

Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 22:1540–1541

Romero J, Cardenes H, La Torre A et al. (1993) Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. Radiother Oncol 29:27–32

Rudoler SB, Corn BW, Shields CL (1997) External beam irradiation for choroid metastases: Identification of factors predisposing to long-term sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:251–256

Russell AH, Pajak TE, Selim H (1991) Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastases: Results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:637–643

Rutz HP, Weber DC, Goitein G et al. (2008) Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at paul scherrer intitute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:220–225

Ryu S, Kim DH, Chang SD (2003) Stereotactic radiosurgery for hemangiomas and ependymomas of the spinal cord. Neurosurg Focus 15: E10

Salazar OM, Castro-Vita H, van Houtte P et al. (1983) Improved survival in cases of intracranial ependymoma after radiation therapy: late report and recommendations. J Neurosurg 59:652–659

Samii M, Tatagiba M (1995) Craniopharyngeoma. In: Kaye AH, Laws ER Jr (eds) Brain tumors. Churchill Livingstone Inc., New York, pp 873–894

Samii M, Matthies C (1997) Management of 1000 vestibula: schwannomas (acoustic neuromas): Surgical management and results with an emphasis on complication and how to avoid them. Neurosurg 40:11–23

Sanford RA (1994) Craniopharyngioma: Results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. Pediatr Neurosurg 21 (Suppl 1):39–43

Schlechte JA (2003) Prolactinoma. N Engl J Med 349:2035–2041
Schlegel W, Mahr A (2001) 3D-conformal radiation therapy – multimedia introduction to methods and technology. CD-ROM. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK et al. (2002) Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(4):1114–1120
Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C et al. (2003) Carbon ion radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base. Strahlenther Onkol 179: 598–605
Seegenschmiedt MH, Sauer R (1993) Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. Strahlenther Onkol 83: 83–95
Selker RG, Shapiro WR, Burger P et al. (2002) The brain tumor cooperative group NIH trial 87-01 A randomized comparison of surgery, external radioherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurgery 51:343–357
Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM (1999) Linac radiosurgery for benign meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(2):321–327
Shaw EG, Evans RG, Scheithauer B et al. (1987) Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1457–1462
Shaw E, Scott C, Souhami L et al. (1996) Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 90-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34:647–654
Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW et al. (1989) Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. J Neurosurg 70:853–861
Shaw E, Scott C, Souhami L et al. (2000) Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. Int Radiat Oncol Biol Phys 47:291–298
Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. (2002) Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 20:2267–2276
Sheline GF, Wara WM, Smith V (1980) Therapeutic irradiation and brain injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:1215–1288
Shirato H, Takamura A, Tomita M et al. (1997) Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:385–391
Sklar CA, Constine LS (1995) Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:1113–1121
Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. (2002) A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:519–526
Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. (2013). A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. J Clin Oncol. 2013; 31(1):65–72
Souhami L, Seiferheld W, Brachman D et al. (2004) Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocoll. Int J Rad Oncol Biol Phys 60:853–860
Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M (2010). Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(3):655–61
Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, Bender GP (2013) A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment J Neurosurg 109 Suppl:87–89
Spetzler RF, Martin NA (1986) A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65:476–483
Spiegelmann R, Lidar Z, Gofman J et al. (2001) Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 94:7–13
Spiegelmann R, Nissim O, Menhel J, Alezra D, Pfeffer MR (2002) Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. Neurosurgery 51(6): 1373–1380
Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Leavitt JA (2001) Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery 49(5):1029–1037
Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 7: 392–401
Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352:987–996
Swennen MHJ, Bromberg JEC, Witkamp TD et al. (2004) Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low-grade glioma. J Neurooncol 66:333–339
Stenning SP (1990) Prognostic factors for high-grade malignant glioma: Development of a prognostic index. A report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. J Neurooncol 9:47–55
Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S et al. (1999) Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: Relationship between irradiated-dose area and severity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:599–605
Thiel E, Korfel A, Martus P et al. (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncology 11 :1036–1047
Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J et al. (2000) Combined postoperative irradiaton and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:287–295
Timmermann, B, Kortmann, RD, Kühl, J, Rutkowski, S. et al. (2005) Roleof radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under 3 years of age: Results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK87 and 92. Radiother. Oncol 77: 278–285
Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD et al. (1993) Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:215–221
Tomita T, McLone D (1993) Radical resection of childhood craniopharyngiomas. Pediatr Neurosurg 19:6–14
Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T et al. (1996) Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. Radiother Oncol 41:45–53

Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW (1983) Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. Cancer 52:2349–2354

Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, Barkley HT Jr, Booser DJ, Chiuten DF, Dhingra HM, Murphy WK, Dixon CL, Farha P, et al. (1984) Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. J Neurooncol 2(3):253–259

Ushio Y, Arito N, Hayakawa T et al. (1991) Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. Neurosurgery 28:201–209

Utsuki S, Oka H, Tanaka S et al. (2003) Importance of reexamination for medulloblastoma and atypical teratoid/rhabdoid tumor. Acta Neurochir 145:663–666

Valavanis A, Yasargil MG (1998) The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. Adv Tech Stand Neurosurg 24:131–214

van der Kogel AJ (1991) Central nervous system radiation injury in small animal models. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds) Radiation injury to the nervous system. Raven, New York, pp 91–112

Van Havenbergh T, Carvalho G, Tatagiba M, Plets C, Samii M (2003) Natural history of petroclival meningiomas. Neurosurgery 52(1):55–62

Van Veelen-Vincent MLC, Pierre-Kahn A, Kalifa C et al. (2002) Ependymoma in childhood: prognostic factors, extent of surgery and adjuvant therapy. J Neurosurg 97:827–835

Verhey LJ, Smith V, Serago CF (1998) Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:497–505

Villa S, Vinolas N, Verger E et al. (1998) Efficacy of radiotherapy for malignant gliomas in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42(5):977–980

Villavicencio AT, Black PM, Shrieve DC et al. (2001) Linac radiosurgery for skull base meningiomas. Acta Neurochir 143(11):1141–1152

Vladyka V et al. (2000) Radiosurgical treatment of hypophyseal adenomas with the gamma knife: results in a group of 163 patients during a 5-year period. Cas Lek Cesk 139:757–766

Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P et al. (2004) Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. Ophthalmology 111:1557–1562

Walker MD, Strike TA, Sheline GE (1979) An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:1725–1731

Walker MD, Green SB, Byar DP et al. (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 303:1323–1329

Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL (2003) Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. Oncologist 8:278–292

Wen BC, Hussey DH, Hitchon PW et al. (1991) The role of radiation therapy in the management of ependymomas of the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:781–786

Wenz F, Steinvorth S, Lohr F et al. (1999) Acute central nervous system (cns) toxicity of total body irradiation (tbi) measured using neuropsychological testing of attention functions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:891–894

Westphal M, Hilt D, Bortey E et al. (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. Neuro-oncol 5:6–15

Whittle IR, Basu N, Grant R, Walker M, Gregor A (2002) Management of patients aged 60 years with malignant glioma: good clinical status and radiotherapy determine outcome. Br J Neurosurg 16(4):343–347

Wick W, Hartmann C, Engel C. et al. (2009) NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 27: 5874–5880

Wick W, Platten M, Meisner C, et al. (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrozytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 707–715

Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM et al. (2002) External beam radiotherapy of choroidal metastases – final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). Radiother Oncol 64:13–18

Wiestler OD, Wolf HK (1995) Die revidierte WHO-Klassifikation und neue Entwicklungen in der Diagnostik zentralnervöser Tumoren. Pathologe 16:17–24

Williams JA (2002) Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(2): 500–504

Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM et al. (2003) Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. J Clin Oncol 21:3079–3083

Wolff JE, Sajedi M, Brant R et al. (2002) Choroid plexus tumours. Br J Cancer 87:1086–1091

Wong CC, Hao Y (1997) Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:171–179

Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. (1999) Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. J Clin Oncol 17:2572–2578

Woo E, Lam K, Yu YI et al. (1987) Cerebral radionecrosis: is surgery necessary? J Neurol Neurosurg Psych 50:1407–1414

Yen CP, Sheehan J, Patterson G, Steiner L (2006) Gamma knife surgery for metastatic brainstem tumors. J Neurosurg 105(2):213–219

Yung WKA, Albright RE, Olson J et al. (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 83:588–593

Zabel A, Milker-Zabel S, Thilmann C, Zuna I, Rhein B, Wannenmacher M, Debus J (2002 a) Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors. Lung Cancer 37:87–94

Zabel A, Thilmann C, Milker-Zabel S et al. (2002 b) The role of stereotactically guided conformal radiotherapy for local tumor control of esthesioneuroblastoma. Strahlenther Onkol 178:187–191

Zhang N, Pan L, Wang EM et al. (2000) Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenoma. J Neurosurg 93 (Suppl 3):6–9

Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M (1995) External radiotherapy of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:307–314

Kopf-Hals-Tumoren

D. Thönnessen, H. Hof, R. Krempien, M. W. Münter, M. Bischof, K. K. Herfarth, D. Schulz-Ertner, K. Fleckenstein

17.1 Nasopharynxkarzinom – 434
17.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren – 434
17.1.2 Histologie – 434
17.1.3 Metastasierung – 434
17.1.4 TNM-Klassifikation – 434
17.1.5 Regionales Ausbreitungsmuster – 435
17.1.6 Klinik – 435
17.1.7 Diagnostik und Staging – 435
17.1.8 Therapie – 435
17.1.9 Ergebnisse – 437
17.1.10 Nachsorge – 438

17.2 Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen – 438
17.2.1 Epidemiologie – 438
17.2.2 Histologie – 438
17.2.3 Ätiologie – 438
17.2.4 Wachstum – 439
17.2.5 Klinik – 439
17.2.6 Diagnostik – 439
17.2.7 Klassifikation – 439
17.2.8 Therapie und Ergebnisse – 440
17.2.9 Nebenwirkungen – 442

17.3 Mundhöhle – 443
17.3.1 Epidemiologie und Ätiologie – 443
17.3.2 Krankheitsausbreitung – 443
17.3.3 Histologie – 444
17.3.4 Diagnostik – 445
17.3.5 Staging – 445
17.3.6 Therapie – 445
17.3.7 Mundpflege vor und nach der Bestrahlung – 448
17.3.8 Lippe – 448
17.3.9 Mundboden – 452
17.3.10 Vordere zwei Drittel der Zunge – 457
17.3.11 Wange – 460

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_17, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

17.3.12 Alveolarkamm und Gingiva – 463
17.3.13 Trigonum retromolare – 465
17.3.14 Harter Gaumen – 467

17.4 Oropharynxkarzinom – 467
17.4.1 Allgemeines – 467
17.4.2 Pathologie – 469
17.4.3 Staging – 469
17.4.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 469
17.4.5 Bestrahlungstechnik – 472
17.4.6 Ergebnisse – 473
17.4.7 Nebenwirkungen – 474
17.4.8 Nachsorge bzw. Salvage – 474
17.4.9 Aktuelle Trends – 475

17.5 Larynx- und Hypopharynxkarzinome – 476
17.5.1 Allgemeines, Epidemiologie, Risikofaktoren und Genetik – 476
17.5.2 Primärtumorregion und lymphatischer Abfluss – 476
17.5.3 Pathologie und Diagnostik – 477
17.5.4 Staging – 477
17.5.5 Therapieprinzipien – 477

17.6 Tumoren der Speicheldrüsen – 484
17.6.1 Inzidenz und Pathogenese – 484
17.6.2 Anatomie – 485
17.6.3 Klinisches Erscheinungsbild – 485
17.6.4 Histologie – 486
17.6.5 Grading und Staging – 487
17.6.6 Prognostische Faktoren – 487
17.6.7 Therapierichtlinien bei Operation – 488
17.6.8 Therapierichtlinien bei Radiotherapie – 489
17.6.9 Therapierichtlinien bei Chemotherapie – 495
17.6.10 Therapie von Lokalrezidiven – 495
17.6.11 Metastasierte Tumoren – 495
17.6.12 Nachsorge – 496

17.7 CUP-Syndrom – 496
17.7.1 Allgemeines, Epidemiologie – 496
17.7.2 Pathologie und Diagnostik – 496
17.7.3 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 497
17.7.4 Bestrahlungstechnik – 499
17.7.5 Ergebnisse – 499
17.7.6 Nachsorge – 500

17.8 Schilddrüsenkarzinom – 500
17.8.1 Allgemeines, Epidemiologie, Risikofaktoren und Genetik – 500
17.8.2 Pathologie und Diagnostik – 501
17.8.3 Staging – 501
17.8.4 Therapieprinzipien – 501
17.8.5 Therapie lokoregionäres Rezidiv und Metastasen – 505
17.8.6 Andere Schilddrüsenmalignome – 506
17.8.7 Ergebnisse – 506
17.8.8 Nachsorge – 506
17.8.9 Aktuelle Trends – 506

Literatur – 507

Überblick

Kopf-Hals-Tumoren machen bei Männern etwa 5 % und bei Frauen etwa 1–2 % aller malignen Erkrankungen aus. Weltweit findet man in Asien mit Abstand die höchste Inzidenz. Zu den Risikofaktoren zählen Alkohol, Tabak, diätetische Faktoren, mangelnde Mundhygiene und, besonders in Asien, die Epstein-Barr-Virus-Infektion. Häufig stammen die Patienten aus einem niedrigen sozioökonomischen Milieu und zeigen weitere invasive oder präinvasive Malignome im Bereich des Aerodigestivtraktes; dies wird als Feldkanzerisierung bezeichnet. Die Prognose von Kopf-Hals-Tumoren wird maßgeblich durch die lokoregionale Ausbreitung, sowie durch das Alter und das Vorliegen weiterer Begleiterkrankungen bestimmt.In der Therapie ist eine enge Zusammenarbeit der behandelnden Ärzte der operativen, internistischen und strahlentherapeutischen Abteilungen notwendig. Die Strahlentherapie kommt sowohl in der primären, als auch in der adjuvanten sowie in der palliativen Situation zur Anwendung. Je nach spezifischem Krankheitsbild werden alleinige Strahlentherapien oder zunehmend Radiochemotherapien neuerdings auch mit spezifischen Antikörpern durchgeführt. Generell zählen Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich zu den am stärksten mit Toxizität belasteten Therapieformen in der Radioonkologie. Da die lokale Kontrolle aber eine ganz wesentliche Rolle für das Überleben spielt und die lokale Toxizität die Lebensqualität der Patienten stark beeinflusst, muss ein entsprechender technischer Aufwand zum Einsatz kommen, um die therapeutische Breite zu optimieren. Durch die Verwendung von unterschiedlichen Bestrahlungsmasken können tumorizide Bestrahlungsdosen unter maximaler Protektion der angrenzenden gesunden Organe, wie z. B. der Speicheldrüsen, appliziert werden. Nach Einführung der 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung und aktuell durch Etablierung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ist eine weitere Optimierung des Verhältnisses von Wirkung und akuter sowie chronischer Nebenwirkung möglich.

17.1 Nasopharynxkarzinom

D. Thönnessen

17.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Der Altersgipfel beim Nasopharynxkarzinom (NPC) liegt im 6. Lebensjahrzehnt. Die geschlechtsspezifische Verteilung beträgt 2,2 : 1 (Männer : Frauen). Die Inzidenz liegt bei 0,5 pro 100 000.

In Südchina und Nordafrika liegt die Inzidenz deutlich höher aufgrund genetischer Prädisposition, bestimmter Umweltfaktoren und Unterschieden in den Ernährungsgewohnheiten. Rauchen und Alkoholkonsum sind weitere Risikofaktoren.

Patienten mit NPC weisen im Vergleich zu anderen Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich einen erhöhten Titer an Epstein-Barr-Virus im Serum auf.

17.1.2 Histologie

Die Mehrheit der NPC sind Plattenepithelkarzinome. Es werden drei Subtypen unterschieden:

- das verhornende Plattenepithelkarzinom (WHO-Typ 1),
- das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom (WHO-Typ 2) und
- das undifferenzierte Karzinom (WHO-Typ 3).

Letzteres ist charakteristischerweise assoziiert mit lymphoiden Infiltraten und wird deswegen auch als Lymphoepitheliom (Schmincke-Regaud-Tumor) bezeichnet.

Seltener sind Adenokarzinome und juvenile Angiofibrome. Lymphome, Melanome, Plasmozytome, sowie Angiosarkome machen einen Bruchteil der NPC aus.

17.1.3 Metastasierung

Wegen der ausgeprägten lymphatischen Versorgung dieser Region wird oft ein frühzeitiger Lymphknotenbefall nachgewiesen.

Häufig befallene Lymphknotenstationen sind die jugulodigastrischen Lymphknoten in 82 % der Fälle. Metastasen in den retroaurikulären Lymphknoten werden bei 36 % der Patienten diagnostiziert. Posteriorzervikale Lymphknotenmetastasen finden sich in 30 % der Fälle und pathologische nuchale Lymphknoten bei 26 % der Patienten. Supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen liegen bei 16 % der Patienten vor. Metastasen im Bereich des Rouvier'schen Lymphknotens (retropharyngeal auf Höhe HWK 1 gelegen) sind ebenfalls häufig vorhanden.

Bei Diagnosestellung werden bei 60–85 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen diagnostiziert; 40–50 % treten bilateral auf. Fernmetastasen liegen bei etwa 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor.

17.1.4 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist in den ◘ Tab. 17.1, ◘ Tab. 17.2 und ◘ Tab. 17.3 aufgeführt.

Tab. 17.1 T-Klassifikation

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf den Nasopharynx begrenzt
T2	Tumor breitet sich auf die Weichteile des Oropharynx bzw. der Nasenhöhle aus
T2 a	Ohne parapharyngeale Ausbreitung
T2 b	Mit parapharyngealer Ausbreitung
T3	Tumor infiltriert knöcherne Strukturen bzw. Nasennebenhöhlen
T4	Tumor mit intrakranieller Ausbreitung bzw. Infiltration von Hirnnerven, Fossa infratemporalis, Hypopharynx oder Orbita

Tab. 17.2 N-Klassifikation

Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Nachweis von regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Unilaterale Lymphknotenmetastasen, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oberhalb der Supraklavikularregion
N2	Bilaterale Lymphknotenmetastasen, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oberhalb der Supraklavikularregion
N3 a	Lymphknotenmetastasen mehr als 6 cm im größten Durchmesser
N3 b	Lymphknotenmetastasen in der Supraklavikularregion

17.1.5 Regionales Ausbreitungsmuster

Der Nasopharynx erstreckt sich vom Boden der Keilbeinhöhle bis zum weichen Gaumen. Die dorsale Begrenzung ist die Nasopharynxhinterwand. Die Seitenwände schließen die Rosenmüller-Gruben ein. Die ventrale Begrenzung des Nasopharynx bilden die Choanen als Eingang zur Nasenhaupthöhle.

Die Tumoren des Nasopharynx entstehen häufig an der lateralen Wand und in der Rosenmüller-Grube. Die NPC breiten sich frühzeitig submukös aus und metastasieren bereits im frühen Krankheitsstadium lymphogen. Aufgrund dieser lymphogenen Metastasierung treten zervikale Lymphknotenmetastasen in bis zu 50 % der Erkrankungsfälle bilateral auf. Lymphknoten der folgenden Hals-Level sind beim NPC häufig befallen: Level II, III, IV, V und retropharyngeale Lymphknoten (Grégoire et al. 2000).

17.1.6 Klinik

Uncharakteristische Beschwerden sind Kopfschmerzen, Ohrenschmerzen, Schwerhörigkeit und Hirnnervenausfälle. Auch behinderte Nasenatmung und nasale Blutungen können auftreten.

17.1.7 Diagnostik und Staging

Eine Probeexzision zur Histologiesicherung ist immer durchzuführen. Diese kann negativ sein wegen des häufig vorliegenden submukösen Wachstums. Eine Computertomographie und eine Magnetresonanztomographie sind unabdingbar für die Entscheidung über die durchzuführende Therapie.

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht eine Unterscheidung und Abgrenzung der Raumforderung von den angrenzenden Weichgewebsanteilen (Hirnnerven, Sinus cavernosus) und dient auf diese Weise dem exakten Staging.

Routinemäßig wird heute eine Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile angefertigt. Zur Komplettierung des Stagings dient eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane zum Ausschluss pulmonaler Metastasen. Eine Verbreiterung des oberen Mediastinums kann auf dort lokalisierte Lymphknotenmetastasen hindeuten. Eine Skelettszintigraphie sowie eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens sind zum Ausschluss einer ossären Beteiligung und von Lebermetastasen und intraabdominellen Tumorabsiedlungen durchzuführen.

17.1.8 Therapie

Eine alleinige Resektion als Therapie ist beim NPC aufgrund der schwierigen anatomischen Verhältnisse oft nicht ausreichend und technisch nicht durchführbar. So kommt der Strahlentherapie eine wesentliche Rolle in der Behandlung des NPC zu.

Hierfür ist eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung erforderlich; dies konnten Cellai et al.(1990) in einer Studie anhand eines signifikant besseren Therapieerfolges für Patienten belegen, die nach einer CT-gestützten Bestrahlungsplanung therapiert wurden.

Tipp

Zur Bestrahlungsplanung und während der Therapie ist eine genau reproduzierbare, akkurate Lagerung des Kopfes zu gewährleisten. Dies wird mittels einer Bestrahlungsmaske sichergestellt.

Tab. 17.3 Stadieneinteilung

Stadium			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II a	T2 a	N0	M0
II b	T1	N1	M0
	T2 a	N1	M0
	T2 b	N0, N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2 a, b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IV a	T4	N0, N1, N2	M0
IV b	Jedes T	N3	M0
IV c	Jedes T	Jedes N	M1

Unabdingbar ist eine CT-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung aufgrund derer der eigentliche Tumor, Lymphknotenmetastasen, sowie die angrenzenden Lymphknotenregionen im Risiko genau definiert und im Zielvolumen mit der entsprechenden Dosis versorgt werden können.

Eine optimale Schonung der Risikoorgane, insbesondere des Rückenmarks, der basalen Hirnnerven, des Hirnstammes, sowie der medialen Anteile des Temporallappens, der Speicheldrüsen und des Kiefergelenks, der Orbita und der Augenlinsen, kann so gewährleistet werden.

Chemotherapie

Die alleinige Chemotherapie in der Behandlung des NPC, oder als **neoadjuvante** Chemotherapie vor der eigentlichen Bestrahlung, ist vom Erfolg in Hinblick auf lokale Kontrolle und Überleben der simultanen Radiochemotherapie unterlegen (Mould et al. 2002; Chan et al. 1998; Ma et al. 2001; Rossi et al. 1988; Marcial et al. 1990; Chua et al. 1998).

Die **adjuvante** Chemotherapie nach Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem NPC ist bezüglich des Gesamtüberlebens oder des rezidivfreien Überlebens nicht von Vorteil (Chi et al. 2002).

Die neoadjuvante und die adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit NPC dienen in erster Linie dem Ziel, die Inzidenz von Mikrometastasen und die daraus resultierenden Komplikationen zu reduzieren. Es gibt zu dieser Thematik mehrere Studien (Chan et al. 1995; Chi et al. 2002; Rossi et al. 1998). Die in diesen Studien vorgestellten Studienkonzepte sind einerseits sehr unterschiedlich, jedoch zeichnet sich insgesamt ab, dass eine neoadjuvante Chemotherapie in großen randomisierten Studien trotz initial guter Ansprechraten keinen therapeutischen Benefit erbracht hat. Das krankheitsfreie Überleben zeigte eine tendenzielle Verbesserung, während das Gesamtüberleben unverändert blieb (Beckmann et al. 2003).

Die Toxizität der Chemotherapie schlug sich in den für die einzelnen Substanzklassen spezifischen Nebenwirkungsmustern nieder; hier sind gastrointestinale, nephrotoxische, pulmonale und hämatotoxische Nebenwirkungen zu nennen.

Das Ausmaß der vornehmlich im Schleimhautbereich lokalisierten Toxizität der Strahlentherapie wurde durch die neoadjuvante Chemotherapie nicht verstärkt.

Dosierung der Strahlentherapie

Zur lokalen Kontrolle werden Dosen für T1- und T2-Tumoren von bis zu 66 Gy angegeben. Für T3- und T4-Tumoren sind Bestrahlungsdosen von 70–75 Gy notwendig. Die Einzeldosis liegt bei 1,8–2 Gy pro Tag.

Für den makroskopisch nichtbetroffenen Lymphabfluss und nach lymphknoten-negativer Neck-Dissektion wird eine Dosis von 50 Gy empfohlen; bei postoperativer lymphknoten-positiver Neck-Dissektion 60 Gy. Bei klinischer N+-Situation sind bei primärer Strahlentherapie 66–72 Gy zu applizieren.

Bei Durchführung einer simulatorgestützten Strahlentherapie sind je nach Tumorausbreitung folgende anatomischen »landmarks« zu beachten:

T1- und T2-Tumoren	
Obere Feldgrenze	Dach der Keilbeinhöhle (Nasopharynxdach plus 2 cm)
Vordere Feldgrenze	Hintere Siebbeinzellen; dorsale Anteile des Sinus maxillaris und der Nasenhaupthöhle
Hintere Feldgrenze	Klivus; Lymphabfluss retroaurikulär und nuchal
Untere Feldgrenze	Sternoklavikulargelenk

Myelontoleranz 40–46 Gy; Chiasma-opticum- und Sehnervtoleranz 50–54 Gy

T3- und T4-Tumoren	
Obere Feldgrenze	S. oben und Einschluss der Schädelbasis
Vordere Feldgrenze	S. oben und erweiterter Sicherheitssaum im Bereich von Sinus maxillaris, Siebbeinzellen und Nasenhaupthöhle
Hintere Feldgrenze	S. oben
Untere Feldgrenze	S. oben

Durch die Anwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) besteht nun die Möglichkeit der Dosiseskalation im Tumorbereich und einer besseren Schonung der angrenzenden Risikoorgane (Wolden et al. 2001; Münter et al. 2002).

Nach CT-gestützt geplanter Strahlentherapie ist eine Boost-Bestrahlung auch in IMRT-Technik zur Dosiseskalation im Bereich der Primärtumorregion möglich (Sultanem et al. 1993).

Eine weitere Möglichkeit der Dosiseskalation besteht in der stereotaktischen Strahlentherapie, bei der eine möglichst exakte Applikation der Strahlendosis nach Anfertigung einer harten Maske oder nach Fixierung des Kopfes des Patienten in einem Stereotaxierahmen ermöglicht wird.

Als weitere Möglichkeit zur lokalen Dosiserhöhung ist die Brachytherapie zu nennen. Diese kann intrakavitär oder interstitiell durchgeführt werden. So kann eine optimale Schonung der Umgebungsstrukturen gewährleistet werden (Chang et al. 1998; Wang 1991).

Die drei zuletzt genannten Therapiemethoden ermöglichen u. U. eine Zweitbestrahlung im Rezidivfall.

Radiochemotherapie (RCT)

Ein weiterer Therapieansatz ist die kombinierte Radiochemotherapie. Diese ist insbesondere bei undifferenzierten Karzinomen, großen Primärtumoren, oder N2-, bzw. N3-Status durchzuführen.

Durch die Reduktion von Fernmetastasen und eine höhere lokale Tumorkontrolle nach RCT wurde eine Verbesserung des Überlebens im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erreicht. Die simultane RCT ist daher als die bevorzugte primäre Therapie des NPC anzusehen (Fuchs et al. 2003; Beckmann et al. 2003; Stuschke et al. 1994).

Die wesentliche Studie mit simultaner Radiochemotherapie aus dem Jahr 1998 ist die Intergroup-0099-Studie. Sie setzte sich folgendermaßen zusammen:

Patienten mit NPC im Stadium III und IV wurden randomisiert zwischen alleiniger Strahlentherapie mit 70 Gy und Radiochemotherapie mit 70 Gy plus Cisplatin (100 mg pro m^2, Tag 1, 22, 43) während Radiotherapie sowie Cisplatin 80 mg pro m^2 an Tag 71, 99, 127 und 5-FU (1000 mg pro m2 pro Tag an Tag 71–74, 99–102, 127–130 (d. h. nach Abschluss der Radiotherapie). Das krankheitsfreie 3-Jahresüberleben lag bei 24 % im Arm mit alleiniger Strahlentherapie vs. 69 % für Patienten nach Radiochemotherapie. Das 3-Jahresüberleben lag entsprechend bei 47 % vs. 78 % (Al-Saraff 1998).

Als Konsequenz ergibt sich folgende Empfehlung:

Tipp

Im Wesentlichen erscheint eine Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Radiotherapie überlegen. Die Radiochemotherapie sollte dabei simultan durchgeführt werden.

Durch simultane Radiochemotherapie kann auf sehr effektive Weise nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch das Gesamtüberleben der Patienten mit NPC verbessert werden (Langendijk et al. 2004).

Nebenwirkungen und Komplikationen der Radiochemotherapie

Hier können akute und chronische sowie lokale und systemische Nebenwirkungen der Therapie unterschieden werden.

Akute, sich vornehmlich im Bereich der Schleimhäute abspielende Nebenwirkungen sind z. B. Mukositis, Schleimhautulzerationen und Pilzinfektionen.

Chronisch kann es zu dauernder Xerostomie kommen. Auch eine Reduktion des Gehörs ist möglich. Letztere kann jedoch auch auf die cisplatinhaltige Chemotherapie zurückzuführen sein. In diesem Rahmen sind auch die Reduktion der Nierenfunktion und toxische Schädigungen des Knochenmarks durch Cisplatin zu nennen (Mould et al. 2002).

Dysphagie als Spätnebenwirkung kann ihre Ursache einerseits in der vorhandenen Xerostomie, in einem Rezidivgeschehen, oder in einer nervalen Störung der Schluckmotorik haben (Hughes et al. 2000).

Mit der Untersuchung einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten nach Bestrahlung eines NPC haben sich zwei Studien aus den Jahren 1989 und 2000 beschäftigt (Lee et al. 1989; Cheung et al. 2000). Der Teil der Patienten, der ein Jahr nach der Therapie eine in der Magnetresonanztomographie aufgefallene Temporallappennekrose aufwies, zeichnete sich durch signifikant schlechtere neuropsychologische Testergebnisse aus.

Als durch Strahlentherapie des NPC induzierte Zweittumoren werden in der Literatur genannt (Daoud et al. 2000; King et al. 2000):

- das Glioblastom,
- Sarkome und
- Zungenkarzinome.

17.1.9 Ergebnisse

Das Therapieergebnis beim NPC ist abhängig vom Tumorstadium und vom histologischen Subtyp. Als relevant einzustufen ist das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung. Die Fernmetastasierungsrate

liegt im Durchschnitt bei 30 %, steigt aber mit vorliegendem Lymphknotenbefall.

Die lokale Kontrolle bei alleiniger Strahlentherapie von T1- und T2-Tumoren liegt bei 85–100 % (Wang 1991; Perez et al. 1992).

Bei T3- und T4-Tumoren wird eine lokale Kontrolle von 40–67 % erreicht (Perez et al. 1992; Geara et al. 1997).

Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit T1- und T2-Tumoren liegt bei 55–60 %. Bei T3- und T4-Tumoren reduziert sich dies auf 35–45 % (Perez et al. 1992).

Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren beträgt insgesamt 34 % (Geara et al. 1997; Sanguineti et al. 1997).

Das Zehnjahresüberleben liegt nach Perez et al. in den Stadien T1–2 bei 40 %, im Stadium T3 bei 30 % und bei T4-Tumoren bei 10 % (Perez et al. 1992).

Ein Vorteil für eine simultane Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie konnte nachgewiesen werden (Al-Sarraf et al. 1998). Sowohl das krankheitsfreie als auch das Gesamtüberleben konnte signifikant verbessert werden. Eine Steigerung des krankheitsfreien Überlebens von 26 % vs. 66 % bei Applikation von Strahlentherapie und simultaner Radiochemotherapie wurde erreicht. Das Gesamtüberleben lag entsprechend bei 46 % vs. 76 %.

Rezidive treten meist innerhalb der ersten 18 Monate nach Therapie auf.

17.1.10 Nachsorge

Nach Abschluss der Therapie des NPC sind regelmäßige, bildgebende (Sonografie, CT, MRT) und endoskopische Kontrollen in vierteljährlichen Abständen in den ersten beiden Jahren erforderlich. So kann der Krankheitsverlauf dokumentiert und im Rezidivfall frühzeitig ein weiteres Therapiekonzept ausgearbeitet werden. Nach zwei Jahren kann das Zeitintervall der Nachsorge auf größere Zeitabstände erweitert werden.

17.2 Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen

H. Hof

17.2.1 Epidemiologie

Der Anteil von Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen an allen Tumorerkrankungen ist mit 0,2 % eher gering. Der Altersgipfel liegt bei 50 bis 60 Jahren, lediglich das Ästhesioneuroblastom zeigt zwei Altersgipfel bei 10 bis 20 Jahren und 50 bis 60 Jahren (Elkon et al. 1979). Die Inzidenz ist bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen (Lewis et al. 1972). Am häufigsten betroffen sind

- die Kieferhöhlen (50 %),
- das Siebbein (25 %),
- die innere Nase (24 %) sowie
- die Stirn- und Keilbeinhöhle (1 %).

Bei den Nasennebenhöhlentumoren unterscheidet man verschiedene Etagen.

- Die untere Etage besteht dabei aus Kieferhöhlenboden, Processus alveolaris und Gaumendach,
- die mittlere Etage umfasst Kieferhöhle und laterale Nasenwand und
- die obere Etage umfasst Sinus frontalis, sphenoidalis und ethmoidalis sowie obere Nasenmuschel.

Eine Unterteilung in Supra- und Infrastruktur erfolgt durch die sog. Öhngren-Linie, eine gedachte Verbindungslinie zwischen innerem Augenwinkel und Kieferwinkel, die eine prognostische Rolle spielt.

17.2.2 Histologie

Histologisch handelt es sich in 80 % um epitheliale Tumoren, am häufigsten vertreten sind die Plattenepithelkarzinome gefolgt von Adenokarzinomen, lymphoepithelialen Tumoren und Basaliomen.

Die übrigen 20 % der Tumoren sind mesenchymaler Herkunft. Am häufigsten finden sich hier Non-Hodgkin-Lymphome. Das invertierte Papillom, obwohl selbst histologisch gutartig, ist in etwa 10–15 % der Fälle mit einem Plattenepithelkarzinom vergesellschaftet. Melanome treten insbesondere in der Nasenhöhle auf, mit einem Anteil von 10–15 % der Tumoren in diesem Bereich. Eine besondere Untergruppe, auch in Bezug auf Therapie und Klassifizierung, stellen die Ästhesioneuroblastome dar. Diese haben ihren Ursprung im Olfaktoriusepithel und ähneln histologisch dem Neuroblastom. Immunhistochemisch zeichnen sie sich durch den Nachweis des S-100-Proteins und der neurospezifischen Enolase aus. Eine nur untergeordnete Rolle spielen seltene Tumoren wie z. B. Sarkome.

17.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie ist weitestgehend unklar. Ein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und chronischen Entzündungen ist bisher nicht bewiesen. Bei den Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen ist eine Holzstaubbelastung als Risikofaktor bekannt, des Weiteren wird die Exposition

mit Nickel und Chromaten als Risikofaktor angeführt (Klintenberg et al. 1984).

17.2.4 Wachstum

Vorherrschend ist ein lokal invasives Wachstum. Meist werden die Tumoren erst in fortgeschrittenen Stadien mit bereits erfolgter ausgedehnter lokaler Ausbreitung diagnostiziert.

Aus der unteren Etage erfolgt die Ausbreitung insbesondere in die Nasenhaupthöhle und den Gaumen, von der mittleren in Wange und Fossa pterygopalatina. Im weiteren Verlauf ist ein Einbruch durch die Schädelbasis in die mittlere Schädelgrube möglich. Die Tumoren der oberen Etage zeigen hauptsächlich einen Einbruch durch die Lamina papyracea in die Orbita. Durch fortschreitende Tumoren des Sinus ethmoidalis kann es zu einem Einbruch in die vordere Schädelgrube über die Lamina cribrosa kommen, ausgehend vom Sinus sphenoidalis häufig in den Nasopharynx. Bei Tumorsitz in der Nasenhöhle erfolgt das Wachstum häufig mit Destruktion des Septums und der knöchernen Nasenwurzel mit Hautinfiltration.

Ein Befall der regionären Lymphknoten erfolgt erst in relativ fortgeschrittenen Stadien, wenn der Tumor Gebiete mit ausreichend vielen Lymphkapillaren erreicht hat. Bei dorsalen Tumoren sind insbesondere die retropharyngealen Lymphknotenstationen befallen, bei den ventralen Tumoren die submandibulären und zervikalen Lymphknoten.

Cave
Eine Ausnahme stellen die Tumoren des Nasenvestibulums dar.

Hier erfolgt bereits frühzeitig eine lymphogene Ausbreitung in die ipsilateralen submandibulären und submentalen Lymphknoten (Strasnick et al. 1990; Patel et al. 1992).

17.2.5 Klinik

Das Ausmaß und die Art der klinischen Beschwerden hängen stark von der Tumorlokalisation ab.

Tumoren des Nasenvestibulums stellen sich zumeist als knotige Indurationen der Schleimhaut dar, teilweise mit Verkrustungen und Ulzerationen. Diese können sehr schmerzempfindlich sein.

Cave
Häufig erfolgt die Diagnose der Nasenhöhlentumoren erst spät, da die Symptomatik ähnlich der benigner Nasenpolypen ist.

Dies sind insbesondere unilaterale Obstruktion mit Nasenatmungsbehinderung und Verlust des Riechvermögens. Durch die Verlegung des Ductus nasolacrimalis tritt Tränenträufeln (Epiphora) auf. Später erst kommen Nasenbluten, Ulzerationen und Schmerzen hinzu, bei Einbruch in die Orbita auch Exophthalmus, Diplopie und Visusverlust. Ähnliche Symptome bestehen auch bei fortgeschrittenen Tumoren des Sinus sphenoidalis, während frühe Symptome hauptsächlich Kopfschmerzen darstellen.

Cave
Die Tumoren der Kieferhöhlen verursachen kaum Frühsymptome, deshalb erfolgt die Diagnosestellung in diesem Bereich meist erst spät.

Dann liegen häufig Beschwerden im Sinne von unilateraler Gesichtsschwellung, Parästhesien der Wangenregion oder Schmerzen vor.

17.2.6 Diagnostik

Die klinische Untersuchung erfolgt hauptsächlich über die nasale Endoskopie.

Da maligne Tumoren optisch häufig nicht eindeutig von gutartigen Veränderungen (z. B. Polypen, Papillome) unterschieden werden können, ist die histologische Sicherung zu fordern. Des Weiteren sollte der Hirnnervenstatus untersucht werden.

Bildgebend ist der Einsatz der Computertomographie (CT) insbesondere zur Beurteilung der Involvierung knöcherner Strukturen in das Tumorgeschehen wichtig. Zur exakten Definition der Tumorausdehnung und Darstellung möglicher Ausdehnungen in die Orbitae, möglicher Ausdehnungen nach intrakraniell oder zur Darstellung einer perineuralen Ausbreitung ist die Magnetresonanztomographie (MRT) jedoch überlegen (Van Tassel u. Lee 1991).

17.2.7 Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt als TNM nach Kriterien der UICC (UICC 2002; ◘ Tab. 17.4, ◘ Tab. 17.5, ◘ Tab. 17.6, ◘ Tab. 17.7). Eine weitere gebräuchliche Einteilung, insbesondere des Ästhesioneuroblastoms, ist die nach Kadish:

Kadish A	Befall Nasenhaupthöhle
Kadish B	Befall Nasenhaupthöhle und Nebenhöhle
Kadish C	Überschreiten der Nasenhaupt- und Nebenhöhle

Tab. 17.4 TNM-Klassifikation Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, T-Primärtumor Kieferhöhle. (Aus: Wittekind et al. 2005)

T1	Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf harten Gaumen bzw. mittleren Nasengang
T3	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygoidea, Sinus ethmoidalis
T4 a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle
T4 b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven, ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Klivus

Tab. 17.5 TNM-Klassifikation Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, T-Primärtumor, Nasenhöhle und Siebbeinzellen. (Aus: Wittekind et al. 2005)

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor in 2 Unterbezirken eines Bezirks oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden aus oder in Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa
T4 a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase oder Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Stirnhöhle
T4 b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven, ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Klivus

Tab. 17.6 TNM-Klassifikation Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, N-regionäre Lymphknoten. (Aus: Wittekind C et al. 2005)

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2 a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2 b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2 c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tab. 17.7 TNM-Klassifikation Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, M-Fernmetastasen. (Aus: Wittekind et al. 2005)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung vorhanden

17.2.8 Therapie und Ergebnisse

Nasenvestibulum

Aufgrund der exponierten Lage des Nasenvestibulums sind ausgedehnte Operationen ohne sichtbare Verstümmelung nicht möglich. Zwar besteht die Möglichkeit der postoperativen prothetischen Versorgung, dennoch ist die Strahlentherapie die bevorzugte Therapieoption. Eine mögliche Knorpelinvasion stellt dabei keine Kontraindikation zur Radiatio dar, da die Rate an Knorpelnekrosen nach fraktionierter Bestrahlung nur gering ist (Mendenhall et al. 1984).

Kleine, gut differenzierte Tumoren < 1,5 cm werden kleinvolumig mit einem Sicherheitssaum von 1–2 cm bestrahlt. Schlecht differenzierte Tumoren oder die einer Größe > 1,5 cm benötigen einen größeren Sicherheitssaum von 2–3 cm, außerdem werden die regionalen Lymphknotenstationen (fazial, submandibulär, digastrisch) bilateral in das Zielvolumen mit eingeschlossen. Bei bereits manifestem Lymphknotenbefall erstreckt sich das Zielvolumen auch auf die Halslymphknoten. Das Boost-Volumen erfasst den klinisch manifesten Befall mit einem Sicherheitssaum von 1–2 cm.

Gängig ist die Kombination einer Photonen- mit einer Elektronenbestrahlung, bei kleinen Tumoren ist auch eine Brachytherapie möglich. Die Photonenbestrahlung erfolgt möglichst 3-D-geplant über zwei seitlich opponierende Keilfilterfelder, wobei auf entsprechendes Bolusmaterial

zu achten ist, um dem Aufbaueffekt hochenergetischer Strahlung Rechnung zu tragen. Dies gilt insbesondere auch für die Elektronenbestrahlung (Sack u. Thesen 1998).

Frühe Stadien erhalten in der Regel Dosen von 50 Gy plus 6–10 Gy Boost bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy. Bei größeren Tumoren oder schlechterer Differenzierung sollte die Boost-Dosis höher gewählt werden (16–20 Gy). Elektiv bestrahlte Lymphknotenregionen erhalten ebenfalls 50 Gy, bei Befall ist auch hier eine Dosiserhöhung auf Gesamtdosen von 66–70 Gy ratsam.

Aufgrund des seltenen Auftretens von Tumoren in dieser Lokalisation existieren keine prospektiv randomisierten Studien. Die bisher größte retrospektive Auswertung wurde an 174 in Dänemark behandelten Patienten vorgenommen (Agger et al. 2009). Eine primäre Bestrahlung wurde bei 69% der Patienten durchgeführt, weitere 16 % erhielten eine Bestrahlung zusätzlich zu einer Operation. Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren lag bei 67%, das Gesamtüberleben bei 50% und das tumorspezifische Überleben bei 74%. Zur Abschätzung der Progonse schien die Wang-Klassifikation die geeignetste Methode zu sein mit folgenden lokalen Kontrollraten: T1 83%, T2 63%, T3 39%. T1 Tumoren wurden dabei häufig hypofraktioniert mit Einzeldosen von 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt, mit Ergebnissen vergleichbar zu einer normofraktionierten Bestrahlung bis 66 Gy.

Ähnliche Ergebnisse von 71 behandelten Patienten wurden 2007 von Wallace et al. publiziert. Primär radiotherapierte T1 und T2 Tumoren (UICC) wiesen eine lokale Kontrollrate nach 5 Jahren von 95% auf, während diese bei nur bestrahlten T4 Tumoren mit 71% signifikant niedriger war. Erfolgte bei T4 Tumoren allerdings eine Kombinationstherapie aus Operation und adjuvanter Radiotherapie traten keine Lokalrezidive auf.

Da das Auftreten zervikaler Lymphknotenmetastasen, insbesondere bei T1/T2 Tumoren (Wang-Klassifikation), mit 0-15% relativ selten ist wird eine elektive Bestrahlung des zervikalen Lymphabflusses in der Regel nicht empfohlen.(Langendijk et al. 2004) Nasenhöhle und Ethmoidalzellen

Bei der Therapie der Tumoren der Nasenhöhle und der Ethmoidalzellen besitzt die Strahlentherapie ihren Stellenwert sowohl in der primären Therapiesituation als auch als adjuvante Therapiemaßnahme nach Operation, insbesondere bei nichtkompletter Resektion bzw. »Close-margin-Situation« oder Perineuralscheideninvasion (Garden et al. 1994).

In der primären Situation beinhaltet das Zielvolumen den Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von 2–3 cm, für das Boost-Volumen wird dieser auf 1–2 cm beschränkt. In der Adjuvanz umfasst das Zielvolumen das Tumorbett und die positiven Resektionsränder mit einem Sicherheitssaum von 1–2 cm. Da eine lymphatische Metastasierung nur selten vorkommt, wird eine elektive Radiatio der regionalen Lymphabflusswege nicht standardmäßig vorgenommen (Katz et al. 2002).

Eine Metaanalyse von 23 Studien mit insgesamt 927 behandelten Patienten ergab allerdings eine regionäre Rezidivrate von durchschnittlich 18,1% (Scurry et al. 2007). Insbesondere bei fortgeschritteneren Tumoren sollte daher eine Bestrahlung zumindest der perifazialen und oberen zervikalen Lymphabflusswege in Betracht gezogen werden.

Die Bestrahlung erfolgt bevorzugt mit Photonen. Üblicherweise werden 2 seitlich opponierende mit entsprechenden Keilfiltern versehene Felder verwandt, ggf. ergänzt durch ein drittes anteriores Feld. Primär werden Strahlendosen von 50 Gy plus 16–20 Gy bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy appliziert, in der adjuvanten Situation 50–54 Gy plus 6–12 Gy, abhängig jeweils von der Tumorgröße bzw. vom Ausmaß des Restbefundes. Die Bestrahlung sollte als primär 3-D-geplante konformale Radiatio erfolgen, insbesondere in Hinblick auf die Schonung eng benachbarter Strukturen wie Augen, Sehnerven oder basale Hirnanteile. Eine optimale Schonung lässt sich mit der intensitätsmodulierten Radiatio (IMRT) erreichen (Duthoy et al. 2005). Hierbei ist allerdings auf eine entsprechend präzise Kopffixierung zur reproduzierbaren Lagerung zu achten.

Ähnlich wie bei den Tumoren des Nasenvestibulums handelt es sich bei den Tumoren der Nasenhöhle und der Ethmoidalzellen um seltene Tumoren, sodass prospektive Analysen der Therapieergebnisse nicht vorliegen.In retrospektive Auswertungen sind in frühen Tumorstadien mit der alleinigen Radiatio lokale Kontrollraten nach 5 Jahren von etwa 80 % zu erreichen. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch in fortgeschritteneren Stadien mit der Kombination aus Chirurgie und postoperativer Bestrahlung erzielen, während eine alleinige Radiatio in dieser Situation zu deutlich geringeren Kontrollraten von nur 30–50 % führt. Die regionale Kontrolle der Lymphknotenstationen ist mit über 80% auch ohne elektive Bestrahlung sehr hoch. Das Gesamtüberleben liegt nach 5 Jahren bei 50–60 % (Katz et al. 2002; Hawkins et al. 1988; Euteneuer et al. 2004; Ang et al. 1992; Jiang et al. 1998; Waldron et al. 1998).

Für die Untergruppe der Ästhesioneuroblastome existieren separate retrospektive Auswertungen. Eine unimodale Therapie (Radiotherapie oder Operation) scheint bei den frühen Stadien (Kadish A) ausreichend zu sein und führt zu lokalen Kontrollraten von über 90 %. Die fortgeschritteneren Stadien profitieren jedoch deutlich von der Kombination aus Resektion und adjuvanter Bestrahlung, lokale Kontrollraten von 80% sind dadurch auch in dieser Situation zu erzielen. Inwiefern eine zusätzliche Chemotherapie die Ergebnisse weiter verbessern kann, ist noch unklar. Der Wert der elektiven Radiatio der Lymphab-

flusswege ist umstritten, generell liegt die Lymphknotenmetastasierungsrate lediglich bei 10 %. Das Gesamtüberleben liegt zwischen 60 % und 80 % (Dulguerov et al. 2001; Eden et al. 1994; Foote et al. 1993; Morita et al. 1993).

Kieferhöhle

Frühe Tumoren der Infrastruktur (T1, T2) können erfolgreich chirurgisch durch eine partielle Maxillektomie behandelt werden. In den häufiger auftretenden fortgeschrittenen Fällen ist die Kombination aus Resektion und postoperativer Radiatio jedoch die Therapie der Wahl. Hierbei ist allerdings meist eine radikale Maxillektomie notwendig, teilweise mit einer orbitalen Exenteratio, sodass dieses Vorgehen lediglich für medizinisch operable Patienten in Frage kommt. Alternativ ist die Durchführung einer definitiven Radiatio möglich.

Das Zielvolumen (CTV) bei der primären Radiatio enthält den sichtbaren Tumor einschließlich der Regionen mit wahrscheinlichem subklinischem Befall. In der Regel bedeutet dies den Einschluss

- des gesamten Sinus maxillaris,
- der Nasenhöhle,
- der medialen Orbitawand,
- des Nasopharynx und
- der Fossa palatina und infratemporalis.

Bei Tumorausdehnung nach kranial sollten zusätzlich der Sinus sphenoidalis und das Foramen rotundum eingeschlossen werden. Liegt eine Perineuralscheideninvasion vor, erstreckt sich das Zielvolumen bis zum Sinus cavernosus. Der minimale Sicherheitssaum um den sichtbaren Tumor sollte 2–3 cm betragen. Das Boost-Volumen umfasst den sichtbaren Tumor mit einem Saum von 1–2 cm. In der postoperativen Situation beinhaltet das Zielvolumen die Resektionshöhle, erweitert um die oben genannten Regionen. Allgemein ist ein Sicherheitssaum von 1–2 cm anzustreben. Die Boost-Region umfasst hierbei Regionen mit hohem Rezidivrisiko wie positive Schnittränder, »Close-margin-Situationen« oder extensive Perineuralscheideninvasion. Besonderes Augenmerk muss hier jedoch auf die Nähe zu Risikoorganen wie Augen, Sehnerven und Chiasma opticum sowie Tränendrüsen gelegt werden.

Cave

Eine adjuvante Radiatio der Lymphabflusswege ist angezeigt bei durch Lymphknotendissektion nachgewiesenem Befall mehrerer Lymphknoten (> N1) oder einem Kapseldurchbruch.

Eine elektive Radiatio der ipsilateralen submandibulären und subdigastrischen Lymphknoten kann erwogen werden. Initial zeigen bei Diagnosestellung ungefähr 10 % der Patienten einen Lymphknotenbefall, insbesondere im Bereich Level I und II. In einer retrospektiven Analyse von 97 Patienten betrug die Rate des primären Bestehens bzw. Auftretens von Lymphknotenmetastasen im Verlauf bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinomes knapp 30 %. Betroffen waren allerdings nur Patienten mit T3/ T4-Tumoren, bei T2-Tumoren traten keine Lymphknotenmetastasen auf (Le et al. 2000).

Die Bestrahlung erfolgt üblicherweise über ein ventrales und ein laterales Photonenfeld mit entsprechenden Keilfiltern. Da hierbei jedoch eine relative Unterdosierung der dorsomedialen Bereiche des Zielvolumens auftritt, ist bei vorwiegender Tumorextension in diesem Bereich ein entsprechender Ausgleich über eine 3-Felder-Technik notwendig. Zur Schonung des kontralateralen Auges ist eine Anwinkelung des lateralen Feldes um 5–10 ° angebracht. Eine Reduktion der Strahlendosis der Tränendrüse ist durch Ausblockung des entsprechenden Bereiches ebenfalls zu erreichen. Eine etwaig notwendige Aufsättigung der Ethmoidalzellen kann ggf. über ein zusätzliches anteriores Elektronenfeld erfolgen (Sack u. Thesen 1998). Alternativ bietet sich auch hier bei komplizierten Zielvolumina die intensitätsmodulierte Radiatio (IMRT) an (Lohr et al. 2000).

Im Falle einer definitiven Radiatio sollte die Gesamtdosis in der Tumorregion über 66 Gy erreichen, in der adjuvanten Situation über 60 Gy im Bereich des Tumorbettes und Regionen mit kapseldurchbrechendem Lymphknotenbefall sowie über 50 Gy im Bereich des elektiv therapierten Lymphabflusses

Die Kombination aus Resektion und Radiatio führt zu lokalen Kontrollraten nach fünf Jahren von etwa 60–80 %, das Gesamtüberleben liegt bei etwa 40–60%. Die alleinige Radiatio dagegen ist deutlich unterlegen, eine langfristige lokale Kontrolle gelingt nur in 20–30% der Fälle, das Gesamtüberleben ist mit 20–40 % ebenfalls deutlich erniedrigt. Die Kontrolle der regionalen Lymphabflusswege liegt bei annähernd 100% mit elektiver Radiatio, während es ohne Radiatio in 20 % der Fälle zu einer regionalen Lymphknotenmetastasierung kommt. (Le et al. 2000, Paulino et al. 1998; Jiang et al. 1991; Nazar et al. 2004).)

Aber auch ohne Radiatio bleibt bei etwa 80 % der Fälle eine regionale Lymphknotenmetastasierung aus. Initial zeigen bei Diagnosestellung ungefähr 10 % der Patienten einen Lymphknotenbefall (Paulino et al. 1998; Jiang et al. 1991; Nazar et al. 2004).

17.2.9 Nebenwirkungen

Durch adäquate Bestrahlungstechniken wie 3-D-Planung oder IMRT sind schwerwiegende Spätnebenwirkungen relativ selten.

Als Wichtigste zu nennen sind Schäden an den Schleimhäuten, teilweise unmittelbar bedingt aber auch durch Ausfall der entsprechenden Drüsen, die generell als

relativ strahlenempfindlich angesehen werden können. So steigt z. B. das Risiko einer Tränendrüsenschädigung bei Strahlendosen über 40 Gy rapide an (Parsons et al. 1994 a). Die Folge irreversibler Schädigungen von Speicheldrüsen und Tränendrüsen sind Xerostomie und Xerophthalmie, was eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität zur Folge haben kann. Am Auge ist das Auftreten einer chronischen Keratitis mit Hornhautulzerationen und -trübungen sowie von Sekundärglaukomen zu beobachten. Das Risiko einer Retinaschädigung im Sinne einer bis zur Erblindung führenden Retinopathie liegt bei Dosen über 50 Gy immerhin bei über 50 % (Parsons et al. 1994 b). Etwas höher liegen die Toleranzdosen des Sehnervs und des Chiasma opticum, jedoch ist auch hier ab Dosen über 50–54 Gy mit irreversiblen Schäden zu rechnen. Gravierende Schäden an Knochen oder Knorpel im Sinne von Nekrosen sind dagegen selbst im Hochdosisbereich eher selten mit Auftretenswahrscheinlichkeiten von etwa 5–10 % (Logue et al. 1991).

17.3 Mundhöhle

R. Krempien, M. W. Münter, M. Bischof

17.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Mundhöhle umfasst

- die Lippen,
- den Mundboden,
- die vorderen zwei Drittel der Zunge,
- die Wange,
- die obere und untere Gingiva,
- den harten Gaumen und
- den Kieferwinkel.

Die Häufigkeit des Befalls der einzelnen Regionen ist in Tab. 17.8 angegeben. Der Anteil der malignen Mundhöhlentumoren an der Gesamtzahl aller bösartigen Geschwülste beträgt weltweit etwa 8 % bei Männern und etwa 4 % bei Frauen. Die Inzidenzraten schwanken regional und auch hinsichtlich der anatomischen Verteilung stark (Jemal et al. 2005). Das Mundhöhlenkarzinom ist typischerweise eine Erkrankung von Männern im mittleren Alter mit einer Vorgeschichte von Tabak und Alkohol. Ungefähr 95 % aller Tumoren treten nach dem 45. Lebensjahr auf, mit einem Altersgipfel ab dem 60. Lebensjahr. Insbesondere bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr sind die Plattenepithelkarzinome mit HIV-Infektionen und Marihuanakonsum assoziiert (Wang 1992). Auffällig ist eine Zunahme der Mundhöhlentumoren bei relativ jungen Frauen ohne Alkohol oder Tabakkonsum in der Vorgeschichte. Die Gründe hierfür sind nicht endgültig geklärt, es scheint jedoch ein HPV-Zusammenhang zu bestehen (Gillison et al. 2000; Kreimer et al. 2005).

Tab. 17.8 Verteilung der Tumorlokalisation in der Mundhöhle. (Aus Krolls u. Hoffman)

Lokalisation	Häufigkeit (%)
Unterlippe	38
Zunge	22
Mundboden	17
Gingiva	6
Harter Gaumen	6
Kieferwinkel	5
Oberlippe	4
Wange	2

Ätiologischer Hauptfaktor für den am häufigsten vorkommenden Tumortyp, das Plattenepithelkarzinom (PEC), dürfte Tabakkonsum sein (Taybos 2003). Raucher haben ein 30-mal höheres Risiko, an einem Malignom der Mundhöhle zu sterben, als Nichtraucher (Shopland et al. 1990). Weitere Risikofaktoren sind Alkohol sowie mangelhafte Ernährung und Mundhygiene. Der Zusammenhang zwischen dem Kauen von Bethelnüssen und dem gehäuften Auftreten von Wangenkarzinomen ist erwiesen (Hirayama 1966).

Die wesentlichen Präkanzerosen sind

- Leukoplakie (10–15 % entwickeln ein Karzinom),
- Morbus Bowen,
- Melanosis circumscripta praecancerosa und
- Lichen ruber planus.

Von größter Bedeutung ist hier die Leukoplakie, die bei bestehender Entdifferenzierung ohne Behandlung in etwa 10 % der Fälle zu einer karzinomatösen Entartung führt. Der Genuss von Schnupf- oder Kautabak ist mit einem erhöhten Risiko von Gingiva- oder Wangentumoren assoziiert. Für Lippenkarzinome wird neben dem Rauchen eine erhöhte Sonnenlichtexposition als ursächlich angenommen.

Insbesondere bei Tabak- und Alkoholanamnese sind synchrone oder metachrone Zweitkarzinome entlang der Rauch- und Trinkstraße zu bedenken (Byers 1992).

17.3.2 Krankheitsausbreitung

Lokale Ausbreitung

Die lokale Ausbreitung von Mundhöhlentumoren erfolgt in den Anfangsstadien oberflächlich. Das weitere

Tab. 17.9 Lymphknotenlokalisationen in Abhängigkeit vom Primärtumor

Lokalisation des PT	Lymphknoten ipsilateral (%)	Lymphknoten kontralateral (%)	Erste Station
Unterlippe	5–15	< 5	Submandibulär, submental
Oberlippe	40–50	< 5	Submandibulär, bukkal, Parotis
Wangenmukosa	25–47	< 5	Submandibulär, submental, subdigastrisch
Unterkiefer – Gingiva	35–71	< 5	Submandibulär, submental, subdigastrisch
Oberkiefer – Gingiva, harter Gaumen	35–46	< 5	Submandibulär, retropharyngeal, bukkal, Parotis
Trigonum retromolare	12–68	< 5	Submandibulär, subdigastrisch
Mundboden	11–54	10–47	Submandibulär, subdigastrisch
Anteriore zwei Drittel der Zunge	14–76	5–27	Submandibulär, subdigastrisch, jugulär, omohyoidal

Tab. 17.10 Verteilung der N-Stadien in Abhängigkeit vom T-Stadium. (Mod. nach Million RR et al. 1994)

Lokalisation	T-Stadium	N0 (%)	N1 (%)	N2–3 (%)
Zunge	1	86	10	4
	2	70	19	11
	3	52	16	31
	4	24	10	66
Mundboden	1	89	9	2
	2	71	18	10
	3	56	20	24
	4	46	10	43
Trigonum retromolare	1	88	2	9
	2	62	18	20
	3	46	21	33
	4	31	18	50

Fortschreiten ist von der Topographie abhängig und somit vorhersehbar. So erfolgt die Ausbreitung je nach Sitz, kaudalwärts vornehmlich über den paralingualen Raum vom vorderen oropharyngealen Abschnitt in den parapharyngealen Raum. Die Ausbreitung in dorsokranialer Richtung erfolgt immer in Richtung Schädelbasis. Ausbreitungsgeschwindigkeit und Infiltration des umgebenden Gewebes werden durch dessen Struktur bestimmt, die je nach Tumorsitz variiert (s. folgende Kapitel 17.3.8–17.3.14).

Metastasierung

Für die stadiengerechte Therapie, insbesondere auch die stadiengerechte Strahlentherapie, ist es entscheidend, das Risiko der Lymphknotenmetastasierung einschätzen zu können.

Die regionale lymphogene Ausbreitung überwiegt beim Mundhöhlenkarzinom deutlich gegenüber der hämatogenen Aussaat.

Sie variiert außerdem in Abhängigkeit von Primärtumorlokalisation und T-Stadium (Tab. 17.9, Tab. 17.10). Das Risiko der Fernmetastasierung für die Gesamtzahl der Mundhöhlentumoren beträgt etwa 7 % (Merino et al. 1977).

17.3.3 Histologie

Das verhornende PEC ist der mit 90 % überwiegend vorkommende Gewebetyp bei Tumoren der Mundhöhle. Daneben finden sich Basalzellkarzinome, Lymphoepitheliome und embryonale Karzinome. Maligne Melanome der Mundhöhle sind selten, machen aber etwa 50 % der Melanome der Kopf-Hals-Region aus. Die Prognose ist ungünstig (Nandapalan et al. 1998).

Tipp

Eine entsprechende adjuvante Strahlentherapie nach operativer Resektion wird empfohlen.

Bei HIV-positiven Patienten werden gehäuft intraorale Manifestationen von Kaposi-Sarkomen beobachtet. Eine lokale Strahlentherapie kann hier wirksam eingesetzt werden (Goedert et al. 1998).

Tab. 17.11 Staging der Mundhöhlentumoren. (AJCC 1998)

Staging	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 2 cm
T2	Tumor 2–4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Infiltration in Nachbarorgane Lippe: Tumor infiltriert kortikalen Knochen, infiltriert den N. alveolaris, Mundboden oder Gesichtshaut Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, infiltriert die tiefe extrinsische Zungenmuskulatur, Sinus maxillaris oder Gesichtshaut Eine oberflächliche Arrosion des Knochens oder Alveolarkamms bei Gingivatumoren wird nicht als T4-Tumor klassifiziert
N1	Lymphknoten ipsilateral, solitär, 3 cm
N2 a	Lymphknoten ipsilateral, solitär, > 3–6 cm
N2 b	Lymphknoten ipsilateral, multipel < 6 cm
N2 c	Lymphknoten bilateral, kontralateral < 6 cm
N3	Lymphknoten > 6 cm

17.3.4 Diagnostik

Die Tumoren der Lippen und Mundhöhle sind der klinischen Untersuchung und der Biopsie gut zugänglich. Zur Beurteilung einer möglichen Knochenbeteiligung (T4-Stadium) wird eine hochauflösende Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT; Markraumінfiltration bei permeativem Knochenbefall) empfohlen. Für die Beurteilung der Weichgewebsinfiltration kann die Computertomographie mit Kontrastmittel oder die MRT verwendet werden. Die Sonographie ist, insbesondere zur Beurteilung des Lymphknotenstatus, eine wertvolle Ergänzung. Bezüglich einer möglichen perineuralen Tumorpropagation und insbesondere zur Beurteilung der Tumorausdehnung in Richtung Schädelbasis bietet die MRT Vorteile. Die Positronenemissionstomographie (PET) ist sehr sensitiv zur Abklärung fraglich befallener zervikaler Lymphknoten und kann in solchen Fällen zusätzliche Informationen bereitstellen (Rumbold et al. 2006).

Tipp

Aufgrund des hohen Risikos von synchronen bzw. metachronen Zweitkarzinomen entlang des oberen aerodigestiven Trakts bei Tabak und Alkoholanamnese sollte vor Therapiebeginn immer die Abklärung des gesamten Pharynx, der Speiseröhre und der Lunge erfolgen.

Tab. 17.12 Lymphknotenlevels nach Robbins-Klassifikation. (Robbins 1999)

I	
I a	Submental
I b	Submandibulär
II	Obere Jugularisgruppe
III	Mittlere Jugularisgruppe
IV	Untere Jugularisgruppe
V	Hinteres Halsdreieck
VI	Anteriores Kompartiment (z. B. prälaryngeal)

Minimalanforderungen Diagnostik

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- HNO-ärztliche Untersuchung (entlang der »Rauchstraße«)
- Biopsie
- Sonographie der Halsweichteile
- CT mit Kontrastmittel, alternativ MRT
- Thoraxröntgenbild

Ergänzende Diagnostik

- PET

17.3.5 Staging

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Tab. 17.11). Die Klassifizierung der Lymphknotenstationen erfolgt nach dem Schema von Robbins (Tab. 17.12).

17.3.6 Therapie

Das therapeutische Vorgehen ist abhängig von Tumorlokalisation und -stadium. Die Prognose der Patienten wird fast ausschließlich von der lokoregionären Tumorkontrolle bestimmt. Neben primärer Operation oder Radio(chemo)therapie ist in vielen Fällen eine chirurgisch-strahlentherapeutische Kombinationsbehandlung indiziert.

Für die Strahlentherapie sollte der Patient in Rückenlage behandelt werden. Eine entsprechende Kopffixation mit thermoplastischem Kunststoffmaterial ist wie bei anderen HNO-Tumoren sinnvoll.

Tipp

Vor Bestrahlungsbeginn sollte v. a. bei fortgeschrittenen Tumoren die Indikation für die Anlage einer PEG-Ernährungssonde großzügig gestellt werden.

Primäre Strahlentherapie

Je nach Lokalisation können Photonen- oder Elektronenstrahlen und interstitielle Techniken allein oder in Kombination angewendet werden. In Einzelfällen ist eine Behandlung mit Orthovolttechniken möglich.

Generell ist bei fortgeschrittenen Tumoren, insbesondere bei Lymphknotenbefall, die Kombination mit einer Chemotherapie zu bevorzugen, da diese in mehreren randomisierten Studien Vorteile bei der lokalen Kontrolle und im Überleben zeigen konnte (s. auch Kap. Oropharynxkarzinom; Rosenthal u. Ang 2004). Am besten untersucht sind bisher Schemata mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit 5-FU.

Die Gesamtbehandlungszeit sollte wie bei allen Kopf-Hals-Tumoren wegen der Gefahr der Repopulierung bzw. akzelerierten Repopulierung (Withers et al. 1988) kurz gehalten werden. Ein Wirkungsverlust von etwa 0,5 Gy pro Tag bei Pausen wird geschätzt.

Tipp

Pausen sollten ggf. durch 2-mal tägliche Bestrahlung (mit 6 bis 8 h Abstand) kompensiert werden.

Bei der primären Strahlentherapie gehen neuere Trends in Richtung hyperfraktioniert-akzelerierter Radiochemotherapie, z. B. mit Concomitant-Boost. Diverse Studien und Metaanalysen (Staar et al. 2001; Budach et al. 2005, Wendt et al. 1998, Pignon et al. 2000) zeigen grundsätzlich eine bessere lokale Kontrolle und Vorteile im Überleben (▶ Kap. 17.4).

Postoperative Strahlentherapie

Wenn keiner der unten angegebenen Risikofaktoren vorliegt, ist die postoperative Strahlentherapie in den Stadien I/II nicht erforderlich. Ansonsten und in den Stadien III und IV ist sie generell indiziert.

Risikofaktoren, die eine postoperative Strahlentherapie erfordern

- Extrakapsuläre Lymphknotenextension (ECE, unabhängiger Risikofaktor)
- Resektionsränder knapp oder positiv
- Perineurale Invasion
- 2 positive Lymphknoten
- 2 befallene Lymphknotengruppen
- Größter Knoten > 3 cm

Ein besonders hohes Risiko für lokoregionäre Rezidive besteht gemäß einer Auswertung der RTOG (Studien 85–03 und 88–24) bei mehr als 2 befallenen Lymphknoten, extrakapsulärer Lymphknotenextension und R+-Resektion.

Tipp

In dieser Hochrisikosituation ist die Kombination mit Chemotherapie indiziert.

Die EORTC-22931-Studie konnte einen Vorteil durch die postoperative, kombinierte Radiochemotherapie sowohl bezüglich der lokalen Kontrolle als auch des Überlebens zeigen. Die ersten Ergebnisse der RTOG-9501-Studie konnten diesen Vorteil hinsichtlich lokaler Kontrolle und krankheitsfreiem Überleben bestätigen, ohne aber bisher einen Unterschied im Gesamtüberleben zeigen zu können (Bernier et al. 2005).

Elektive Strahlentherapie der Lymphknoten

Eine elektive Bestrahlung der zervikalen Lymphknoten wird i. Allg. bei einem Befallsrisiko von mehr als 10 % durchgeführt (s. auch einzelne Entitäten, bezüglich der Risiken des Lymphknotenbefalls ◘ Tab. 17.9 und ◘ Tab. 17.10). Nach elektiver Radiotherapie kann das Risiko eines Lymphknotenrezidivs auf etwa 2–5 % reduziert werden (Pitman u. Dean 2002; Shasha u. Harrison 1998).

Tipp

In der Rezidivsituation wird unabhängig von der Tumorgröße die elektive Bestrahlung der zervikalen Lymphknoten empfohlen.

Grundsätzliche Dosiskonzepte für Einzeldosen von 1,8–2 Gy

Primäre Bes.trahlung

50–54 Gy	Lymphabflusswege, bildgebend kein Hinweis auf Befall
65–70 Gy	Tumor und befallene Lymphknoten
72–80 Gy	Große Tumoren, kleinvolumige Aufsättigung

Postoperative Bestrahlung

50–54 Gy	Lymphabflusswege, kein Hinweis auf Befall
60 Gy	Befallene Areale nach kompletter Resektion
> 60 Gy	Risikoareale, z. B. extrakapsuläre Ausbreitung oder Rest

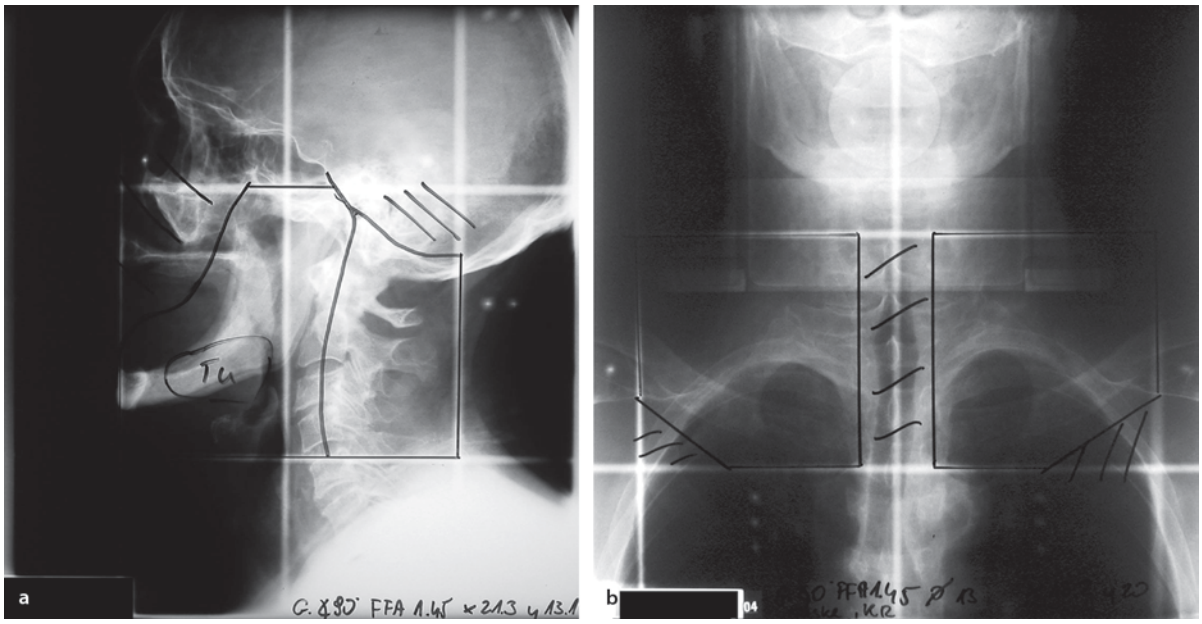


Abb. 17.1 Grundsätzliche Feldgrenzen der konventionellen Bestrahlung bei Tumoren der Mundhöhle am Beispiel eines Patienten mit T4-N+-Mundbodenkarzinom

Grundsätzliche Technik EBRT

- Das initiale Zielvolumen beinhaltet den Primärbefund (primäre bzw. neoadjuvante Radiotherapie) bzw. das Tumorbett (postoperative Radiotherapie) und ggf. die zervikalen Lymphknotenstationen.
- Das Boost-Volumen beinhaltet das Tumorareal bzw. Tumorbett und die befallenen Lymphknotenstationen.
- Die Immobilisierung des Patienten erfolgt mittels thermoplastischer Maske in Rückenlage. Falls nicht lokale Techniken wie Elektronen, Orthovolt- oder Brachytherapie zur Anwendung kommen, werden zur Behandlung des Primärtumors und der zervikalen Lymphknotenstationen Photonen verwendet.
- Isozentrische opponierende Photonenfelder mit individueller Anpassung der Feldgrenzen anhand von Simulationsbildern. Unter Berücksichtigung der Rückenmarkstoleranz erfolgt nach etwa 30 Gy eine Umstellung auf Off-cord. Die nuchalen Lymphknotenstationen werden mittels Elektronen angesetzt.
- CT-gestützte 3-D-konformale oder IMRT-Techniken sollten wenn möglich bevorzugt werden.

Grundsätzliche Feldgrenzen der konventionellen Bestrahlung

- Vordere Feldgrenze: Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2 cm
- Obere Feldgrenze: Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2 cm. Bei Lymphknotenbefall muss diese Feldgrenze die oberen jugulären Lymphknoten bis zur Fossa jugularis mit einschließen.
- Hintere Feldgrenze: Die Level-II-Lymphknoten werden mit ins Feld einbezogen. Die hintere Feldgrenze liegt somit hinter den Processi spinosi, muss aber in jedem Fall die gesamte Narbe mit einfassen.
- Untere Feldgrenze: unterhalb Hyoid bzw. oberhalb der Incisura thyroidea superior
- Die mittleren bzw. unteren zervikalen bzw. supraklavikulären Lymphknoten werden wenn erforderlich durch ein ventrales asymmetrisch angesetztes Photonenfeld eingefasst. Im Feld kann ein schmaler Mittelblock (etwa 2 cm) zur Schonung von Larynx, Trachea, Ösophagus und Rückenmark eingebracht werden (Abb. 17.1).

Brachytherapie

In den meisten Fällen kommen im Bereich der Mundhöhle interstitielle Techniken zur Anwendung. Die klassischen Methoden waren Spickungen mit Radium-, Caesium- oder Iridiumnadeln oder Drähten im cLDR-Verfahren (»continuous low dose rate«) mit einer Dosisleistung von 0,5–1 Gy/h. Die meisten Langzeitergebnisse einschließlich der daraus resultierenden Dosiskonzepte basieren auf diesen Erfahrungen.

Der Einsatz hochaktiver miniaturisierter Bestrahlungsquellen (HDR-Brachytherapie, »high dose rate«) erlaubt wesentlich verkürzte Bestrahlungszeiten und die Verwendung einer einzelnen, schrittweise bewegten Quelle.

Auch aufgrund des besseren Strahlenschutzes werden in Deutschland heute diese Remote-afterloading-Techniken bevorzugt.

Durch die Variation der Quellstandzeiten können Dosisverteilungen zur genauen Anpassung an ein Zielvolumen moduliert und optimiert werden. Im Vergleich zum klassischen LDR-Verfahren haben HDR-Bestrahlungen aufgrund der hohen Dosisleistung prinzipiell eine geringere therapeutische Breite. Um Nebenwirkungen zu reduzieren, müssen HDR-Bestrahlungen fraktioniert und die Gesamtdosen aufgrund der höheren biologischen Aktivität reduziert werden. PDR-Bestrahlungstechniken (»pulse dose rate«) kombinieren die größere therapeutische Breite der klassischen cLDR-Bestrahlung mit den Vorteilen der HDR-Remote-Afterloading-Techniken (s. auch Kap. 2 und 5; Nag et al. 2001; Strnad 2004; Visser et al. 1996).

17.3.7 Mundpflege vor und nach der Bestrahlung

Viele der unter und nach Strahlentherapie auftretenden Probleme im Zahn- und Mundbereich können durch eine sorgfältige Pflege vor, während und nach der Therapie vermieden oder zumindest deutlich reduziert werden.

Vor Beginn einer Strahlentherapie im Bereich der Mundhöhle sollte ein Zahnstatus erhoben und das Weichgewebe beurteilt werden (möglichst bei einem Kollegen der mit den Effekten der Strahlentherapie vertraut ist).

Tipp

Alle Zähne die aufgrund von Parodontitis oder kariösem Befall nicht saniert werden können, sollten vor dem Beginn der Bestrahlung extrahiert werden.

Nach Extraktion darf die Bestrahlung nicht vor der vollständigen Abheilung des Zahnfleisches beginnen. Diese dauert in der Regel 10–14 Tage.

Cave
Während der Bestrahlung sollten, insbesondere bei bestehender Mukositis oder Ulzerationen, Prothesen nicht getragen werden. Eine sorgfältige Oralhygiene muss während und nach der Behandlung durchgeführt werden. Die Mundhöhle sollte v. a. bei auftretender Xerostomie feucht gehalten werden.

Cave
Chirurgische Eingriffe in der Bestrahlungsregion (insbesondere Knochengewebe) sollten während der Behandlung unter allen Umständen vermieden werden.

Sind Zahnextraktionen oder chirurgische Interventionen nach Abschluss der Radiotherapie in späterer Zeit erforderlich, sollte eine prophylaktische antibiotische Abdeckung erfolgen.

Mundpflege

- **Vor Therapie**

Zahnstatus und Zahnschiene (Ober- und Unterkiefer) anpassen. Beginn Fluoridprophylaxe 1 Woche vor Bestrahlung.

- **Während Therapie**

> 3- bis 4-mal täglich mit Fluoridgel beschichtete Zahnschiene einlegen. Zur Pflege der Schleimhäute Salbeitee trinken und 4- bis 6-mal täglich Mundspülung z. B. mit Dexpanthenol, Kamille (ohne Alkohol) oder Aloevera. Bei Verdacht auf Pilzbefall Abstrich und sofortiger Behandlungsbeginn (Nystatinlösung). Bei Mukositis und fehlender Kontraindikation NSAR-Medikation; kühlender Effekt von Eiswürfeln und Speiseeis.

- **Nach Therapie**

> 1-mal wöchentlich Fluoridanwendung (Zähne putzen, Zahnschiene). Regelmäßige zahnärztliche Kontrollen. Antibiotikaschutz bei invasiven Eingriffen.

17.3.8 Lippe

Anatomie

Die Mundöffnung wird vom M. orbicularis oris umschlossen. An das Lippenrot grenzt im Inneren die Lippenmukosa, im äußeren Bereich die Haut an.

Die Ober- bzw. Unterlippe sind durch das Lippenbändchen, das sog. Frenulum, mit der Gingiva verbunden. Die Gefäßversorgung erfolgt über die oberen bzw. unteren Lippenäste der A. facialis. Die sensorische Versorgung erfolgt über den N. infraorbitalis (Oberlippe) bzw. den N. mentalis (Unterlippe). Der primäre Lymphabfluss beider Lippen erfolgt über die submandibulären Lymphknoten, zusätzlich wird die Mitte der Unterlippe über die submentalen Lymphknoten drainiert. Der Abfluss der submentalen Lymphknoten erfolgt nach submandibulär bzw. juguloomohyoidal. Die submandibulären Lymphknoten drainieren in die tief zervikale Lymphknotengruppe.

Pathologie

Es werden nahezu immer Plattenepithelkarzinome, zu 95 % G1- bis -G2-Tumoren und zu 5 % G3-Tumoren, gefunden. Basalzellkarzinome entstehen meist in der Gesichtshaut um die Lippen und infiltrieren das Lippenrot sekundär, entstehen aber fast nie dort.

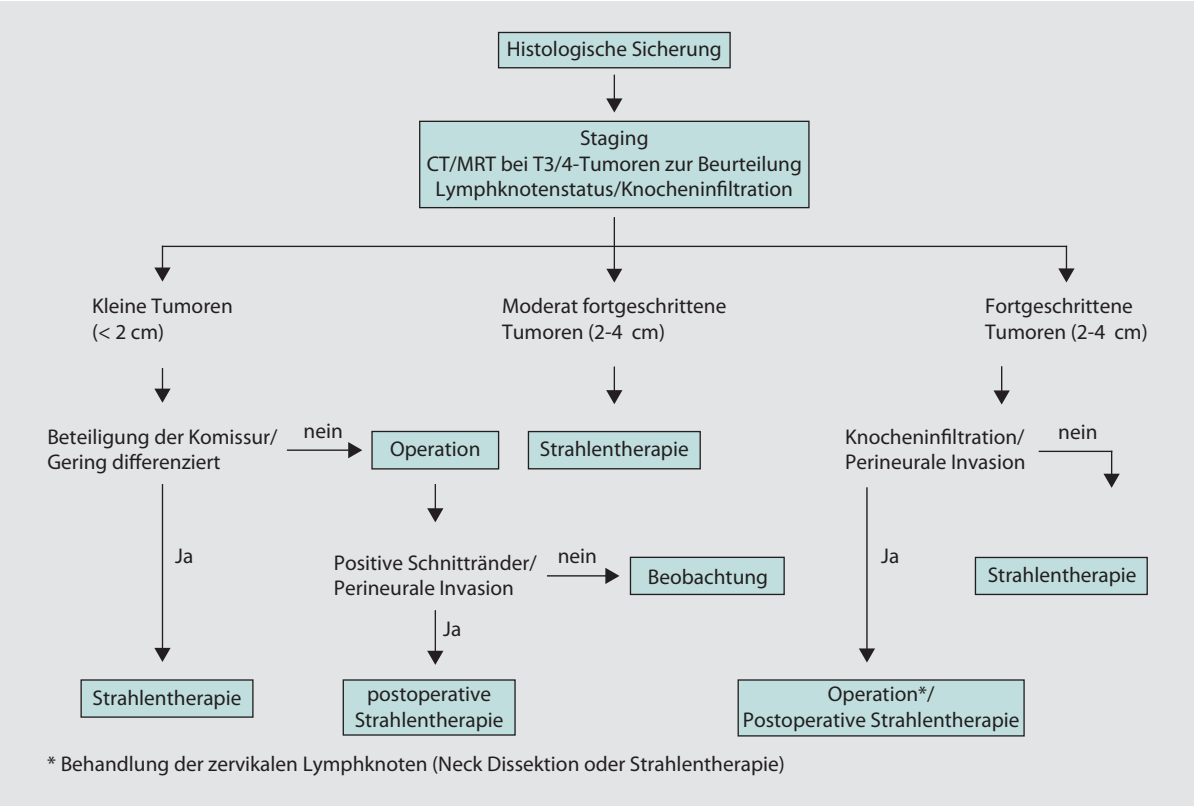


Abb. 17.2 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Lippenkarzinom

Eine Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose findet sich bei 5–10 % der Patienten (Mundwinkel 19%). Etwa 5–10 % der Patienten mit initial negativen Lymphknoten entwickeln im Verlauf ein Lymphknotenrezidiv. Das Risiko des Lymphknotenbefalls steigt mit

- Tiefeninfiltration,
- Grading,
- Größe,
- Hautinfiltration und
- Befall des Mundwinkels.

Die Häufigkeit einer Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit vom Tumorstaging wird wie folgt angegeben:

- T1 2 %,
- T2 9 %,
- T3 30 %.

Tumoren der Kommissur werden wegen des höheren Lymphknotenrisikos wie Tumoren der Wange behandelt.

Klinische Manifestation und Staging

Im Bereich der Unterlippe entstehen 92 % der Tumoren, der Rest entsteht an der Oberlippe bzw. in den Mundwinkeln. Lippenkarzinome fallen üblicherweise als langsam wachsende exophytische, leicht erhabene Läsionen auf. Gelegentlich treten leichtere Blutungen auf. Ein umgebendes Erythem kann ein Hinweis auf eine begleitende dermale Lymphangiosis sein. Parästhesien deuten auf eine perineurale Infiltration hin.

Zwar ist das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei Lippenkarzinomen im Frühstadium gering, trotzdem sollte ein CT des Halses zum Staging durchgeführt werden. Bei fortgeschritteneren Tumoren oder Rezidiven ist eine CT bzw. MRT zur Beurteilung der Tiefeninfiltration, der Knochenbeteiligung und des Lymphknotenstatus sinnvoll.

Behandlung

Die verschiedenen Behandlungsmethoden können Abb. 17.2 entnommen werden.

Kleine Tumoren (T1 N0)

Ein Großteil der kleinen Lippenkarzinome kann chirurgisch mit primärem Wundverschluss exzidiert werden. Eine lokale Bestrahlung bringt gleichwertige Ergebnisse.

Tipp

Eine postoperative Bestrahlung wird bei R1-Resektion oder perineuraler Invasion empfohlen.

Tab. 17.13 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Stadium

Lokalisation	Stadium I: T1 N0 (%)	Stadium II: T2 N0 (%)	Stadium III: T3 N0/T1–3 N1 (%)	Stadium IV: T4 oder N2/3 oder M1 (%)
Lippe	90	90	70	30
Mundboden, Zunge	80–90	60–70	40	20
Wange	80	65	40–60	30–50
Gingiva, Trigonum retromolare, harter Gaumen	70–90	70–90	40–50	30–40

▪ Größere Tumoren (T2 N0)

Läsionen zwischen 2 cm und 4 cm erfordern häufig eine Resektion von größeren Lippenanteilen (mehr als die Hälfte einer Lippe).

Cave
Ein primärer Wundverschluss führt in dieser Situation zu schlechten kosmetischen, v. a. aber funktionellen Ergebnissen.

Nach Tumorexzision sind deshalb entsprechende chirurgische Rekonstruktionen notwendig.

Tipp

Im Vergleich hierzu führt die primäre Strahlentherapie i.Allg. zu besseren funktionellen und kosmetischen Resultaten.

Eine postoperative Bestrahlung wird bei R1-Resektion oder perineuraler Invasion empfohlen.

▪ Fortgeschrittene Tumoren (T3/4 N+)

Fortgeschrittene Tumoren ohne Knochen- oder Nervenbeteiligung sollten primär bestrahlt werden. Eine chirurgische Exzision kann zur Salvage-Therapie eingesetzt werden. Im Falle einer Knochen- oder Nervenbeteiligung (T4) ist die primäre Operation mit einer anschließenden postoperativen Bestrahlung indiziert.

Bei Patienten mit größeren bzw. undifferenzierten Tumoren bzw. perineuraler Infiltration kann eine Bestrahlung der regionären Lymphabflusswege auch bei diagnostisch negativem Lymphknotenstatus erfolgen. Bei klinischem Befall wird zunächst eine operative Neck dissection mit einer anschließenden postoperativen Bestrahlung empfohlen.

Ergebnisse

Jorgensen et al. (1973) berichten von 869 Patienten mit PEC, die durch eine alleinige interstitielle Brachytherapie mit Radium behandelt wurden. 90 % der Tumoren waren 2 cm groß oder kleiner. Die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren betrug bei T1-, T2- und T3-Tumoren 92,6 %, 87,3 % und 73,6 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 99,5 %, 97,4 % und 81,4 %. Nur zwei Patienten starben an den Folgen des Lippenkarzinoms.

Nach MacKay und Sellers (1964) betrug die lokale Kontrollrate bei 2854 Patienten, von denen 92 % eine primäre Radiotherapie erhielten (Kombination aus interstitieller und externer Strahlentherapie), 84 %. Weitere 8 % konnten mit einer Salvage-Therapie behandelt werden, sodass die lokale Gesamtkontrolle bei 92 % lag. Bei positiven Halslymphknoten reduzierte sich die Tumorkontrollrate auf 58 %. Das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben betrugen nach fünf Jahren 89 % und 65 % (Tab. 17.3).

Baker and Krause (1980) berichten von 279 Patienten, die entweder mittels externer Bestrahlung (47%) oder Operation (53%) behandelt wurden. Das tumorbezogene Überleben nach fünf Jahren lag hier in Abhängigkeit vom Tumorstadium zwischen 50 % und 100 %, das Gesamtüberleben zwischen 45 % und 76 %. Hierbei zeigte sich bei Tumoren < 3 cm kein Unterschied im tumorbezogenen Überleben zwischen beiden Therapiearten. Bei 31 % aller Patienten, die ein Rezidiv erlitten, entwickelten sich im Verlauf auch Lymphknotenmetastasen.

Tipp

Im Rezidivfall sollte also immer eine elektive Behandlung der zervikalen Lymphknoten erfolgen.

Eine ungünstigere Prognose scheinen auch Patienten mit Tumoren der Kommissur zu haben. Nach Teichgräber und Larson (1988) beträgt hier das Rezidivrisiko bei T2-Tumoren nach chirurgischer Therapie 50 %, weshalb bei Tumoren dieser Region die Radiotherapie favorisiert werden sollte.

Tumoren mit Knochen- oder Nerveninvasion werden normalerweise multimodal mit Operation und adjuvanter Strahlentherapie behandelt. Eine alleinige Operation

oder Radiotherapie erreicht lediglich lokale Kontrollraten zwischen 0 % und 50 %. Byers et al. (1978) berichten, dass 80 % der Patienten mit perineuraler Invasion im weiteren Verlauf Lymphknotenmetastasen entwickeln.

Strahlentherapeutische Techniken

Initiales Zielvolumen

- T1/2 N0: Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von 2 cm. Eine elektive Bestrahlung der Halslymphknoten ist bei gut differenzierten Karzinomen normalerweise nicht indiziert.
- T3 N0: Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von 2 cm Lymphknoten, wenn erforderlich (s. Abschnitt:» Externe Strahlentherapie mit Photonen«).
- T1/2/3 N+ und T4: Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von 2 cm einschließlich der submentalen, submandibulären, subdigastrischen und der mittleren und unteren jugulären Lymphknotenstationen.

Das Boost-Volumen umschließt den Primärbefund mit einem Sicherheitssaum von 1 cm und beinhaltet evtl. befallene Lymphknoten.

Technik

Die Strahlenbehandlung von lokalisierten Lippenkarzinomen kann normalerweise mit Elektronen, Orthovoltbestrahlung oder interstitiell erfolgen.

Lagerung und Feldkonfiguration für die externe Strahlentherapie

Intraorale Bestrahlung

Der Patient sollte in Rückenlage behandelt werden, eine entsprechende Kopffixation mit thermoplastischen Kunststoffmaterial kann wie bei den anderen Tumorlokalisationen im HNO-Bereich sinnvoll sein; darüber muss jedoch im Einzelfall entschieden werden. Intraorale Bestrahlungstechniken mit Tubus (Elektronen oder Orthovolt) ergeben ähnliche Kontrollraten wie nach interstitieller Therapie.

Tipp

Sie weisen gegenüber dieser jedoch den Vorteil der besseren Unterkieferschonung auf.

Die Zunge kann wenn erforderlich durch einen entsprechenden Keil o. Ä. aus dem Bestrahlungsfeld geschoben werden. Eine Abschirmung der Mundhöhle durch hinter der Lippe angebrachte Bleieinlagen schützt die Gingiva sowie die Mandibula. Zur Behandlung des Primärbefundes wird ein aufgesetztes Feld verwendet. Die Feldgrenzen werden klinisch festgelegt. Sowohl Orthovoltröntgenstrahlen als auch Elektronen kommen zum Einsatz. Die Elektronenenergie wird in Abhängigkeit von der Tumordicke festgelegt. Die Verwendung von Bolusmaterial erfolgt entsprechend der Elektronenenergie.

Externe Strahlentherapie mit Photonen

Die Photonenbestrahlung bleibt fortgeschrittenen Tumoren vorbehalten. Der Patient sollte in Rückenlage behandelt werden, eine entsprechende Kopffixation mit thermoplastischem Kunststoffmaterial ist wie bei den anderen Tumorlokalisationen im HNO-Bereich sinnvoll. Zur Behandlung der Halslymphknoten werden seitlich opponierende Photonenfelder verwendet. Die Primärtumorregion sollte insbesondere bei größeren Befunden in die Photonenfelder integriert werden.

Brachytherapie

Die Brachytherapie wird üblicherweise in Afterloading-Technik mittels ^{192}Ir durchgeführt (Abb. 17.3). Eine Zahnschiene oder Gazematerial sollte als Abstandhalter verwendet werden, um die Strahlenexposition des Unterkiefers und des Alveolarkamms zu minimieren.

Dosierung

Intraorale bzw. externe Bestrahlung. Für kleine Tumoren (T1) werden Dosen um 50 Gy in 5 Wochen, für T2-Tumoren Dosen um 60 Gy in 6 Wochen empfohlen. Ähnliches gilt für Tumoren nach R+-Resektion, bei denen keine Nachresektion möglich ist. Größere Tumoren werden häufig mit einer Kombination aus externer Bestrahlung und einem Brachytherapie-Boost behandelt.

Tipp

Wenn erforderlich, sollten nichtbefallene Lymphknotenregionen mit 50–55 Gy elektiv behandelt werden.

Die postoperative Bestrahlung sollte mit 60 Gy, bei Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch mit 63 Gy erfolgen.

Brachytherapie

Die klassischen Dosiskonzepte mit LDR-Bestrahlung unter Verwendung von Radium-, Caesium- oder Iridiumnadeln oder Drähten sehen Dosen von 60–70 Gy bei einer Dosisleistung von 0,5–1 Gy/h vor. Bei Verwendung von PDR-Bestrahlung mit 0,5 Gy/Puls/h geht man von einer der LDR-Therapie äquivalenten Dosis aus. Größere, infiltrative Läsionen können durch eine Kombination aus externer Bestrahlung mit 50 Gy gefolgt von einer interstitiellen PDR-Brachytherapie als Boost (ungefähr 15–20 Gy) behandelt werden.

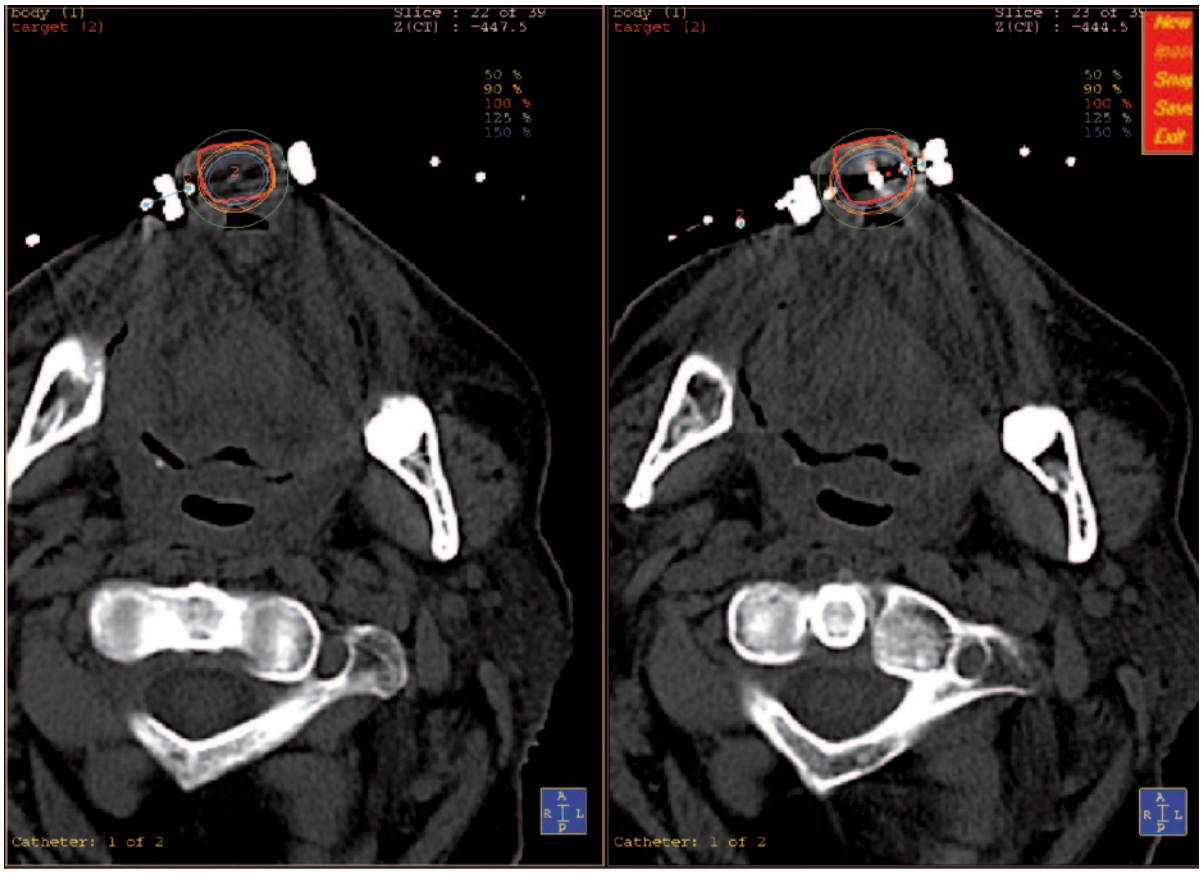


Abb. 17.3 Interstitielle Brachytherapie beim Lippenkarzinom

17.3.9 Mundboden

Anatomie

Der Mundboden ist ein halbmondförmiger Bereich oberhalb der mylohyoidalen und hypoglossalen Muskulatur, der sich von der inneren Oberfläche des Alveolarkammes zur ventralen Oberfläche der oralen Zunge erstreckt.

Nach dorsal wird er von der Basis der vorderen Tonsillenloge begrenzt. Im vorderen Anteil wird er vom Zungenbändchen geteilt. Die paarig angelegten Mm. mylohyoidei, Mm. geniohyoidei und Mm. genioglossi bilden von lateral nach medial den muskulären Boden. Die submuköse Gl. submandibularis liegt zwischen den M. digastricus anterior und posterior auf dem M. hypoglossus. Der 5–6 cm lange Ausführungsgang (Ductus submandibularis, Wharton-Gang) zieht um den Hinterrand des M. mylohyoideus, überkreuzt den N. lingualis und verläuft im Mundboden bis zur Mündung an der Caruncula sublingualis. Die Gl. sublingualis, eine mukoseröse Drüse, liegt in der Fossa sublingualis submukös dem M. mylohyoideus auf. Ihr Ausführungsgang mündet entweder gemeinsam mit dem Wharton-Gang oder getrennt auf der Papilla salivaris in die Mundhöhle.

Der primäre Lymphabfluss aus dem Mundboden verläuft nach submandibulär, zum Teil nach submental und im weiteren Verlauf nach juguloomohyoidal. Der N. lingualis ist ein Ast des N. mandibularis und sorgt für die sensible Innervation des Mundbodens. Er tritt in den Mund zwischen dem M. pterygoideus und der Mandibula ein und verläuft unter der Mundschleimhaut nach medial zum 3. Unterkiefermolar.

Der N. hypoglossus (XII. Hirnnerv) versorgt die Zungenmuskulatur motorisch. Er verläuft vor dem unteren Anteil des M. hypoglossus nach lateral zum M. genioglossus. Eine Verletzung des N. hypoglossus führt zu einer Lähmung und nachfolgend zur Atrophie der ipsilateralen oralen Zunge mit Deviation der Zunge zur gelähmten Seite.

Pathologie und Ausbreitung

Der Großteil der Mundbodentumoren besteht aus meistens mittelgradig differenzierten Plattenepithelkarzinomen. Adenoidzystische und Mukoepidermoidkarzinome

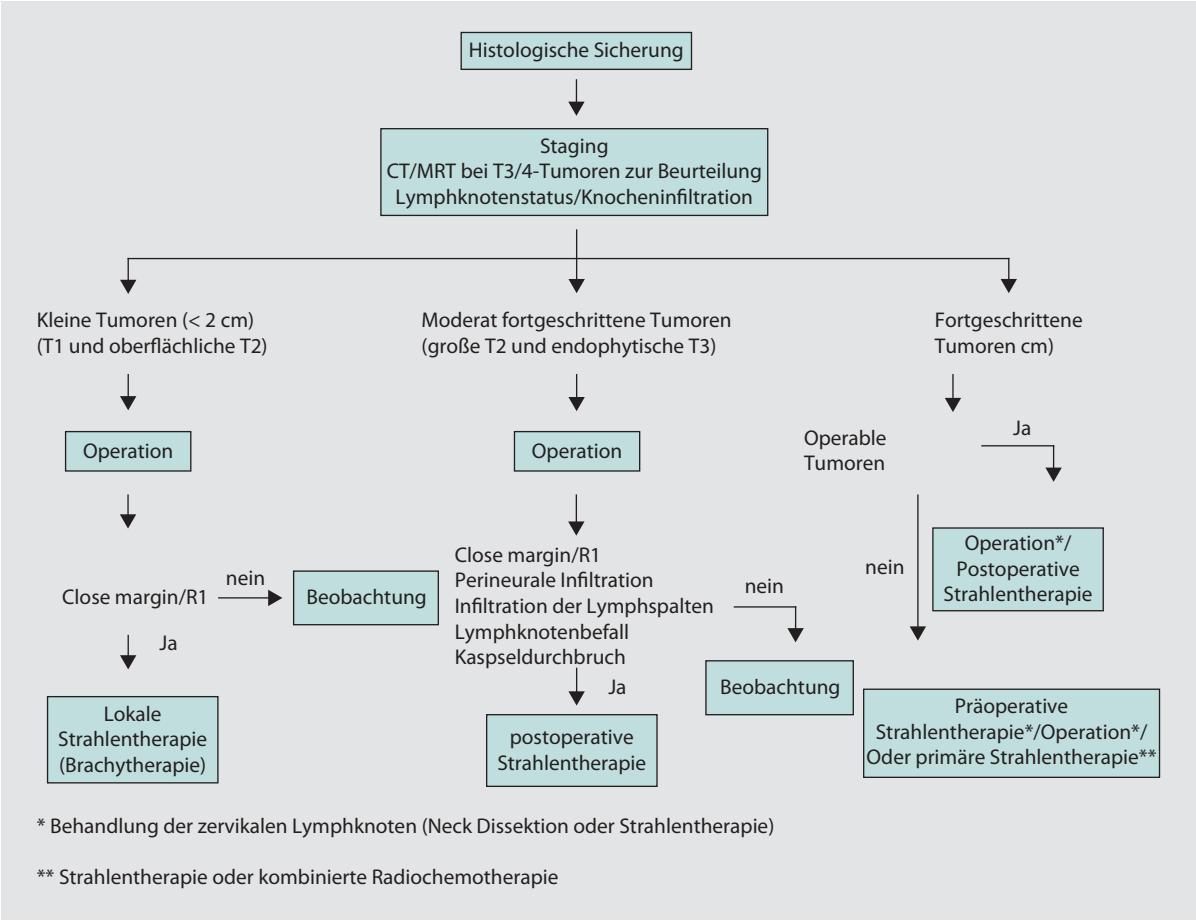


Abb. 17.4 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Mundbodenkarzinom

entstehen in den kleinen Speicheldrüsen und machen etwa 2–3 % aller Mundbodentumoren aus.

Die meisten Mundbodenkarzinome entstehen im Bereich der vorderen Mittellinie in der Nähe des Wharton-Gangs.

Cave
Ein Übergreifen auf die Zunge, die Gingiva und das Periost der Mandibula tritt früh und häufig auf.

Sobald die Mandibula erreicht ist, erfolgt eine schnelle subperiostale Ausbreitung. Die Ausbreitung in die submandibulären und jugulodigastrischen Lymphknoten erfolgt früh.

Cave
Die submentalen Lymphknotenstationen werden meist übersprungen.

Etwa 30 % der Patienten haben bei klinischer Diagnose positive Lymphknoten, 4 % einen bilateralen Lymphknotenbefall. Die Hälfte der Patienten mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen entwickelt im weiteren Verlauf ohne elektive Behandlung einen kontralateralen Befall (Fletcher 1972). Die Dicke des Primärtumors korreliert mit der Wahrscheinlichkeit eines subklinischen Befalls bei klinisch lymphknotennegativen Patienten (N0; Tab. 17.4). Basierend auf den Daten von Mohit-Tabatabai et al. (1986) ist eine elektive Behandlung der Halslymphknoten bei allen Patienten mit einer Tumordicke von mehr als 1,5 mm empfohlen.

Behandlung

Eine operative Sanierung ist bei internistisch operablen Patienten grundsätzlich zu bevorzugen. Nur bei kleinen, oberflächlichen Tumoren mit geringer Invasionstiefe und fehlenden Risikofaktoren kann auf eine Neck dissection verzichtet werden (Abb. 17.4 Tab. 17.4). Eine postoperative Strahlentherapie wird empfohlen bei

- großen Primärtumoren,
- R+- oder Close-margin-Resektionen,
- perineuraler Invasion,

Tab. 17.14 Korrelation von Tumordicke und Häufigkeit zervikaler Lymphknotenrezidive bei Mundbodenkarzinomen (Zahl der Lymphknotenrezidive/behandelte Patienten; Mohit-Tabatabai 1986)

Tumordicke (mm)	T1 N0	T2 N0
0,1–1,5	1/38	0/19
1,6–3,5	1/5	3/7
3,5	7/11	2/4

- perivaskulärer Invasion,
- positivem Lymphknotenstatus oder
- extrakapsulärer Ausbreitung.

Leukoplakie

Leukoplakien werden erst biopsiert, wenn sie symptomatisch werden oder einzelne Areale eine Malignisierung vermuten lassen. Mit synthetischen Karotinoiden können diese Präkanzerosen wirksam behandelt werden (Hong et al. 1990).

Kleine Tumoren

Operative Verfahren und Bestrahlung erreichen bei kleinen Tumoren (T1-Tumoren und oberflächliche T2-Tumoren) gleiche Heilungsraten mit lokalen Kontrollraten von 70–100%. Da das Risiko für bestrahlungsbedingte Knochen- bzw. Weichteilnekrosen nicht unerheblich ist, sind operative Verfahren üblicherweise die Behandlung der Wahl. Lediglich nach Exzisionen mit unklaren Schnitträndern sollte eine Strahlentherapie eingeleitet werden. Eine elektive Neck dissection ist Teil der Behandlung.

Mäßig fortgeschrittene Tumoren

Als mäßig fortgeschrittene Tumoren werden große T2-Tumoren und exophytische T3-Tumoren bezeichnet. Wenn die Läsion dem Periost anhängt, ist eine Unterkieferkastenresektion mit postoperativer Bestrahlung indiziert, insbesondere bei Invasion der Lymphspalten oder wenn chirurgisch kein ausreichender Sicherheitssaum erreicht werden kann.

Cave
Nach initialer Operation mit positiven Schnitträndern sollte auch nach frühzeitiger, sicher im Gesunden erfolgter Reexzision eine adjuvante Nachbestrahlung erfolgen, da sonst ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko besteht.

Die weniger häufigen Tumoren im lateralen Bereich des Mundbodens sollten bei Erreichen der Mandibula primär exzidiert werden.

Die Lymphknotendissektion ist auch bei klinisch negativen Lymphknoten Teil der Therapie. Bei zervikalem Lymphknotenbefall (ab einem Lymphknoten) ist eine postoperative Strahlentherapie indiziert. Diese sollte bei Kapseldurchbruch, R1-Situation oder multiplem Lymphknotenbefall in Kombination mit einer Chemotherapie appliziert werden.

Lokal fortgeschrittene Tumoren

Patienten mit lokal fortgeschrittenen Mundbodenkarzinomen (große T2-Tumoren und invasive T3-Tumoren) sollten wenn möglich operiert werden. Eine prä- oder postoperative Strahlentherapie ist auf jeden Fall indiziert, wenn möglich in Kombination mit einer Chemotherapie. Im Falle von ausgedehnten primär inoperablen Tumoren kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Die Dosierung erfolgt z. B. gemäß der Essener Studie mit 40 Gy und 5-mal 12,5 mg/m^2 Cisplatin (Mohr et al. 1994).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Mundbodenkarzinomen sind abhängig vom Tumor-Staging und der Behandlungsmethode.

Bei lokalisierten Tumoren ohne Knochenbefall und Lymphknotenmetastasen führt die Integration der interstitiellen Brachytherapie in die Strahlentherapie zu besseren lokalen Kontrollraten als die alleinige EBRT. Die lokalen Kontrollraten betragen bei T1-Tumoren über 90 % und bei T2-Tumoren zwischen 70 % und > 90 %. Ab dem Stadium T3 werden die lokalen Ergebnisse schlechter und liegen zwischen 65 % (T3) und 20% (T4).

Cave
Prognostisch ungünstig ist eine Infiltration der Gingiva oder des Periosts.

Die lokale Kontrollrate liegt hier noch bei 50–60%. Bei tumoröser Infiltration der Zunge verschlechtert sich die Prognose jedoch erheblich. Patienten mit ausschließlicher Infiltration der Mandibula haben bei einer Kombination aus Operation und Bestrahlung eine Heilungschance. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie senkte bei primär inoperablen Patienten (Einschluss: T2–4 N0–3 M0) die Rezidivrate gegenüber einer alleinigen Operation von 30% auf 15% und verbesserte zusätzlich das Gesamtüberleben (Mohr et al. 1994).

Ein lokales Rezidiv nach kombinierter chirurgisch-strahlentherapeutischer Behandlung eines Mundbodenkarzinoms ist in den allerwenigsten Fällen noch kurativ zu behandeln (Zelefsky et al. 1990). Das Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln, ist abhängig vom N-Stadium und liegt zwischen 25 % und 80 %. Die Prognose der Patienten

wird aber fast ausschließlich von der lokoregionären Tumorkontrolle bestimmt (◘ Tab. 17.3).

Komplikationen

Speziell im Bereich des Primarius kommt es im Mundboden gelegentlich zu kleineren Weichgewebsnekrosen. Diese Ulzerationen sind zumeist schmerzhaft und müssen von persistierendem oder rezidiviertem Tumorgeschehen abgegrenzt werden.

Die Behandlung besteht aus lokaler Anästhesie (z. B. Lidocainsalbe) und entsprechender Antibiose. Bei Nekrosen in dem an die Gingiva angrenzenden Mundboden ist das Risiko für Osteoradionekrosen erhöht. Das Tragen von Zahnprothesen sollte während dieser Phase unterbrochen werden. Pentoxifyllin 400 2- bis 4-mal täglich scheint den Verlauf günstig zu beeinflussen. Bei trotz Behandlung fortschreitenden Nekrosen kann eine hyperbare Sauerstofftherapie erfolgreich sein. Ein chirurgisches Débridement sollte nur im Notfall erfolgen.

Strahlentherapeutische Techniken

Postoperative Radiotherapie

Technik

Das initiale Zielvolumen beinhaltet das Tumorbett und die zervikalen Lymphknotenstationen. Das Boost-Volumen beinhaltet das Tumorbett und die befallenen Lymphknotenstationen. Die Immobilisierung des Patienten erfolgt mittels thermoplastischer Maske in Rückenlage. Bei Patienten mit Infiltration der oralen Zunge drückt ein Mundkeil die Zunge nach unten, öffnet den Mund und erlaubt auf diese Weise, große Teile der Wangenschleimhaut, der Lippen und der Kommissur aus dem Bestrahlungsfeld herauszuhalten. Bei Tumoren ohne Zungeninfiltration kann die Zungenspitze über einen Keil nach oben gedrückt und aus dem Bestrahlungsfeld verlagert werden. Auf diese Weise wird auch der Abstand zum Oberkiefer vergrößert. Zur Behandlung des Primärtumors und der oberen zervikalen Lymphknotenstationen werden isozentrische opponierende Photonenfelder verwendet. Bei simulatorgestützter Technik sollte eine Umstellung auf Off-cord, je nach Technik nach etwa 30 Gy, und eine Aufsättigung der nuchalen Lymphknotenstationen mittels Elektronen erfolgen. Die mittleren bzw. unteren zervikalen bzw. supraklavikulären Lymphknoten werden, wenn erforderlich, bei ausgedehnter Metastasierung durch ein ventral aufgesetztes Photonenfeld eingefasst. Das Boost-Volumen umfasst den Primärtumor und evtl. befallene Lymphknoten. Die Felddefinition erfolgt entweder durch Feldverkleinerung der lateral opponierenden Felder oder als CT-basierte 3-D-konformale Mehrfeldertechnik oder in IMRT-Technik.

Feldgrenzen

Vordere Feldgrenze	Direkt vor der Mandibula, die Unterlippe sollte wenn möglich ausgeblockt werden
Obere Feldgrenze	1–1,5 cm oberhalb der Zungenunterseite, falls die Zunge nicht mit befallen ist. Bei Lymphknotenbefall muss diese Feldgrenze die oberen jugulären Lymphknoten bis zur Fossa jugularis mit einschließen
Hintere Feldgrenze	Die Level-II-Lymphknoten werden mit ins Feld einbezogen. Die hintere Feldgrenze liegt somit hinter den Processi spinosi, muss aber in jedem Fall die gesamte Narbe mit einfassen
Untere Feldgrenze	Unterhalb Hyoid bzw. oberhalb der Incisura thyroidea superior

Dosis.

Das initiale Zielvolumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt. Das Boost-Volumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis 60–66 Gy aufgesättigt.

Primäre Radiotherapie

T1 N0 Tumor, gut differenziert

- Zielvolumen: Primärtumor mit 2 cm Sicherheitssaum
- Technik: interstitielle Brachytherapie oder intraoraler Elektronentubus
- Brachytherapie: Weitgehend durchgesetzt haben sich heutzutage die Afterloading-Techniken. Von submental werden Hohlnadeln aus Stahl durch den Mundboden in die Zunge geschoben, bis sie enoral sichtbar werden. Die Hohlnadeln werden gegen Hohlkatheter aus Kunststoff ausgetauscht, über die dann die Bestrahlung erfolgt (◘ Abb. 17.5). Hierbei können Loops, die den Tumor zwischen beiden ableitenden Schenkeln einfassen, oder Einzelkatheter verwendet werden.

Anhand des klinischen Befundes und der präoperativen Bildgebung wird intraoperativ die Lage der Katheter bestimmt. Nach bimanueller Palpation wird der Tumor so von der Kathetergeometrie eingefasst, dass die äußeren Nadeln, wenn technisch möglich, den Tumor in 10 mm Abstand umgeben (Nag et al. 2001).

Nach erfolgter Implantation kann die Bestrahlung entweder anhand von Simulationsaufnahmen oder CT-basiert geplant und entsprechend der Tumorausdehnung optimiert werden. Die Dosis kann z. B. auf die umschließende 90 %-Isodose verschrieben werden (▶ Kap. 6).

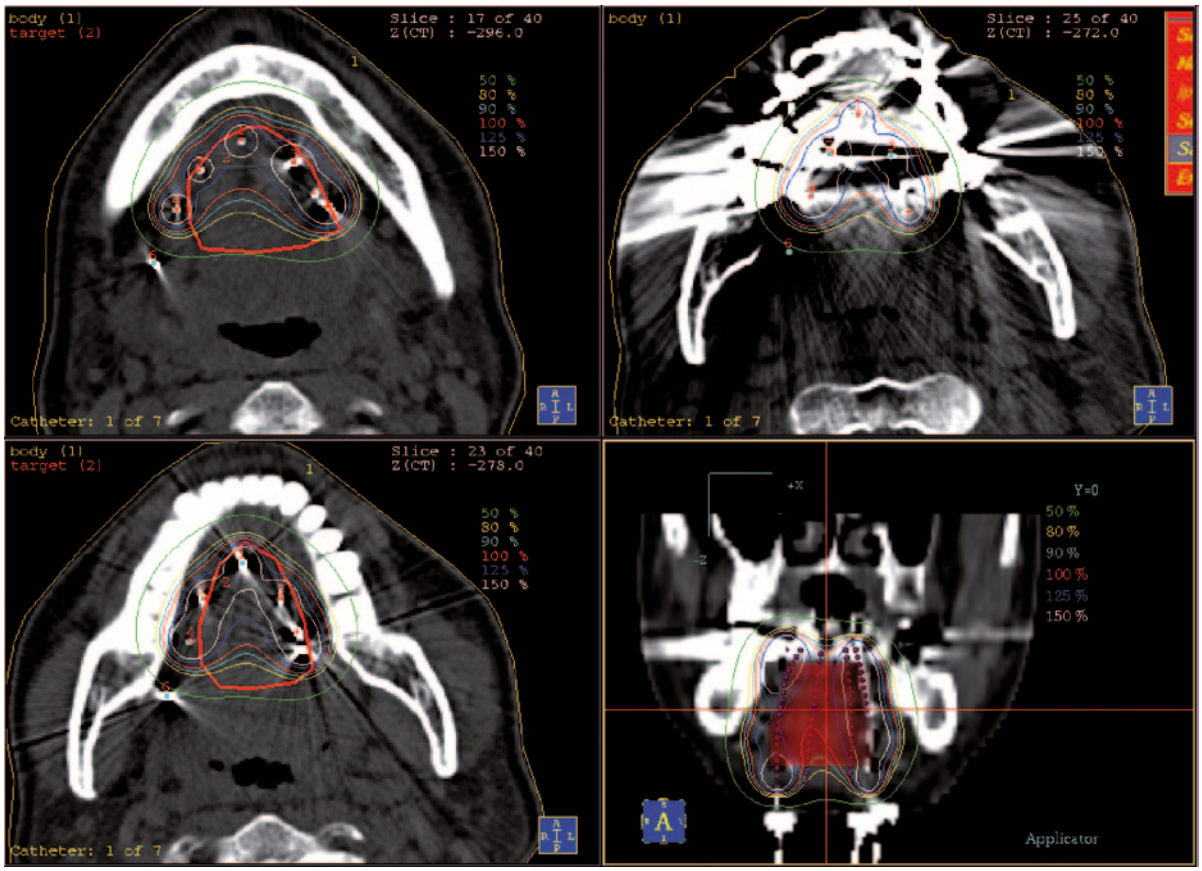


Abb. 17.5 Interstitielle Brachytherapie beim Mundboden- bzw. Zungenkarzinom

- Dosis: Die klassischen Dosiskonzepte mit LDR-Bestrahlung unter Verwendung von Radium-, Caesium- oder Iridiumnadeln oder Drähten sehen Dosen von 60–65 Gy bei einer Dosisleistung von 0,5–1 Gy/h vor. Bei Verwendung von PDR-Bestrahlung mit 0,5 Gy/Puls/h geht man von einer der LDR-Therapie äquivalenten Dosis aus (Strnad 2004; Visser et al. 1996).

Eine lokale externe Elektronen- oder Orthovoltbestrahlung kann mit entsprechenden Dosen durchgeführt werden.

17

T1-N0-Tumor schlecht differenziert, T2-N0-Tumor

- Zielvolumen: Primärtumor mit 2 cm Sicherheitssaum, einschließlich der Level-I- (submental bzw. submandibulär) und Level-II-Lymphknoten
- Technik: Immobilisierung mittels thermoplastischer Maske. Einsatz eines Mundkeils wie bei postoperativer Bestrahlung. Seitlich opponierende Photonenfelder. Boost wenn möglich mittels interstitieller Brachytherapie, sonst Elektronen-Boost intraoral oder über seitlich opponierende Felder bzw. 3-D-konformal CT-basiert. Boost-Volumen Primärtumor mit 1–2 cm Sicherheitssaum
- Dosis: Das initiale Zielvolumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt.
- Das Boost-Volumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis 60–66 Gy aufgesättigt. Die Boost-Bestrahlung ist auch mittels interstitieller Techniken möglich (ungefähr 20 Gy als PDR-Technik bei 0,5 Gy/Puls/h).

T3–4 N+

- Zielvolumen: PT mit 2 cm Sicherheitssaum unter Einschluss der gesamten zervikalen Lymphknotenstationen
- Technik: Feldgrenzen wie bei postoperativer Strahlentherapie
- Dosis: Das initiale Zielvolumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt.

- Das Boost-Volumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis 60–66 Gy aufgesättigt. Bei großen Tumoren evtl. auch Dosen bis 70 (+) Gy. Hierfür kann evtl. nochmals eine Feldverkleinerung nach 60–66 Gy vorgenommen werden.
- Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren scheint in der primären Situation eine hyperfraktioniert-akzelerierte Technik mit simultaner Chemotherapie in Hinblick auf lokale Kontrolle, Überleben und Spätkomplikationen besser zu sein, z. B. nach dem Kölner Protokoll: Gesamtdosis 69,9 Gy; initiales Zielvolumen 50,4 Gy; 19,5 Gy Concomitant-Boost (Staar et al. 2001).

17.3.10 Vordere zwei Drittel der Zunge

Anatomie

Die vorderen zwei Drittel der Zunge (orale Zunge) werden nach dorsal durch die Papillae circumvalatae vom Zungengrund abgegrenzt. Durch das Frenulum ist die Zunge mit dem Mundboden verbunden.

Die orale Zunge wird von 4 Muskeln gebildet (M. genioglossus, M. hypoglossus, M. styloglossus und M. palatoglossus). Diese entspringen außerhalb und münden in die Zunge. Sensorisch ist die Zunge vom N. lingualis versorgt, der durch das Foramen ovale zieht und in das Ganglion gasseri mündet. Die motorische Versorgung erfolgt durch den N. hypoglossus. Die Geschmacksknospen werden durch die Chorda tympani, den sensorischen Teil des N. facialis, versorgt. Die Blutversorgung erfolgt vorwiegend über die aus der A. carotis externa kommenden Aa. linguales. Die Zunge besitzt einen submukös gelegenen Lymphgefäßplexus. Es gibt 3 Hauptrichtungen des Lymphabflusses aus der oralen Zunge. Die Zungenspitze drainiert in die submentalen Lymphknoten, die lateralen Zungenanteile drainieren in die submandibulären und von dort in die tief zervikalen Lymphknoten. Der Lymphabfluss der Zungenmitte erfolgt direkt in die unteren tief zervikalen Lymphknoten.

Pathologie und Ausbreitung

Bei 95 % der Zungentumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Leukoplakien sind häufig. Bereiche eines Lichen ruber planus, die in 1–2 % der Fälle in ein Karzinom übergehen, müssen ähnlich wie Leukoplakien ebenfalls als Präkanzerosen angesehen werden (Silverman et al. 1985).

Die Mehrzahl der Zungentumoren treten am seitlichen Zungenrand im mittleren Teil der Zunge auf. Sie breiten sich frühzeitig auf den vorderen Abschnitt und den Mundboden aus. Etwa 25% der Tumoren entstehen im hinteren Anteil. Diese infiltrieren in die Zungenmuskulatur, den Mundboden und den Zungengrund sowie in den Sulcus glossotonsillaris, in den Gaumenbogen und in die Mandibula. Etwa 20% der Läsionen entstehen im Bereich der Zungenspitze, und werden meist frühzeitiger entdeckt. Nur etwa 4% der Tumoren sind im Zungenrücken lokalisiert (Frazell u. Lucas 1962).

Das Erscheinungsbild der Zungentumoren ist unterschiedlich. Sie können exophytisch ulzerierend, aber auch als oberflächliche Ulzeration mit tiefer Infiltration oder in Fissuren auftreten. Lymphknotenmetastasen sind mit etwa 35–50 % zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig, ein bilateraler Befall besteht in 5 % der Fälle (Lindberg 1972). Das Risiko der Lymphknotenmetastasierung steigt mit dem T-Stadium (◘ Tab. 17.10), bei T3- und T4-Tumoren bestehen zu 15–20 % auch kontralateral positive Lymphknoten. Das Risiko eines subklinischen Lymphknotenbefalls wird von Byers et al. mit 19 % (T1-/T2-N0-Patienten) bzw. 32 % (T3-/T4-N0-Patienten) angegeben (Byers et al. 1988). Fukano et al. zeigen, dass das Risiko für eine zervikale Lymphknotenmetastasierung bei einer Infiltrationstiefe von mehr als 5 mm auf über 50 % ansteigt, und empfehlen daher eine elektive Halsbehandlung ab einer Invasionstiefe von 5 mm (Fukano et al. 1997). Die ersten befallenen Lymphknotenstationen sind die subdigastrischen und jugulodigastrischen Lymphknoten, gefolgt von submandibulären und jugulären. Der Befall der submentalen Lymphknoten ist seltener; er tritt v. a. bei Tumoren der Zungenspitze auf. Patienten mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen haben im Verlauf ein Risiko von 27 %, auch kontralateral eine Lymphknotenmetastasierung zu erleiden. Aufgrund der frühen Lymphknotenmetastasierung werden etwa 12 % der Patienten durch Halslymphknoten symptomatisch.

Klinische Manifestation und Staging

Patienten mit einem Tumor der oralen Zunge klagen initial meist über ein unspezifisches Fremdkörpergefühl bzw. unspezifische Missempfindungen. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann der Sprech- oder Schluckakt beeinträchtigt sein.

Ulzerierende Läsionen sind häufig mit Mundgeruch und Schmerzen assoziiert. Die klinische Untersuchung beinhaltet die Inspektion der Mundhöhle, die Palpation von Zunge und Mundboden sowie die Beurteilung der Zungenmobilität. CT und MRT sind zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärbefundes und des Lymphknotenstatus sinnvoll.

Behandlung

Eine Übersicht über die Behandlungsmethoden liefert ◘ Abb. 17.6.

Kleine Tumoren

Operative Verfahren und Bestrahlung erreichen bei kleinen Tumoren (T1-Tumoren und oberflächliche

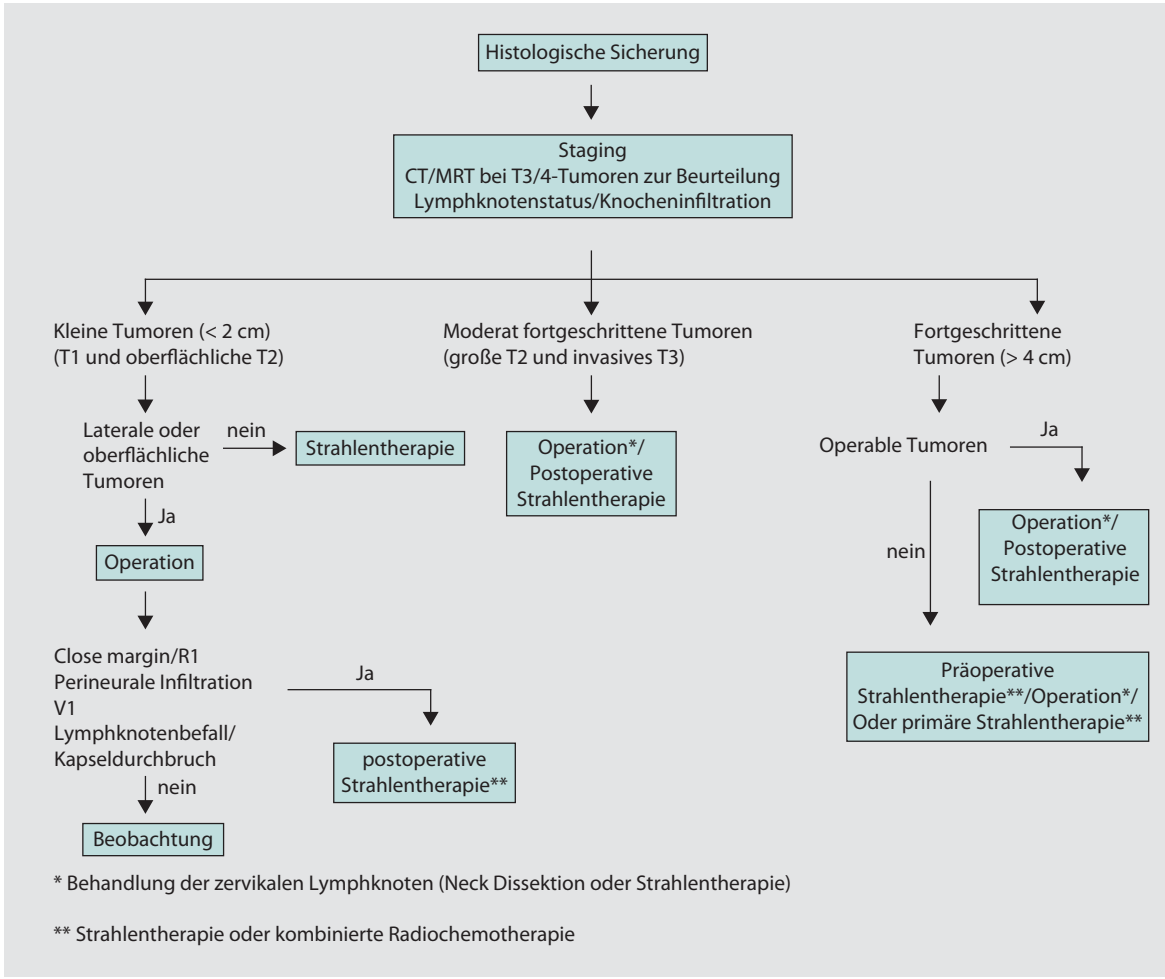


Abb. 17.6 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Zungenkarzinom der vorderen zwei Drittel (orale Zunge)

T2-Tumoren) gleiche Heilungsraten. Oberflächliche gut abgegrenzte Tumoren können chirurgisch mit guten funktionellen Ergebnissen reseziert werden. Die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie ist gegeben bei

- R1- oder Close-margin-Resektion,
- Lymphknotenbefall,
- extrakapsulärem Wachstum und
- perineuraler Infiltration.

Eine primäre Radiotherapie sollte bei aus medizinischen Gründen inoperablen Patienten durchgeführt werden. Falls ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach Operation erwartet wird, ist ebenfalls eine primäre strahlentherapeutische Behandlung indiziert. Die primäre Radiotherapie für kleine Zungentumoren kann als Kombination aus externer Bestrahlung und interstitieller Brachytherapie oder als alleinige Brachytherapie durchgeführt werden.

Mäßig fortgeschrittene Tumoren

Große T2-Tumoren und T3-Tumoren werden zumeist mit partieller Glossektomie und postoperativer Strahlentherapie behandelt.

Lokal fortgeschrittene Tumoren

Fortgeschrittene T4-Tumoren können nur sehr selten geheilt werden. Wenn möglich, sollte eine Operation mit nachfolgender Bestrahlung durchgeführt werden. Eine präoperative Strahlentherapie mit dem Ziel einer Tumorverkleinerung kann eine sekundäre, eingeschränkt radikale Operation ermöglichen. Bei inoperablen Patienten erfolgt eine primäre Radio(chemo)therapie.

Cave

Aufgrund der hohen Inzidenz von Lymphknotenmetastasen, v. a. in höheren T-Stadien, ist die elektive Behandlung der Halslymphknoten indiziert.

Ergebnisse

Bei lokalisierten Tumoren liegt nach Scholl et al. (1986) die lokale Kontrollrate nach operativer Resektion bei 78–87 %, eine postoperative Bestrahlung verbessert die lokale Kontrolle auf 95 %. O'Brien et al. (1986) berichten über ein 5-Jahres-rezidivfreies-Überleben nach alleiniger Operation in der T1-N0-Situation von 73 % und in der T2-N0-Situation von 62 %.

Nach alleiniger strahlentherapeutischer Behandlung liegen die lokalen Kontrollraten stadienabhängig zwischen 60 % und 90 % und die langfristigen Überlebensraten zwischen 30 % und 80 % (Tab. 17.3). Die Bedeutung der interstitiellen Brachytherapie für die Tumorkontrolle wurde in vielen Studien gezeigt. Ein Literaturreview von Marcus et al. zeigt, dass in lokalisierten Stadien die alleinige Brachytherapie oder die Kombination von Brachytherapie und externer Bestrahlung der alleinigen externen Bestrahlung überlegen ist.

Fein et al. (1994) verglichen die lokale Kontrolle und die Komplikationen der Strahlentherapie bzw. Operation. Hierbei zeigte sich, dass die Ergebnisse von Operation und Strahlentherapie bei T1- (76 % vs. 79 %) und T2-Tumoren (72 % vs. 76 %) vergleichbar sind. Bei T3- und T4-Tumoren schneidet die Kombination von Operation und postoperativer Strahlentherapie deutlich besser als die alleinige Strahlentherapie ab. Im Fall von positiven Schnitträndern kann neben der externen Bestrahlung auch eine interstitielle Brachytherapie angewendet werden (Fietkau et al. 1991). Diese zeigt in kleineren Studien ähnlich wie bei der primären Behandlung bessere Ergebnisse als eine alleinige externe Bestrahlung.

Komplikationen

Im Anschluss an die Strahlentherapie, auch nach kompletter Abheilung möglicher Mukosadefekte, klagen viele Patienten über Missempfindungen oder Brennen im Zungenbereich. Die Geschmacksstörungen nach Zungenbestrahlungen bilden sich 1–3 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie zurück, können jedoch auch länger anhalten.

Bei gleichzeitiger Mundtrockenheit bleibt die Geschmacksempfindung im Vergleich zum prätherapeutischen Zustand meist eingeschränkt. Bei lang andauernden Problemen sollte immer auch ein Soorbefall ausgeschlossen werden. Kleinere, selbstlimitierende Weichgewebsnekrosen sind häufig.

Cave
Falls sie auftreten, muss ein Tumorrezidiv ausgeschlossen werden.

Die Behandlung ist konservativ und besteht aus regelmäßiger Kontrolle, Antibiose und Pentoxifyllin. Im Fall von Schmerzen können lokal analgetische Salben angewandt werden. Bei größeren, therapieresistenten Nekrosezonen kann eine hyperbare Sauerstofftherapie eingesetzt werden. Eine chirurgische Sanierung ist nur als Mittel der letzten Wahl anzusehen. Osteoradionekrosen treten gelegentlich auf.

Cave
Der zeitliche Abstand zur Strahlentherapie kann Monate, aber auch Jahre betragen.

Die Behandlung ist im Wesentlichen identisch mit der bei Weichgewebsnekrosen. Die Heilung dauert jedoch häufig mehrere Monate. Zahnprothesen müssen entsprechend angepasst werden, um Verletzungen zu verhindern.

Cave
Besondere Vorsicht ist bei Zahnextraktionen im weiteren Verlauf geboten. Diese sollten wenn möglich unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden.

Eine strahlentherapiebedingte Xerostomie ist häufig und hängt vom bestrahlten Speicheldrüsenvolumen und der Dosis ab. Nach Behandlung mit interstitieller Brachytherapie oder intraoraler Elektronentherapie mittels Tubus haben die Patienten meist keine Einschränkung der Speicheldrüsenfunktion.

Postoperative Strahlentherapie

Technik

Das initiale Zielvolumen beinhaltet das Tumorbett und die zervikalen Lymphknotenstationen. Das Boost-Volumen umfasst das Tumorbett und die befallenen Lymphknotenstationen.

Die Immobilisierung des Patienten für die externe Bestrahlung erfolgt in Rückenlage mittels thermoplastischer Maske. Ein Mundkeil drückt die Zunge nach unten, öffnet den Mund und erlaubt auf diese Weise, große Teile der Wangenschleimhaut, der Lippen und der Kommissur aus dem Bestrahlungsfeld herauszuhalten und den Abstand zum Oberkiefer zu vergrößern.

Zur Behandlung des Primärtumors und der oberen zervikalen Lymphknotenstationen werden isozentrische opponierende Photonenfelder verwendet. Die mittleren bzw. unteren zervikalen bzw. supraklavikulären Lymphknoten werden wenn erforderlich bei ausgedehnter Metastasierung durch ein ventral aufgesetztes Photonenfeld eingefasst.

Das Boost-Volumen umfasst den Primärtumor und evtl. befallene Lymphknoten. Felddefinitionen erfolgen entweder durch Feldverkleinerung der lateral opponierenden Felder oder als CT-basierte 3-D-konformale Mehrfeldertechnik.

Feldgrenzen

Vordere Feldgrenze	Direkt vor der Mandibula, die Unterlippe sollte wenn möglich ausgeblockt werden
Obere Feldgrenze	1–1,5 cm oberhalb der Zungenunterseite. Bei Lymphknotenbefall muss diese Feldgrenze die oberen jugulären Lymphknoten bis zur Fossa jugularis mit einschließen
Hintere Feldgrenze	Die Level-II-Lymphknoten werden mit ins Feld einbezogen. Die hintere Feldgrenze liegt somit hinter den Processi spinosi und muss in jedem Fall die gesamte Narbe mit einfassen
Untere Feldgrenze	Unterhalb Hyoid bzw. oberhalb der Incisura thyroidea superior

Dosis

- Das initiale Zielvolumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt.
- Das Boost-Volumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis 60–66 Gy aufgesättigt.

Primäre Radiotherapie

T1-N0-Tumor, gut differenziert

- Zielvolumen: Primärtumor mit 2 cm Sicherheitssaum
- Technik: interstitielle Brachytherapie oder intraoraler Elektronentubus
- Dosis: s. Mundbodenkarzinom

T1-N0-Tumor schlecht differenziert, T2-N0-Tumor

- Zielvolumen: Primärtumor mit 2 cm Sicherheitssaum, einschließlich der Level-I- (submental/submandibulär) und Level-II-Lymphknoten
- Technik: Immobilisierung mittels thermoplastischer Maske; Einsatz eines Mundkeils wie bei postoperativer Bestrahlung; seitlich opponierende Photonenfelder; Boost wenn möglich mittels interstitieller Brachytherapie, sonst Elektronen-Boost intraoral oder über seitlich opponierende Felder bzw. CT-basierte 3-D-konformale Technik; Boost-Volumen: Primärtumor mit 1–2 cm Sicherheitssaum
- Dosis: s. Mundbodenkarzinom

T3–4 N+

- Zielvolumen: PT mit 2 cm Sicherheitssaum unter Einschluss der gesamten zervikalen Lymphknotenstationen
- Technik: Feldgrenzen wie bei postoperativer Strahlentherapie
- Dosis: Das initiale Zielvolumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt
- Das Boost-Volumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis 60–66 Gy aufgesättigt. Bei großen Tumoren evtl. auch Dosen bis 70 (+) Gy. Hierfür kann evtl. nochmals eine Feldverkleinerung nach 60–66 Gy vorgenommen werden
- Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren scheint in der primären Situation eine hyperfraktionierte-akzelerierte Technik mit simultaner Chemotherapie in Hinblick auf lokale Kontrolle, Überleben und Spätkomplikationen besser zu sein, z. B. nach dem Kölner Protokoll: Gesamtdosis 69,9 Gy; initiales Zielvolumen 50,4 Gy; 19,5 Gy Concomitant-Boost (Staar et al. 2001).

17.3.11 Wange

Anatomie

Die Wangen bilden die laterale Begrenzung der Mundhöhle. Sie erstreckt sich vom oberen Alveolarkamm zum unteren Alveolarkamm und in anteriorer bzw. posteriorer Richtung von der vorderen Kommissur bis zur Retromolarregion. Der Ausführungsgang der Gl. parotis mündet in Höhe des zweiten oberen Molaren in die bukkale Mukosa. Die Wangen sind innen von Schleimhaut bedeckt. Diese geht in die Lippen über und ist gleichartig aufgebaut. Die muskulären Wände bestehen aus dem M. orbicularis oris und dem M. buccinator. Der M. masseter liegt lateral des M. buccinator. Der Bichat-Fettpfropf liegt über der äußeren Faszie des M. buccinator und gibt der Wange die typische Form. Die Blutversorgung erfolgt über einen Ast der A. facialis, die sensorische Versorgung über Äste des N. maxillaris und N. mandibularis, die motorische Versorgung durch den N. facialis. Die Wangen bilden zusammen mit den Lippen eine Funktionseinheit beim Mundschluss. Bei einer Läsion des N. facialis sammelt sich der Speisebrei in der betroffenen Seite mit der Folge, dass Speichel und Speisebrei aus dem betroffenen Mundwinkel tropfen.

Pathologie und Ausbreitung

Der Großteil der Tumoren besteht aus wenig differenzierten Plattenepithelkarzinomen. Sie entstehen auf dem Boden einer Leukoplakie. Meist beginnen sie an der vorderen Kommissur entlang der Okklusionsebene und sind bis in den Retromolarraum lokalisiert.

Frühe Stadien sind häufig kleine, exophytische Läsionen. Fortgeschrittene Tumoren tendieren zu ulzerierendem Wachstum und zeigen häufig eine Infiltration der Wangenmuskulatur bis hin zur Mitbeteiligung des Wangenweichgewebes. Bei Übergreifen insbesondere auf den mandibulären Alveolarkamm kommt es zu Knocheninfiltration. Eine Ausbreitung nach dorsal erfasst den Arcus palatoglossus und den weichen Gaumen.

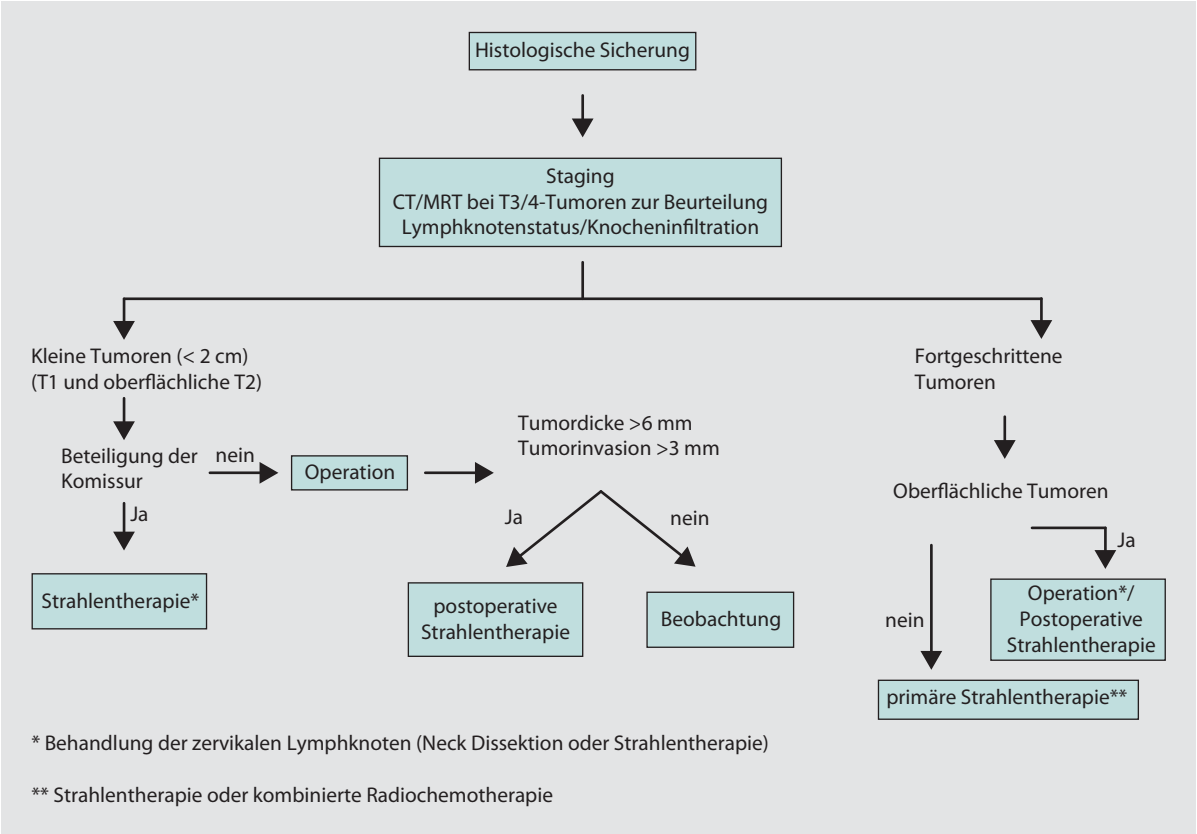


Abb. 17.7 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Wangenkarzinom

Die primären Lymphknotenstationen sind die submandibulären und subdigastrischen sowie die submentalen und parotidealen Lymphknoten. Die Inzidenz des Lymphknotenbefalls wird zwischen 9 % und 31 % angegeben, das Risiko des subklinischen Befalls mit 16 %.

Bilateraler Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose ist ungewöhnlich.

Fortgeschrittene Tumoren haben mit etwa 60 % ein deutlich höheres Risiko für Lymphknotenbefall.

Verruköse Karzinome sind selten, finden sich im Vergleich zur restlichen Mundhöhle jedoch am häufigsten in der Wangenregion. Sie imponieren als oberflächliche Läsionen und zeigen meist nur eine minimale Tiefeninfiltration. Lymphknotenmetastasen treten erst spät auf.

Klinische Manifestation und Staging

Frühe Stadien sind meist kleine, exophytische Läsionen, fortgeschrittene Tumoren tendieren zu ulzerierendem Wachstum mit tiefer Invasion. Anamnestisch imponiert häufig ein Fremdkörpergefühl. Gelegentlich besteht durch den Tumor eine Verlegung des Ausführungsgangs der Gl. parotis mit konsekutiver Schwellung der Drüse oder durch eine Infiltration des M. buccinator ein Trismus. Bei Verletzungen des Tumors durch den Kauvorgang können intermittierende Blutungen bestehen.

Tipp

Die histologische Sicherung gelingt nicht immer auf Anhieb und muss bei hinreichendem Verdacht wiederholt werden.

Eine CT- und MRT-Bildgebung ist zum Ausschluss einer Knochenbeteiligung und für die Beurteilung der Infiltrationstiefe und des Lymphknotenbefalls sinnvoll, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren.

Behandlung

Die Behandlungsmethoden können Abb. 17.7 entnommen werden.

Kleine Tumoren

Kleine Tumoren (T1-Tumoren und oberflächliche T2-Tumoren) ohne Nähe oder Beteiligung der Lippenkommissur können problemlos lokal exzidiert werden. Größere Tumoren oder Tumoren mit Beteiligung der Kommissur werden aufgrund der besseren kosmetischen und funktio-

Tab. 17.15 Ergebnisse der Behandlung von Karzinomen der Wangenschleimhaut: Rezidivlokalisation in Abhängigkeit vom T- und N-Stadiums. (Aus: Nair et al. 1988)

Stadium	Lokalrezidiv, Anzahl (%)	Lymphknotenrezidiv, Anzahl (%)	Lokoregionäre Rezidive, Anzahl (%)
T1 N0	0/13 (0)	0/13 (0)	0/13 (0)
T2 N0	13/49 (27)	7/49 (14)	18/49 (37)
T3 N0	15/49 (31)	1/49 (2)	15/49 (31)
T4 N0	6/12 (50)	1/12 (8)	7/12 (58)
Jedes T N1	51/94 (54)	48/94 (51)	55/94 (59)
Jedes T N3	12/17 (71)	15/17 (88)	15/17 (88)

nellen Ergebnisse (Mundschluss) häufig primär strahlentherapeutisch behandelt.

Fortgeschrittene Tumoren

Oberflächliche T2- bzw. T3-Tumoren können mittels primärer Strahlentherapie gut behandelt werden, bei tiefer Muskelinvasion zeigen sich allerdings deutlich schlechtere Heilungsraten. Bei fortgeschrittenen Tumoren oder bei Knocheninfiltration ist die Kombination von Operation und adjuvanter Bestrahlung die Therapie der Wahl.

Eine elektive Behandlung der ipsilateralen Halslymphknoten wird von vielen Autoren empfohlen, lediglich im Stadium T1 kann eine engmaschige Beobachtung ausreichen.

Ergebnisse

Das 5-Jahres-krankheitsfreie-Überleben nach alleiniger Strahlentherapie beträgt in Abhängigkeit vom Staging des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls 50–60 %.

Ash berichtet über eine lokale Kontrollrate von 52 % bei 374 primär bestrahlten Patienten (Ash 1962). Allerdings verringert sich die lokale Kontrolle bei fortgeschrittenen Tumoren auf lediglich 25 %. Nair et al. berichten von 105 Plattenepithelkarzinomen der Wangenschleimhaut, die mittels Resektion und Neck dissection behandelt wurden (Nair et al. 1988). In einer multivariaten Analyse war die Tumordicke von mehr als 6 mm der einzige prognostisch signifikante Faktor. Eine Tiefeninfiltration von mehr als 3 mm war nur in der univariaten Analyse hochsignifikant. Aus diesem Grund sollten diese Patienten eine postoperative Bestrahlung erhalten. In der Analyse von Pop et al. zeigte sich die elektive Bestrahlung des Lymphabflusses als wichtigster prognostischer Faktor (Pop et al. 1989). Eine elektive Behandlung der Halslymphknoten sollte bei allen T2-bis T4-Tumoren erfolgen. Diaz et al. (2003) berichten von einem stadienabhängigen 5-Jahres-Überleben von 78 % bis 50 %, wobei die wichtigsten prognostischen Faktoren der Lymphknotenbefall und das extrakapsuläre Wachstum waren.

Eine postoperative Strahlentherapie ist bei Lymphknotenbefall indiziert (Tab. 17.5).

Komplikationen

Im Bereich der Wange entwickeln sich selten ausgeprägte Spätkomplikationen. Falls die Kaumuskeln im Bestrahlungsfeld liegen, steigt bei Dosen über 50–55 Gy das Risiko eines Trismus an. Bei Bestrahlung des ganzen Halses gelten die gleichen Risiken wie bei den übrigen Tumoren der HNO-Region.

Strahlentherapeutische Techniken

Primäre Strahlentherapie

Zielvolumen

- T1/2 N0: Primärtumor mit 2 cm Sicherheitssaum und die ipsilateralen Level-IB- und Level-II-Lymphknotenstationen (submandibulär bzw. subdigastrisch),
- T1/2 N1: Primärtumor und die gesamten ipsilateralen zervikalen Lymphknotenstationen,
- N2 oder N3: Primärtumor und die gesamten zervikalen Lymphknotenstationen,
- bei lokal fortgeschrittenen Tumoren scheint in der primären Situation eine hyperfraktioniert-akzelerierte Technik mit simultaner Chemotherapie in Hinblick auf lokale Kontrolle, Überleben und Spätkomplikationen besser zu sein, z. B. nach dem Kölner Protokoll: Gesamtdosis 69,9 Gy; initiales Zielvolumen 50,4 Gy; 19,5 Gy Concomitant-Boost (Staar et al. 2001),
- das Boost-Volumen umfasst den Primärtumor und, falls befallen, die entsprechenden Lymphknotenstationen.

Technik

Es erfolgt eine Immobilisierung des Patienten in Rückenlage mittels thermoplastischer Maske. Ein intraoraler Keil ermöglicht die Auslagerung der Zunge. Bei einseitiger Bestrahlung wird klassischerweise eine Mixed-beam-Technik bestehend aus Elektronen und Photonen oder reine Photonenbestrahlung in Keilfiltertechnik eingesetzt. Bei ipsilateraler Bestrahlung empfiehlt es sich, grundsätzlich eine CT-gestützte 3-D-konformale Technik zur genaueren Definition des Zielvolumens und besseren Schonung von Risikostrukturen einzusetzen. Die mittleren bzw. unteren zervikalen bzw. supraklavikulären Lymphknoten werden, wenn erforderlich, durch ein asymmetrisches, ventrales Photonenfeld eingefasst.

■ **Feldgrenzen**

Vordere und obere Feldgrenze	Mindestens 2 cm Sicherheitssaum vom sichtbaren bzw. tastbaren Tumor. Direkt vor der Mandibula, die Unterlippe sollte wenn möglich ausgeblockt werden
Hintere Feldgrenze	Hinter dem Processus mastoideus (N0) bzw. hinter den Processi spinosi bei N+-Situation
Untere Feldgrenze	Unterhalb Hyoid bzw. oberhalb der Incisura thyroidea superior

■ **Dosis**

- Das initiale Zielvolumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt.
- Das Boost-Volumen wird bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy bis 66 Gy (T1) bzw. 70 Gy (T2) aufgesättigt.
- Die Bestrahlung des Boosts ist auch mittels interstitieller Techniken möglich (ungefähr 20 Gy als PDR-Technik bei 0,5 Gy/Puls/h).

Postoperative Strahlentherapie

Das initiale Zielvolumen beinhaltet das Tumorbett einschließlich des gesamten Operationsgebiets und die ipsilateralen Lymphknotenstationen. Das Boost-Volumen umschließt einen verbliebenen Tumorbefall (z. B. nach R+-Resektion).

■ **Dosis**

Eine Dosis von 60 Gy bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy wird auf das gesamte Zielvolumen appliziert. Areale mit bekanntem Resttumorbefall werden bis 66–70 Gy aufgesättigt.

17.3.12 Alveolarkamm und Gingiva

Anatomie

Die Gingiva besteht aus schleimhautüberkleidetem Bindegewebe. Dieses ist fest mit dem Periost des Alveolarkamms am Unter- und Oberkiefer verbunden. Die Gingiva des Unterkiefers bedeckt die Mandibula und erstreckt sich von gingival-buccal bis zum Übergang der verschieblichen Mukosa des Mundbodens. Die Schleimhaut der Gingiva enthält keine Speicheldrüsen. Die Gingiva wird sensorisch über die Äste des N. trigeminus (V2 und V3) versorgt.

Pathologie und Ausbreitung

Histologisch finden sich zumeist Plattenepithelkarzinome. Am häufigsten entstehen sie in der Region der Molaren und Prämolaren und sind oft mit Leukoplakien assoziiert.

Verruköse Karzinome sind deutlich seltener und entstehen meist im Bereich der mandibulären Gingiva. Neben der oberflächlichen Ausbreitung infiltrieren Plattenepithelkarzinome der unteren Gingiva die Mandibula, das Trigonum retromolare, die anliegende Wangenschleimhaut und den Mundboden. Eine Infiltration über das Foramen mentale oder mandibulare erfolgt bei weniger als 10 % der Patienten. Karzinome der Gingiva des Oberkiefers infiltrieren oft den harten und weichen Gaumen, die angrenzende Wangenschleimhaut und darunter liegende knöcherne Strukturen. Byers et al. berichten, dass bei 22 % der Patienten der Tumor mit einer Leukoplakie assoziiert war, dass 36 % eine Infiltration der Mandibula hatten und bei 5 % der Patienten eine perineurale Infiltration gefunden wurde (Byers et al. 1981).

Die Lymphknotenmetastasierung erfolgt primär in die submandibulären und Jugularis-interna-Lymphknoten. Bei Diagnosestellung finden sich bei etwa 16 % der Patienten klinisch positive Lymphknoten; ein kontralateraler Lymphknotenbefall zeigte sich nur bei 3 % der Patienten. Subklinischer Befall der Lymphknoten findet sich bei etwa 15–20 % der Patienten (Byers et al. 1981).

Klinische Manifestation und Staging

Der Patient stellt sich meist mit einer Gewebswucherung am Gingivarand oder einer Ulzeration des Zahnfleisches vor. Oft wird der Tumor nach einer Zahnextraktion oder durch plötzliche Schwierigkeiten mit einer bislang problemlos sitzenden Zahnprothese symptomatisch.

Intermittierende Blutungen und Schmerzen treten meist nach Verletzung des Tumors auf. Eine Infiltration des N. mandibularis kann sich in Parästhesien der Unterlippe äußern. Trotz fehlender radiologischer Zeichen besteht in bis zu 50 % der Fälle eine Invasion des darunter liegenden Knochens. Eine oberflächliche Knocheninfiltration wird bei den Gingivakarzinomen nicht als T4-Stadium gewertet (◘ Tab. 17.11: AJCC 2002 – Ergänzung zu T-Stadien »oral cavity primary tumor staging«).

Behandlung

Die Behandlungsmethoden können ◘ Abb. 17.8 entnommen werden.

■ **Kleine Tumoren**

Die Therapie der Wahl bei kleinen Tumoren (T1-Tumoren und oberflächliche T2-Tumoren) ist in den allermeisten Fällen die operative Sanierung. Bei sehr kleinen Befunden kann eine transorale Resektion möglich sein, meist ist jedoch eine Alveolarkammresektion notwendig. Bei

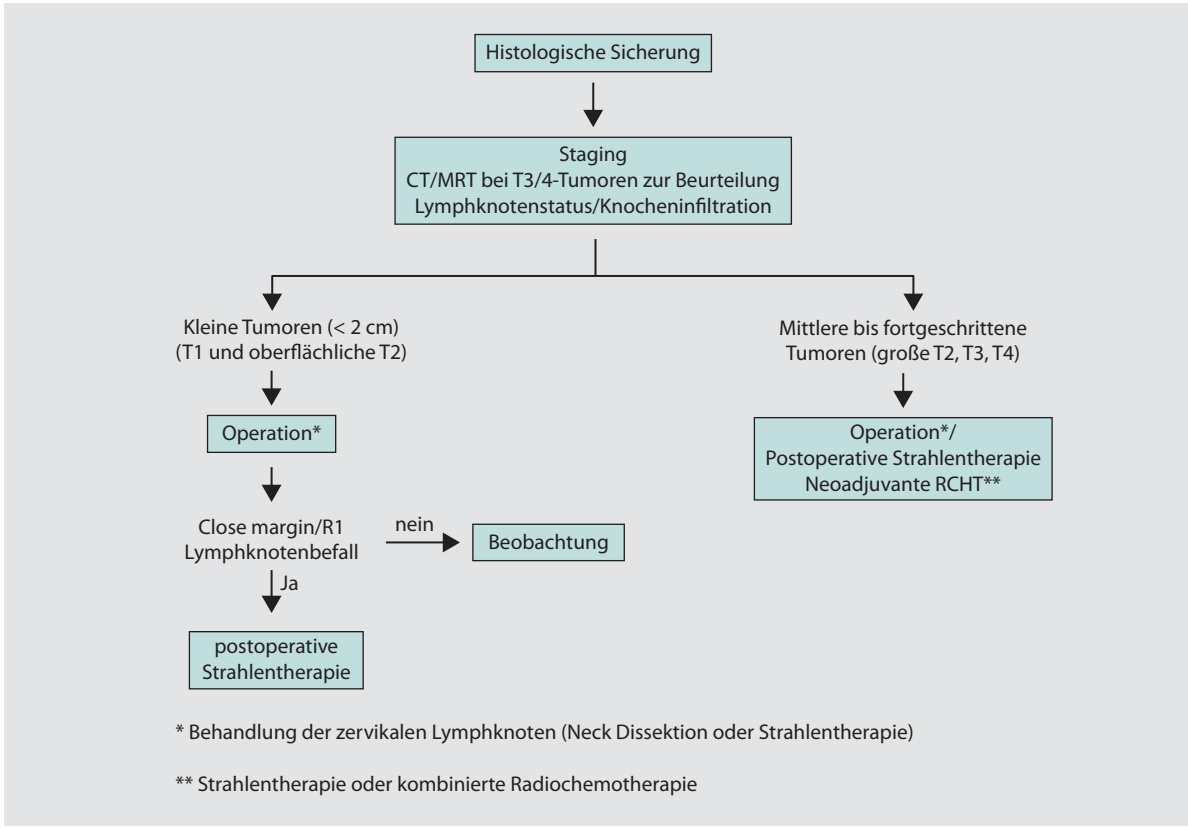


Abb. 17.8 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Alveolarkamm- bzw. Gingivakarzinom

Knocheninvasion ist eine Unterkieferkastenresektion obligat. Falls histologisch eine Close-margin- oder eine R1-Situation besteht, ist eine entsprechende adjuvante bzw. postoperative Radiotherapie indiziert.

Fortgeschrittene Tumoren

Auch bei fortgeschrittenen Tumoren (große T2-Tumoren, T3- und T4-Läsionen) ist die Operation die Primärtherapie der Wahl. Häufig ist eine ausgedehntere Knochenresektion, z. B. eine Hemimandibulektomie, notwendig.

Aufgrund der häufigen lokalen subperiostalen Infiltration und Ausbreitung ist eine postoperative adjuvante Strahlentherapie meist indiziert, um mikroskopisch positive Schnittränder oder einen subklinischen Lymphknotenbefall zu behandeln. Eine postoperative Strahlentherapie der Lymphabflusswege ist bei Befall von mehr als einem Lymphknoten oder Kapseldurchbruch ebenfalls indiziert.

Ergebnisse

Die 5-Jahres-Überlebensraten nach chirurgischer Resektion liegen stadienabhängig zwischen 77 % und 24 %. Cady und Catlin berichten von 606 operierten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Gingiva (Cady u. Catlin 1969). Die Überlebensrate betrug für Läsionen im Bereich der unteren Gingiva 43 % und für gingivale Tumoren des maxillären Alveolarkamms 40 %. Byers et al. berichten von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 43 % bei Plattenepithelkarzinomen der mandibulären Gingiva (Byers et al. 1981). Durch eine postoperative Strahlentherapie bei Patienten mit minimalem Absetzungsrand bzw. R1, perineuraler Infiltration oder zervikalem Lymphknotenbefall konnte in 95 % der Fälle eine lokale Kontrolle erreicht werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren werden mit alleiniger Bestrahlung 5-Jahres-Überlebensraten von 30–40 % erzielt (Byers et al. 1981).

Komplikationen

Strahlentherapeutische Spätkomplikationen beinhalten

- Geschmacksverlust,
- Xerostomie,
- Zahnkaries,
- Weichgewebsnekrosen und
- Osteoradionekrosen.

Bei fortgeschrittenen Tumoren steigt das Komplikationsrisiko an. Bei Bestrahlung der Kaumuskulatur und des Kiefergelenks kann ein Trismus auftreten.

Strahlentherapeutische Techniken

Primäre Strahlentherapie

Kleinere Tumoren der mandibulären Gingiva können mittels eines intraoralen Elektronentubus in Kombination mit opponierenden Photonenfeldern behandelt werden. Läsionen der vorderen Gingiva werden meist über opponierende Photonenfelder bestrahlt.

Das Zielvolumen beinhaltet den mandibulären Absetzungsrand und bei perineuraler Invasion die gesamte ipsilaterale Mandibula vom Foramen mentale bis zum temporomandibulären Gelenk. Bei fortgeschrittenen Tumoren oder bei Lymphknotenbefall muss der gesamte zervikale Lymphknotenbereich eingefasst werden.

Das Boost-Volumen umfasst das Tumorbett und evtl. befallene Lymphknoten. Bei Einzeldosen von 2 Gy liegt die empfohlene Gesamtdosis für T1- bzw. T2-Tumoren zwischen 60 Gy und 65 Gy und für T3-Tumoren bei 70 Gy. Aufgrund der Nähe zum Knochen und dem damit verbundenen Osteo(radio)nekroserisiko haben interstitielle Techniken keine Bedeutung für die Behandlung.

Postoperative Strahlentherapie

Die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie besteht

- nach Resektion von großen Tumoren,
- bei R1- oder Close-margin-Resektion,
- bei perineuraler Infiltration,
- bei Lymphknotenbefall und
- bei Kapseldurchbruch.

Eine Dosis von 60 Gy bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy wird auf das gesamte Zielvolumen appliziert. Areale mit bekannten Tumorresiduen werden bis 66 Gy aufgesättigt.

17.3.13 Trigonum retromolare

Anatomie

Das Trigonum retromolare beschreibt eine dreieckige Knochenfläche auf jeder Kieferseite, die distal des letzten Molaren liegt. Die mediale Weichteilbegrenzung bildet die Raphe pterygomandibularis, eine bindegewebige Verbindung zum Processus pterygoideus des Keilbeins.

Die bindegewebigen Septen der Raphe pterygomandibularis bilden neben dem Processus alveolaris maxillae et mandibulae den Insertionsort für den M. buccinator. Hinter der Raphe pterygomandibularis liegt die Fossa pterygoidea. In dieser laufen die Nn. linguales und dentales. Zwischen der pterygoidalen Muskelgruppe und dem Foramen mandibularis liegt ein kleines Fettdepot, durch das der N. mandibularis zieht, bevor er den Canalis alveolaris betritt. Die erste drainierende Lymphknotenstation besteht aus den subdigastrischen Lymphknoten.

Pathologie und Ausbreitung

Den Großteil der Tumoren im Trigonum retromolare machen Plattenepithelkarzinome aus. Die Ausbreitung erfolgt früh in

- die benachbarte Wangenschleimhaut,
- die Tonsille,
- die untere Gingiva und
- das mandibuläre Periost. Nach posterior infiltriert werden kann
- die Fossa pterygomandibularis und
- der M. pterygoideus medialis.

Der Befall des Knochens gilt als Spätsymptom.

Die Inzidenz des Lymphknotenbefalls liegt höher als bei Tumoren der Gingiva. 39 % der Patienten zeigen initial einen Lymphknotenbefall, der subklinische Befall wird mit 25 % angegeben (Byers et al. 1984).

Klinische Manifestation und Staging

Tumoren des retromolaren Dreiecks verursachen häufig Schmerzen, die sich auf den äußeren Gehörgang oder die Periaurikularregion projizieren. Die Invasion der pterygoidalen Muskelgruppe kann einen Trismus verursachen.

Zur Abklärung einer häufig frühzeitigen Ausbreitung in die benachbarten Strukturen und zur Abklärung des Lymphknotenstatus ist eine Schnittbilddiagnostik erforderlich.

Tipp

Zum Ausschluss einer tumorösen Infiltration der pterygoidalen Muskulatur eignet sich die MRT besser.

Behandlung

Die Behandlungsmethoden können ◘ Abb. 17.9 entnommen werden.

Kleine Tumoren

Die lokalen Kontrollraten für kleine Tumoren (T1-Tumoren und oberflächliche T2-Tumoren) nach Operation und primärer Strahlentherapie sind im Wesentlichen vergleichbar. Bei Infiltration in die Tonsillenregion, die Wangenschleimhaut oder den weichen Gaumen und dadurch bedingter ausgedehnter Operation sollte die Strahlentherapie bevorzugt werden.

Cave

Müssen vor Therapie die Molaren extrahiert werden, steigt die Komplikationsrate einer anschließenden Strahlentherapie an.

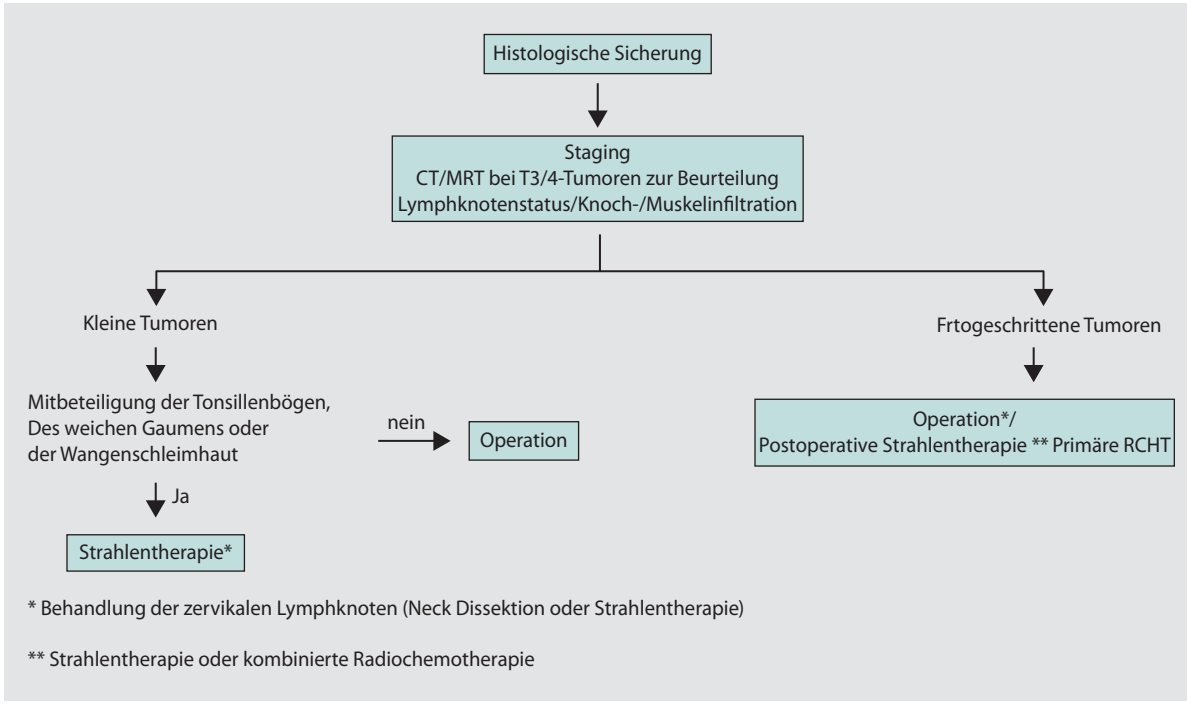


Abb. 17.9 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Karzinom des Trigonum retromolare

Fortgeschrittene Tumoren

Zu den fortgeschrittenen Tumoren gehören große T2-Tumoren, T3- und T4-Läsionen. Oberflächliche T3-Tumoren können primär strahlentherapeutisch behandelt werden. Bei bestehender ossärer Infiltration steht die Operation als initiale Therapie im Vordergrund. In den meisten Fällen ist eine adjuvante Strahlentherapie erforderlich. Bei Befall von mehr als einem Lymphknoten oder Kapseldurchbruch ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert.

Ergebnisse

Die 5-Jahres-Überlebensraten der chirurgischen Resektion liegen stadienabhängig zwischen 77 % und 24 %. Mit alleiniger Strahlentherapie können lokale Kontrollraten von 70–76 % bei Patienten mit T1- bis T3-Tumoren erreicht werden. Die Kombination mit einer Salvage-Operation erhöht dieses Ergebnis auf 92–100 % (Byers et al. 1984).

Strahlentherapeutische Techniken

Primäre Radiotherapie

- Kleine sicher lateralisierte Läsionen ohne Lymphknotenbefall: Primärtumor mit Sicherheitssaum von mindestens 2 cm einschließlich der ipsilateralen Level-IB- und Level-II-Lymphknoten (submandibulär bzw. subdigastrisch),
- sicher lateralisierter, kleiner Tumor mit einer ipsilateralen Lymphknotenmetastase ohne Kapseldurchbruch: Primärtumor und gesamter ipsilateraler zervikaler Lymphabfluss einschließlich supraklavikulär,
- alle anderen Fälle (fortgeschrittenere Tumoren bzw. mehr befallene Lymphknoten): Primärtumor und beidseitige gesamte zervikale Lymphknotenstationen,
- Boost-Volumen: Primärtumor mit 1–2 cm Sicherheitssaum einschließlich befallener Lymphknoten.

Technik

Immobilisierung des Patienten in Rückenlage mittels thermoplastischer Maske. Einsatz eines Mundkeils zum Schutz und zur Verlagerung der Zunge aus dem Bestrahlungsfeld. Bei der Bestrahlung nur einer Halsseite CT-gestützte 3-D-konformale Mehrfeldertechnik. Die mittleren bzw. unteren zervikalen bzw. supraklavikulären Lymphknoten werden, wenn erforderlich, durch ein asymmetrisches, ventrales Photonenfeld eingefasst.

Feldgrenzen

Vordere Feldgrenze Obere Feldgrenze	Mindestens 2 cm vor dem Tumor Mindestens 2 cm oberhalb des Tumors. Bei Befall der Tonsille (mindestens 1,5 cm oberhalb des harten Gaumens)
Hintere Feldgrenze	Hinter dem Processus mastoideus (N0) bzw. hinter den Processi spinosi bei N+-Situation. Bei Befall der Tonsille einschließlich der pterygoidalen Muskulatur und der retropharyngealen Lymphknoten
Untere Feldgrenze	Unterhalb Hyoid bzw. oberhalb der Incisura thyroidea superior

Dosis

Die Dosis bei Tumoren des Trigonum retromolare beträgt bei T1- bzw. -2-Tumoren normalerweise 60–65 Gy über 6–6,5 Wochen, und 70 Gy für T3- bis T4-Tumoren über 7 Wochen. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren scheint in der primären Situation eine hyperfraktioniert-akzelerierte Technik mit simultaner Chemotherapie in Hinblick auf lokale Kontrolle, Überleben und Spätkomplikationen besser zu sein, z. B. nach dem Kölner Protokoll: Gesamtdosis 69,9 Gy; initiales Zielvolumen 50,4 Gy; 19,5 Gy Concomitant-Boost (Staar et al. 2001).

17.3.14 Harter Gaumen

Anatomie

Der Gaumen bildet das Dach der Mundhöhle und gleichzeitig die kaudale Begrenzung der Nasenhöhle. Die knöchernen vorderen zwei Drittel des Gaumens werden als harter Gaumen bezeichnet. Dieser setzt sich aus den Processi palatinae der Maxilla und dem Pars horizontalis ossis palatinae zusammen. Anterior und lateral grenzt der harte Gaumen an den Alveolarkamm der Maxilla und an das Zahnfleisch. Posterior geht der harte Gaumen in den weichen Gaumen über. Der harte Gaumen wird von einer dem Periost aufliegenden Schleimhaut bedeckt, in der die kleinen Speicheldrüsen liegen.

Pathologie und Ausbreitung

Bösartige Tumoren des harten Gaumens sind meist adenoidzystische oder mukoepidermoidale Karzinome. Auch Kaposi-Sarkome und Melanome kommen im Bereich des harten Gaumens vor. Plattenepithelkarzinome sind meist primär gingivalen Ursprungs und breiten sich sekundär auf den harten Gaumen aus. Primäre Plattenepithelkarzinome des harten Gaumens sind sehr selten. Nur etwa 0,5–3 % aller Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle entstehen dort.

Das Risiko für klinisch positive Lymphknoten wird mit 13–24 % bei Primärdiagnose angegeben. Das Risiko für einen subklinischen Lymphknotenbefall liegt bei 22 %.

Klinische Manifestation und Staging

Patienten mit Karzinomen des harten Gaumens stellen sich häufig initial beim Zahnarzt wegen schlecht sitzenden Prothesen, Schmerzen, lockeren Zähnen oder nichtheilenden Druckstellen vor. Intermittierende Blutungen oder Parästhesien können auftreten. Bei der Diagnostik steht die Schnittbilddiagnostik im Vordergrund.

Tipp

Bei der Untersuchung des Lymphknotenstatus muss besonders auf die fazialen und retrozygomatischen Lymphknoten geachtet werden.

Tipp

Bei adenoidzystischen Karzinomen ist eine MRT-Diagnostik zur Beurteilung der perineuralen Infiltration unbedingt erforderlich.

Behandlung

In den meisten Fällen ist die Operation die erste Behandlung (◘ Abb. 17.10).

Oberflächliche Läsionen ohne Knochenbefall können ebenfalls primär bestrahlt werden, allerdings liegen dafür nur wenige Daten vor. Empfohlen werden Dosen von 60 Gy (2 Gy Einzeldosis) für den gesamten Gaumen mit nachfolgender Aufsättigung der Tumorregion auf 70 Gy.

Aufgrund der frühzeitigen Mitbeteiligung der Knochen ist die Operation jedoch meist die Therapie der Wahl. Bei ausgedehnteren Tumoren oder Lymphknotenbefall sollte eine postoperative Strahlentherapie mit 60 Gy angeschlossen werden. Risikoregionen mit z. B. minimal tumorfreien Absetzungsrändern können dann zusätzlich kleinvolumig bis 66 Gy bestrahlt werden.

Die im Vergleich häufiger vorkommenden bösartigen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen des harten Gaumens werden zumeist mittels Operation und adjuvanter Bestrahlung behandelt (s. Kap. Speicheldrüsen).

Ergebnisse

Wang berichtet von einem 3-Jahres-krankheitsfreien-Überleben von 58 % bei strahlentherapeutisch behandelten Patienten aller Stadien (Wang 1983). Yorozu et al. berichten von 31 Patienten mit Karzinomen des harten Gaumens (19 davon mit PEC; Yorozu et al. 2001). Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 48% über alle Tumorstadien angegeben. Patienten mit befallenen Lymphknoten schneiden mit einem 5-Jahres-Überleben von 19% im Gegensatz zu 65% bei lymphknotennegativen Patienten deutlich schlechter ab. Die lokale Kontrolle schwankt stadienabhängig zwischen 18 % und 57 %.

17.4 Oropharynxkarzinom

F. Wenz

17.4.1 Allgemeines

Der Oropharynx besteht aus

- Tonsillenloge,
- Zungengrund,
- dem weichen Gaumen mit Uvula,
- seitlichen Rachenwänden
- und hinterer Rachenwand.

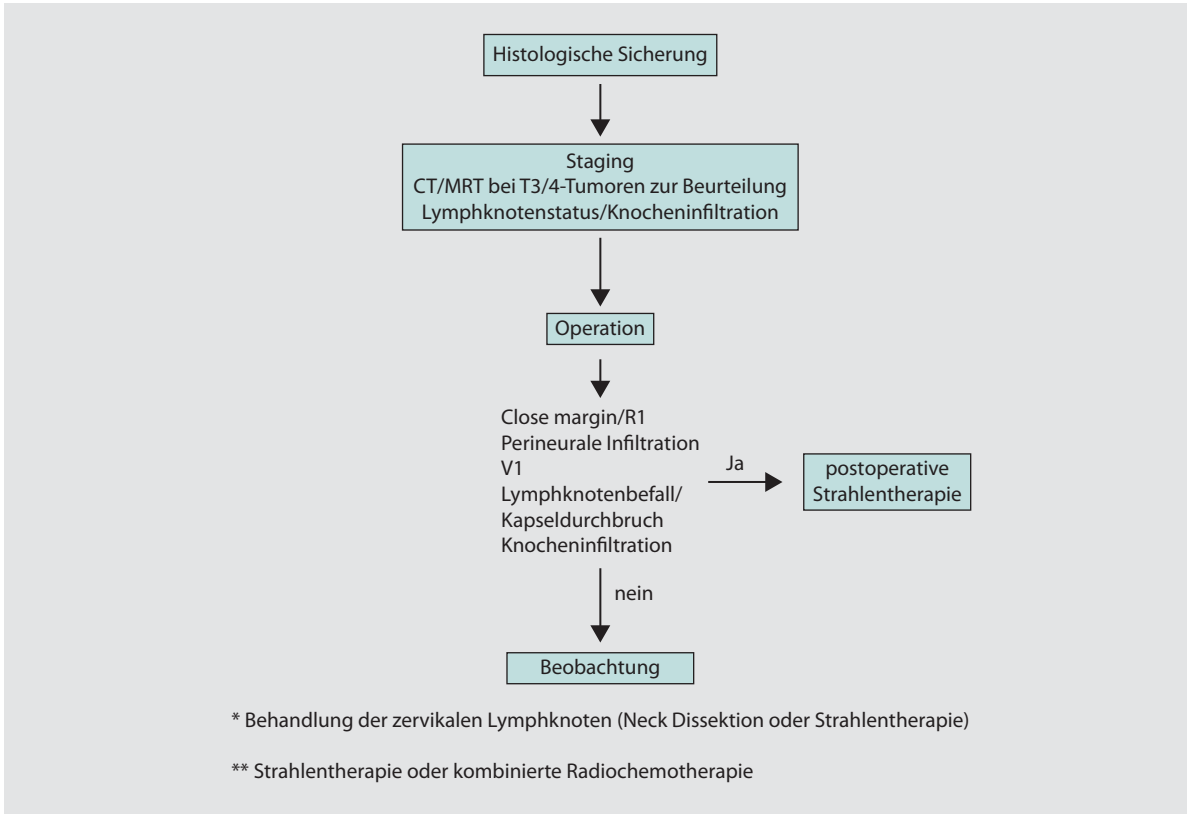


Abb. 17.10 Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit neu diagnostiziertem Karzinom des harten Gaumens

Die Inzidenz von bösartigen Tumoren in dieser Region liegt bei etwa 0,5 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohnern pro Jahr. Am häufigsten mit etwa 60 % sind Tumoren der Tonsillenloge, gefolgt von Zungengrundkarzinomen (etwa 25 %) und Tumoren des weichen Gaumens (etwa 10%). Der Altersgipfel liegt zwischen 60 und 70 Jahren, wobei Männer 3- bis 4-mal häufiger betroffen sind als Frauen. Als Risikofaktoren für die Tumorentstehung gelten v. a. Alkohol- und Nikotingenuss, die untereinander einen multiplikativen Effekt aufweisen. Ein weiterer Risikofaktor bei fehlenden klassischen Risikofaktoren ist ein HPV-Befall (»human papilloma virus«), insbesondere die Untergruppen HPV 16 und 18. Ein HPV-Befall scheint eine inverse Korrelation mit *p53*-Mutationen aufzuzeigen, ein besseres Ansprechen auf Radiochemotherapie mit sich zu bringen und insgesamt eine günstigere Prognose zu haben. Die Inzidenz der HPV assoziierten Oropharynxkarzinome hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und erreicht teilweise bis zu 25 % der Fälle (Ang et al. 2010).

Oropharynxkarzinome metastasieren häufig lymphogen, v. a. in die Lymphknotenregionen II–IV. Bei T2-Tumoren findet man im Durchschnitt bereits bei 40 % der Patienten befallene Lymphknoten. Insbesondere bei Tumoren des Zungengrundes finden sich schon in frühen Stadien in etwa 70 % Lymphknotenmetastasen, die dann auch schon in etwa 30 % bilateral auftreten. Bei Tumoren der Tonsille haben kleine Karzinome im vorderen Tonsillenstiel in 15 % der Fälle eine okkulte ipsilaterale Lymphknotenmetastasierung. Bei den Tumoren im Tonsillenbett liegt die okkulte Rate bei etwa 50%, wobei in etwa 15% bilaterale Lymphknotenmetastasen zu finden sind. Als Risikofaktoren gelten

- eine extrakapsuläre Tumorextension,
- mehr als 2 befallene Lymphknoten und
- Lymphknoten größer als 3 cm.

Eine Übersicht über die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Tumoren der einzelnen Regionen des Oropharynx zeigt ◘ Tab. 17.16

Der häufigste Ort der Fernmetastasierung ist in der Lunge, gefolgt von Knochen- und Lebermetastasen.

Tab. 17.16 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen unterschiedlicher Tumorlokalisationen (Lindberg 1972)

	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)
Tonsille	24	18	34	24
Weicher Gaumen	56	15	8	21
Oropharynxwand	41	18	19	22
Zungengrund	22	16	26	36

Tab. 17.17 Primärtumor

T1	Tumor < 2 cm
T2	Tumor 2–4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4 a	Infiltration von Larynx, tiefe Zungenmuskulatur, mediales Pterygoid, harter Gaumen, Mandibula
T4 b	Infiltration von lateraler Pterygoidmuskulatur, Pterygoidplatten, lateraler Nasopharynx, Schädelbasis oder A. carotis

17.4.2 Pathologie

Etwa 90 % der Oropharynxkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (verhornende und nichtverhornende). Es werden 4 Grade unterschieden:

- G1: gut differenziert,
- G2: mäßig differenziert,
- G3: schlecht differenziert und
- G4: undifferenziert.

Je höher der Malignitätsgrad ist, desto seltener sind Zeichen einer Verhornung nachzuweisen. Seltenere histologische Typen betreffen Tumoren kleiner Speicheldrüsen oder lymphoepitheliale Tumoren. Auch maligne Lymphome können den Waldeyerschen Rachenring befallen, werden in diesem Kapitel wegen der unterschiedlichen Biologie und Therapie aber nicht weiter behandelt. Da der HPV-Status zunehmend als prädiktiver und prognostischer Faktor akzeptiert wird, sollte eine Bestimmung am histologischen Präparat erfolgen.

17.4.3 Staging

Tumoren des Oropharynx werden nach der TNM-Klassifikation von 2010 eingeteilt wie in den Tab. 17.7, Tab. 17.8 und Tab. 17.19 aufgeführt.

Tab. 17.18 Lymphknoten

N1	Ipsilateral, solitär, < 3 cm
N2a	Ipsilateral, solitär, 3–6 cm
N2b	Ipsilateral, multipel, < 6 cm
N2c	Bilateral, < 6 cm
N3a	Metastasen > 6 cm
N3b	Ausdehnung bis in die Spraklavikulargrube

Tab. 17.19 Klinische Stadien des Oropharynxkarzinoms

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IV A	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2	M0
Stadium IV B	jedes T	N3	M0
Stadium IV C	jedes T	jedes N	M1

Die Klassifikation der Lymphknotenmetastasierung entspricht derjenigen anderer Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (außer Nasopharynx). Staging-Untersuchungen beinhalten eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie der Tumorregion und des zervikalen Lymphabflusses. Eine Sonographie der Halsregionen kann zusätzlich bei einer höheren Sensitivität zur genauen N-Klassifikation herangezogen werden. Zum Ausschluss von Fernmetastasen sollte ein Thoraxröntgenbild (besser CT Thorax), eine Oberbauchsonographie und ein Skelettszintigramm erfolgen. Zunehmend werden FDG-PET Untersuchungen zum Staging eingesetzt.

Mediastinale Lymphknoten zählen als Fernmetastasen!

17.4.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Bei T1/T2-Tumoren scheint die Operation und die Bestrahlung äquivalente Therapieergebnisse zu erzielen. Meist wird jedoch eine Operation durchgeführt. Die Operation umfasst hierbei die Resektion des Primärtumors und eine selektive neck dissection, die bei einer höheren

Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung in eine radikale Neck dissection (Level I–V) ausgeweitet werden sollte.

Tipp

Besteht der Verdacht oder eine hohe Wahrscheinlichkeit eines bilateralen Lymphknotenbefalls, so sollte die Neck dissection auch auf beiden Halsseiten durchgeführt werden.

Ab einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium sollte eine postoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen (s. Abschnitt »Postoperative Bestrahlung«).

Die Hämoglobinkonzentration hat sich als prognostischer Marker erwiesen, weshalb der Hb im physiologischen Bereich gehalten werden sollte (Denis et al. 2004). Eine Studie, bei der mit Hilfe von Erythropoetin ein Hb-Mangel ausgeglichen werden sollte, zeigte allerdings einen negativen Einfluss (Henke et al. 2003). Als mögliche Ursache gilt, dass es wahrscheinlich durch eine zu stark gesteigerte Erythropoese zu einer Zunahme der Viskosität und damit zu einem Abfall der Sauerstoffversorgung im Tumor gekommen war. Weiterhin konnte der negative Einfluss des Rauchens während der Radiotherapie gezeigt werden, sodass eine Rauchkarenz anzustreben ist (Browman et al. 1993).

Cave

Nach einer Strahlentherapie besteht bei schlechtem Zahnstatus ein erhöhtes Risiko einer Osteomyelitis im Kieferbereich, deshalb muss vor einer geplanten Strahlentherapie zur Elimination potenzieller Foci eine Zahnsanierung erfolgen.

Meist ist die Zahnsanierung mit einer Extraktion der kariösen Zähne verbunden, da zahnerhaltende Methoden einen rechtzeitigen Therapiebeginn zu lange herauszögern würden. Eine Strahlentherapie kann nach Abschluss der Wundheilung der Zahnextraktion (etwa 10 Tage) begonnen werden.

Während der und nach der Bestrahlung bedürfen die Zähne einer intensiven Zahnpflege. Hierzu zählt u. a. eine Fluorodierungsschiene (abendliches Auftragen von Fluorodierungsgel, z. B. Elmex Gelée) und wiederholte Mundspülungen mit antimykotischen Lösungen (Amphomoronal) und Panthenol.

Tipp

Bei Vorhandensein metallischer Zahnfüllungen, die während der Therapie im Bestrahlungsvolumen liegen, sollte die Zahnschiene auch während der eigentlichen Bestrahlung getragen werden.

Hierdurch soll verhindert werden, dass durch Sekundärelektronen Dosisspitzen auf die Wangenschleimhaut oder den Zungenrand auftreffen.

Bei Schluckbeschwerden aufgrund eines großen Primärtumors sollte schon vor der Strahlentherapie an die Anlage einer PEG-Ernährungssonde gedacht werden, da unter der Therapie häufig mit einer Verschlechterung bestehender Schluckbeschwerden zu rechnen ist.

Cave

Ein Großteil der Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten, leiden in der zweiten Therapiehälfte unter ausgeprägten Schluckbeschwerden, sodass auch bei diesem Kollektiv eine PEG-Anlage vor Therapiebeginn empfohlen werden kann.

Primäre Bestrahlung

Das Zielvolumen umfasst den Primärtumor und die zervikalen und supraklavikulären Lymphabflusswege beidseits.

Tipp

Nur bei frühen Tonsillenkarzinomen oder Tumoren des weichen Gaumens, die nicht die Mittellinie überschreiten und nicht den Zungengrund infiltrieren, kann auf die Bestrahlung der kontralateralen Lymphabflusswege verzichtet werden.

Die Zieldosis beträgt 50–60 Gy für potenziell mikroskopisch befallene Regionen und 66–75 Gy auf makroskopische Tumoranteile.

Postoperative Bestrahlung

Eine postoperative Bestrahlung sollte bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3 oder >pN1) oder bei Vorliegen von Risikofaktoren (Peters et al. 1993) durchgeführt werden.

Risikofaktoren, die eine postoperative Bestrahlung erfordern

- Lymphknoten mit extrakapsulärer Tumorausbreitung
- Primärtumor mit Einwachsen in die Mundhöhle
- Resektionsränder knapp oder positiv
- Nerveninfiltration durch den Tumor
- 2 Lymphknoten befallen
- Größter Knoten > 3 cm

Nach Ang et al. (2001) besteht bei einem Risikofaktor – ausgenommen extrakapsuläre Tumorausbreitung – eine mittlere Risikokonstellation. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren oder einer extrakapsulären Tumorausbreitung besteht eine Hochrisikosituation. Eine Dosis von 60 Gy in

2-Gy-Einzeldosen sollte auf Regionen mit Risikofaktoren appliziert werden. Regionen mit mehreren Risikofaktoren sollten eine Boost-Bestrahlung von 3 × 2 Gy erhalten. Der potenziell befallene Lymphabfluss sollte im operierten Gebiet bei alleiniger Strahlentherapie eine Mindestdosis von 57,6 Gy erhalten, im nichtoperierten Gebiet mindestens 50–54 Gy. Makroskopische Tumorreste werden wie in der Primärsituation mit 66–70 Gy behandelt.

Tipp

Die postoperative Strahlentherapie sollte zeitnah an der Operation erfolgen, da ein verzögerter Bestrahlungsbeginn mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

In einer prospektiven Studie konnten Ang et al. zeigen, dass die Gesamtbehandlungszeit (Operation mit Bestrahlung) – speziell wenn keine Radiochemotherapie erfolgt - einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat: Das aktuarische 5-Jahres-Überleben lag bei 76 %, 62 % und 38 % für eine Gesamtbehandlungszeit von < 11 Wochen, 11–13 Wochen und > 13 Wochen.

Tipp

Es ist deshalb ratsam, eine ggf. notwendige Zahnsanierung intraoperativ durchzuführen, um das postoperative Intervall so kurz wie möglich zu halten.

Zusätzlich kann die Behandlungszeit durch eine Hyperfraktionierung oder Akzelerierung verkürzt werden (Ang et al. 2001).

Neuere Studien zeigen ebenso einen Vorteil durch eine postoperative Radiochemotherapie oder Radioimmuntherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie (s. unten).

Therapieintensivierung

Änderung der Fraktionierung

Da der Zeitfaktor eine relevante Rolle speziell bei der definitiven oder alleinig postoperativen Radiotherapie spielt, wurde durch eine Änderung der Fraktionierung wurde versucht, die Therapieergebnisse zu verbessern. Hierbei wurden v. a. eine Hyperfraktionierung und eine Akzelerierung getestet.

Bei der Hyperfraktionierung zeigte sich insbesondere bei der randomisierten EORTC-Studie (22791) eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle bei Oropharynxkarzinomen (2 × 1,15 Gy pro Tag bis 80,5 Gy) gegenüber einer konventionellen Bestrahlung (1 × 2 Gy pro Tag bis 70 Gy) mit einer 5-Jahres-lokalen-Kontrollrate von 59 % gegenüber 40 %. Die Toxizität in beiden Armen war vergleichbar (Horiot et al. 1992). Im Gegensatz hierzu konnte die CHART-Studie bei einer Dosierung von 3 × 1,5 Gy pro Tag bis 54 Gy verglichen mit einer normofraktionierten Behandlung bis 66 Gy keinen Vorteil in der lokalen Tumorkontrolle oder dem Überleben zeigen (Dische et al. 1997).

Eine Akzelerierung der postoperativen Bestrahlung von 7 Wochen auf 5 Wochen zeigte bei Hochrisikopatienten einen Trend zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und verlängertem Überleben. Die akuten Nebenwirkungen in Form einer schweren Mukositis waren allerdings bei Akzelerierung signifikant höher (Ang et al. 2001). Eine deutlich höhere Spättoxizität zeigte auch der experimentelle Arm der EORTC 22851-Studie (35× 2 Gy vs. 3× 1,6 Gy bis 70 Gy mit Therapiepause): 4 % vs. 14 %. Allerdings konnte durch die Akzelerierung eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht werden (5 Jahre 46 % vs. 59 %; Horiot et al. 1997).

Die RTOG-9003-Studie verglich in einem vierarmigen Studiendesign eine normofraktionierte Bestrahlung mit 35 × 2 Gy mit einer reinen Hyperfraktionierung (2 × 1,2 Gy/Tag bis 81,6 Gy), eine hyperfraktionierte Akzelerierung mit Split course (2 × 1,6 Gy bis 67,2 Gy) und einer hyperfraktionierten Akzelerierung mit Concomitant-Boost-Technik (1,8 und 1,5 Gy bis 50,5 bzw. 69,9 Gy Gesamtdosis). Hierbei zeigte sich die Hyperfraktionierung und das Schema mit dem Concomitant-Boost den beiden anderen Armen signifikant überlegen (2-Jahresüberleben 55 % vs. 45 %; Fu et al. 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer Therapieintensivierung einer Radiotherapie ohne simultane Chemotherapie durch Änderung der Fraktionierung eine höhere lokale Kontrolle bei in der Regel höherer Toxizität zu erreichen ist.

Radiochemotherapie

Der Einsatz einer zusätzlichen Chemotherapie zur Radiotherapie kann neben dem lokal additiven oder synergistischen Effekt auch Einfluss auf eine evtl. vorhandene Mikrometastasierung haben. Verschiedene Studien untersuchten die Kombinationstherapie im Vergleich mit der alleinigen Strahlentherapie. In einer Metaanalyse aus 63 Studien konnte ein absoluter Überlebensvorteil von 4 % nach 2 und 5 Jahren durch die Kombination mit einer Chemotherapie erzielt werden (Pignon et al. 2000, 2009).

In der Arbeit von Brizel et al. wurden alle Patienten mittels Hyperfraktionierung (2 × 1,25 Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 75 Gy behandelt. Der experimentelle Arm erhielt in der 1. und 6. Behandlungswoche eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU. Der Radiochemotherapiearm zeigte nach 3 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil (61 % vs. 41 %; Brizel et al. 1998).

In einer multizentrischen deutschen Studie wurde eine hyperfraktioniert akzelerierte Bestrahlung mit Concomitant-Boost bis 69,9 Gy angewendet. Eine Gabe einer simultanen Chemotherapie in der 1. und 5. Woche (Carboplatin/5-FU) wurde randomisiert. Auch hier zeigte sich bei einer höheren Mukositisrate ein signifikanter Vorteil für die kombinierte Radiochemotherapie (2 Jahre progressionsfreies Überleben: 58 % vs. 45 %). Der Vorteil wurde v. a. bei Oropharynxkarzinomen gesehen, für Hypopharynxkarzinome war der Benefit nicht signifikant (Staar et al. 2001). Zusätzlich wurde in dieser Studie die Gabe von G-CSF getestet. Es stellte sich heraus, dass die G-CSF-Gabe einen signifikant negativen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle hatte (Staar et al. 2001).

Budach et al. (2005) konzipierten eine Studie, bei der der Radiochemotherapiearm (hyperfraktioniert akzeleriert bis 70,6 Gy mit Mitomycin C/5-FU) eine vergleichbare Toxizität wie der alleinige Radiotherapiearm haben sollte (hyperfraktioniert akzeleriert bis 77,6 Gy). Die lokale Kontrolle und das Überleben waren bei vergleichbarer Toxizität im kombinierten Arm besser (lokale Kontrolle 50 % vs. 37 %; Überleben: 29 % vs. 24 %). Auch in der postoperativen Situation ist eine kombinierte Radiochemotherapie einer alleinigen Radiotherapie überlegen. Die Arbeitsgruppen von Cooper und Bernier konnten bei Risikopatienten (R1-Resektion, T3/4-Tumor, 2 Lymphknoten, Kapseldurchbruch) einen signifikanten Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Cisplatin zur postoperativen Radiotherapie sehen (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Hierbei verdichten sich zunehmend die Hinweise, dass vor allem die simultane Applikation der Chemotherapie zur Radiotherapie die günstigsten Ergebnisse erzielt (Tobias JS et al 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch eine Radiochemotherapie eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens zu erreichen ist. Allerdings war dies zumeist mit einer deutlich höheren Akuttoxizität verbunden.

Radioimmuntherapie

Eine hohe Expression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR – epidermal growth factor receptor) liegt bei ca. 90 % der Plattenepithelkarzinome in Kopf-Hals-Bereich vor und korreliert mit einem schlechteren Therapieergebnis, einem schlechteren Ansprechen auf die Radiotherapie und einer erhöhten Lokalrezidivrate nach alleiniger Radiotherapie (Bonner et al JA 2006 und 2010).

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den EGFR bindet, die Rezeptordimerisierung verhindert und so die Signaltransduktion hemmt. In vitro und in vivo wurden synergistische Effekte mit Radiotherapie beobachtet, sodass klinische Studien zur kombinierten Radioimmuntherapie mit Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren durchgeführt wurden. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie war das Fünf-Jahres-Überleben um knapp 10 % erhöht, sodass die Radioimmuntherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen erscheint. Insbesondere Patienten mit Oropharynxtumoren und stark ausgeprägten Hautausschlägen scheinen besonders von der zusätzlichen Antikörpertherapie zu profitieren (Bonner et al 2006, 2010).

Im Folgenden wurde dann die kombinierte Radiochemotherapie mit Cetuximab gegen die kombinierte Radiochemotherapie ohne Cetuximab in einer klinischen Studie getestet. Erste Ergebnisse der RTOG 0522 ergaben jedoch keinen zusätzlichen Benefit (Ang KK et al 2011).

17.4.5 Bestrahlungstechnik

Es erfolgt stets eine Bestrahlung der Primärtumorregion und der Lymphabflusswege, wobei zumeist die beidseitigen Lymphabflusswege bestrahlt werden.

Cave

Nur bei einem geringen Risiko für bilateralen Lymphknotenbefall kann auf die Bestrahlung der kontralateralen Seite verzichtet werden.

Die Feldgrenzen für Oro- bzw. Hypopharynxkarzinome liegen in der Regel:

- superior: Jochbogen
- anterior: 2 cm des ventralen Tumorrands
- posterior: Mittelohr, Spitze der Processus spinosi
- inferior: 1 cm unterhalb der Klavikula.

Konventionell stehen hierfür 2 verschiedene Techniken zur Verfügung, die je nach Tumorausdehnung und Tumorlokalisation angewendet werden:

3-Felder-Hals

Der kraniale Anteil des Zielvolumens wird über 2 opponierende seitliche Gegenfelder bestrahlt. Die Blenden sind asymmetrisch zugefahren, sodass der Zielpunkt an der kaudalen Feldgrenze zu liegen kommt (ungefähr Höhe des Hyoid). Das kaudale Zielvolumen wird durch ein asymmetrisch an die kranialen Felder angesetztes AP-Feld bestrahlt. Hierbei werden das Rückenmark und der Larynx durch einen zentralen Block ausgespart. Ab einer Dosis von 36 Gy werden die kranialen Felder von dorsal bis in Projektion auf die Wirbelkörpermitte zu Rückenmarksschonung zugefahren und Lymphknoten in dem entsprechenden Gebiet mit Elektronen der entsprechenden Energie aufgesättigt. Bei größeren Tumormassen im Bereich des Feldanschlusses oder tief liegende Zungengrundkarzinome, die in den Hypopharynx hineinwachsen, sollte eine 2-Felder-Technik angewendet werden.

Tab. 17.20 Lokale Tumorkontrolle nach alleiniger Strahlentherapie beim Zungengrundkarzinom aufgeteilt nach T-Stadium (Studien mit > 100 Patienten; Parsons et al. 2002)

T-Stadium	Lokale Tumorkontrolle (%)
T1	89–100
T2	71–91
T3	59–81
T4	38–52

Tab. 17.21 Lokale Tumorkontrolle nach alleiniger Strahlentherapie beim Tonsillenkarzinom aufgeteilt nach T-Stadium. (Studien mit > 100 Patienten; Parsons et al. 2002)

T-Stadium	Lokale Tumorkontrolle (%)
T1	77–94
T2	63–81
T3	39–80
T4	19–63

Tab. 17.22 Lokoregionäre Tumorkontrolle nach alleiniger Strahlentherapie beim Zungengrundkarzinom aufgeteilt nach klinischem Stadium (Studien mit > 100 Patienten; Parsons et al. 2002)

Klinisches Stadium	Lokoregionäre Tumorkontrolle (%)
I	100
II	100
III	83
IV	65

Tab. 17.23 Lokoregionäre Tumorkontrolle nach alleiniger Strahlentherapie beim Tonsillenkarzinom aufgeteilt nach klinischem Stadium (Studien mit > 100 Patienten; Parsons et al. 2002)

Klinisches Stadium	Lokoregionäre Tumorkontrolle (%)
I	63–100
II	73–75
III	49–85
IV	33–65

2-Felder-Hals

Das oben genannte Zielvolumen wird über 2 laterale Felder bestrahlt, die das gesamte Zielvolumen erfassen. Um im Bereich der supraklavikulären Lymphknoten nicht durch die Schultern strahlen zu müssen, wird ein Tischdrehwinkel von 5–15° verwendet. Auch hier müssen die Felder nach etwa 36 Gy von dorsal zur Rückenmarksschonung verkleinert und die entsprechenden Gebiete mittels Elektronen aufgesättigt werden. Insgesamt kommt es bei der 2-Felder-Technik wegen der unterschiedlichen Körperdurchmesser des Zielvolumens zu deutlich mehr Dosisinhomogenitäten als bei der 3-Felder-Technik.

Konformationsstrahlentherapie

Verschiedene Ansätze versuchen mit einer speziellen Anordnung der Bestrahlungsfelder eine Schonung des Rückenmarks, ohne die oben beschriebene Kombination aus Photonen und Elektronenfeldern zu erzielen. Dies ist jedoch zumeist mit einer erhöhten Inhomogenität im Zielvolumen verbunden. Mögliche Techniken sind eine Pendelbestrahlung (Bratengeier et al. 2000) oder eine Mehrfeldertechnik mit einfacher Intensitätsmodulation (Wiggenraad et al. 2005).

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Durch die IMRT ist es nicht nur möglich, eine verbesserte Dosisverteilung in der Primärtumorregion und dem Lymphabflussgebiet zu erzielen, sondern auch ggf. eine Speicheldrüse selektiv zu schonen. Näheres zur IMRT unter »Aktuelle Trends«.

17.4.6 Ergebnisse

Die chirurgischen Therapieergebnisse sind mit denen des primär strahlentherapeutischen Vorgehens vergleichbar (Parsons et al. 2002). In frühen Stadien können lokale Tumorkontrollraten von über 90% erreicht werden.

Einzelheiten der lokalen oder lokoregionären Tumorkontrollraten beim Zungengrundkarzinom oder Tonsillenkarzinom sind in den Tab. 17.20, Tab. 17.21, Tab. 17.22, Tab. 17.23 wiedergegeben. Bei den aufgeführten Zahlen sind jedoch keine Kombinationstherapien bzw. geänderte Fraktionierungsschemata berücksichtigt. Eine detaillierte Aufstellung dieser Therapieergebnisse ist dadurch erschwert, dass bei den großen randomisierten Studien zur Therapieoptimierung zumeist keine Subgruppenanalyse nach Tumorgröße, klinischem Stadium oder Tumorlokalisation (Tonsille, Zungengrund, Mundhöhle, Hypopharynx etc.) gemacht wurde. Insgesamt zeigten aber, wie oben aufgeführt, alle Studien, die einen kombinierten Radiochemotherapieansatz oder eine Dosisintensivierung durch Änderung der Fraktionierung untersucht haben, eine Verbesserung der Therapieergebnisse im Vergleich zur konventionellen alleinigen Strahlentherapie.

Tab. 17.24 Lokale Tumorkontrolle und 5-Jahres-Überleben bei Oropharynxkarzinomen aufgeteilt nach T-Stadium (nach Ang u. Garden 2006)

Tumorstadium	*n*	5-Jahres-Lokalkontrolle (%)	5-Jahres-Überleben (%)
T1	123	98	69
T2	324	84	63
T3	383	69	41
T4	168	45	23

Nach der Metaanalyse von Pignon kann durch die Hinzunahme der Chemotherapie zur Radiotherapie ein absoluter Überlebensvorteil von 4 % erreicht werden (Pignon et al. 2000, 2009).

Das Überleben der Patienten mit Oropharynxkarzinom hängt stark von der lokalen Tumorkontrolle und damit vom Tumorstadium ab. Über alle Stadien hinweg liegt das 5-Jahres-Überleben bei etwa 40–50 % (Einzelheiten in Tab. 17.24).

17.4.7 Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen treten während oder bis 90 Tage nach der Strahlentherapie auf. Neben einem Hauterythem und einem Lymphödem steht hier die Mukositis im Vordergrund. Insbesondere bei der Kombination mit einer Chemotherapie oder bei Dosisintensivierung durch Fraktionierungsänderung ist im Laufe der Bestrahlung mit einer deutlichen Mukositis zu rechnen. Klinisch äußert sich diese durch eine ausgeprägte Dysphagie, die mit ausreichender Schmerzmedikation sowie Mundspülungen (s. oben) behandelt werden sollte. Erschwerend kommt häufig eine Superinfektion durch Pilzbefall hinzu.

Tipp

Sollte keine ausreichende Nahrungsaufnahme mehr möglich sein, sollte eine PEG-Sonde angelegt werden. Häufig empfiehlt sich diese Therapiemaßnahme schon zu Beginn einer Radiochemotherapie.

Die Mukositis heilt in der Regel innerhalb von 2–3 Wochen nach Abschluss der Therapie folgenlos ab.

Schon während der Therapie kommt es zu einer Veränderung des Speichelflusses mit zunehmend zäher Konsistenz des Speichels. Die Veränderung der Speichelzusammensetzung bewirkt auch eine Änderung des pH-Wertes im Mund und führt so zu einer erhöhten Karies- und Pilzbesiedlungsgefahr.

Cave

Ab einer Dosis von 30 Gy kann die Schädigung der Speicheldrüsen irreversibel sein.

Verbunden mit der Veränderung des Speichels sind auch Geschmacksveränderungen. Diese sind in der Regel innerhalb von 2–3 Monaten nach Therapieende reversibel.

Akut kann es insbesondere bei einer kombinierten Radiochemotherapie auch zu Blutbildveränderungen kommen.

Spätfolgen

Die häufigste chronische Therapiefolge ist die Xerostomie, die ab einer Dosis von 60 Gy nahezu stets vorhanden ist.

Cave

Hierdurch kommt es auch im weiteren Verlauf nach der Strahlentherapie zu einer erhöhten Kariesanfälligkeit, weshalb eine lebenslange Zahnhygiene und Fluoridierung notwendig ist (s. oben).

Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt wurden, haben ein erhöhtes Risiko einer Osteoradionekrose der Mandibula (etwa 5–10 %). Das Risiko kann durch eine Vernachlässigung der Zahnsanierung vor Therapiebeginn und dadurch vorhandene bakterielle Foci deutlich gesteigert werden.

Neben einem chronischen Lymphödem können subkutane Fibrosen bei etwa 10 % der Patienten auftreten.

Seltene Spätfolgen der Behandlung des Oropharynxkarzinoms sind eine Myelopathie (ab 45 Gy) oder eine Knorpelnekrose des Larynxskeletts (ab 60 Gy).

17.4.8 Nachsorge bzw. Salvage

Die Nachsorge sollte regelmäßige klinische Untersuchungen mit Palpation der Halslymphknoten sowie eine Bildgebung (CT oder MRT) des Halses beinhalten. Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen konnte durch eine frühzeitige Salvage-Operation innerhalb der ersten beiden Monate nach Therapieabschluss bei Resttumorgewebe eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erreicht werden. Eine Operation zu einem späteren Zeitpunkt ist durch die zumeist deutliche Zunahme der Fibrosierung dann erschwert und mit einer erhöhten operativen Mortalität verbunden (Rodriguez et al. 1996).

Eine Rebestrahlung bei Rezidiv erbringt zumeist keinen Vorteil und ist mit einer deutlich erhöhten Komplika-

tionsrate verbunden (Dawson et al. 2001). Bei einzelnen lokalisierten Rezidiven kann u. U. eine HDR-Brachytherapie eingesetzt werden (Friedrich et al. 1997).

Zur Nachsorge gehört wegen des erhöhten Karies- und Osteoradionekroserisikos auch eine andauernde Mund- bzw. Zahnpflege.

Cave

Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei allen Zahnbehandlungen eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden sollte, um das Risiko einer Osteomyelitis bzw. -nekrose der Mandibula so gering wie möglich zu halten.

17.4.9 Aktuelle Trends

Speicheldrüsenschonung

Die Xerostomie bedeutet eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität nach erfolgreicher Behandlung des Oropharynxkarzinoms. Unterschiedliche Strategien (chemisch und physikalisch) werden zur Reduktion der Speicheldrüsenschädigung herangezogen.

Amifostin ist ein Thiol-Derivat, das Zellen vor freien Sauerstoffradikalen schützen kann. Die Substanz wurde entdeckt, als US-Militärs nach einer potenten radioprotektiven Substanz suchten. Amifostin ist eine Prodrug, die von der zellmembranständigen alkalischen Phosphatase zu ihrem aktiven Metaboliten dephosphoryliert werden muss. Der Vorgang kann in normalen Organen und Geweben mit weit höherer Geschwindigkeit ablaufen als in tumorösen Geweben. Die Ursachen hierfür sind die niedrige Aktivität von alkalischer Phosphatase, die Hypovaskularisierung und die resultierende Hypoxie in malignen Geweben. Hierdurch wird insgesamt eine mehr als ausreichende Selektivität des Zellschutzes für normales Gewebe erreicht. In einer randomisierten Studie konnten Brizel et al. zeigen, dass durch die Gabe von Amifostin sowohl die akute Xerostomie (Grad 2: 78 % vs. 51 %; $p < 0{,}0001$) als auch die chronische Xerostomie (Grad 2: 57 % vs. 34 %; $p = 0{,}002$) signifikant gesenkt werden kann. Es wurde kein Unterschied in der lokalen Tumorkontrolle oder dem Überleben zwischen den beiden Gruppen gefunden (Brizel et al. 2000). Eine deutsche Studie konnte weiterhin zeigen, dass durch den protektiven Effekt des Amifostins ebenso die Zahnschäden als Spätfolge der Bestrahlung reduziert werden können (Rudat et al. 2000). Allerdings setzt die Gabe von Amifostin einen erhöhten logistischen Aufwand voraus, da die Bestrahlung innerhalb von 15–30 min nach Applikation erfolgen muss. Zudem leidet ein nicht unerheblicher Teil der Patienten an den Nebenwirkungen (Hypotonie, Übelkeit, Brechreiz), die in der randomisierten Studie bei über 50 % der Patienten mindestens einmal auftraten (Brizel et al. 2000).

Eine physikalische Möglichkeit der Vermeidung einer dauerhaften Xerostomie ist der Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Hierbei können u. U. einseitig oder beidseitig die Ohrspeicheldrüsen vom Hochdosisbereich ausgespart werden. In prospektiven Studien konnte die Restfunktion der geschonten Speicheldrüsen nachgewiesen werden. Als Schwellenwert wird hierbei die Dosis von 24–30 Gy angegeben (Münter et al. 2004; Parliament et al. 2004). Da inzwischen der Effekt einer Parotisschonung mit Halbierung der Xerostomieraten mittels IMRT sogar in einer prospektiv-randomisierten Studie mit langem Follow-up nachgewiesen werden konnte (PARSPORT Studie, Nutting et al. 2011), wird sich diese Methode gegenüber der logistisch aufwändigen und kostenintensiven pharmalologischen Intervention durchsetzen.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Ein weiterer Vorteil der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ist die Applikation einer homogenen hohen Dosis unter Schonung von Risikoorganen (z. B. Rückenmark). Hierdurch lässt sich gegenüber einem konventionellen Vorgehen u. U. eine höhere lokale Tumorkontrolle erreichen. Erste monozentrische Ergebnisse zeigen hier viel versprechende Ergebnisse: 50 Patienten mit Oropharynxkarzinom, die am Memorial Sloan Kettering mittels IMRT behandelt wurden (größtenteils kombiniert mit einer simultanen Chemotherapie) zeigten eine regionale Progressionsfreiheit von 88 % nach 2 Jahren. Das Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 98 %. Zudem zeigten 9 Monate nach Therapieabschluss lediglich 33 % der Patienten eine Xerostomie 2. Grades (de Arruda et al. 2006).

Durch die IMRT kann auch eine Therapieintensivierung im Sinne eines integrierten Boost-Konzeptes durchgeführt werden. Ergebnisse mit größeren Patientenzahlen stehen allerdings noch aus.

Neue kombinierte Therapieansätze

Eine Verbesserung der Therapieergebnisse kann in Zukunft auch durch den Einsatz monoklonaler Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren erzielt werden. Kopf-Hals-Tumoren exprimieren zu einem großen Anteil Epidermal-growth-factor-Rezeptoren (EGFR). Erste Ansätze zur Inhibition dieser Rezeptoren verliefen erfolgreich. So konnte z. B. in einer randomisierten Phase-III-Studie der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Cetuximab zur alleinigen Strahlentherapie einen deutlichen Vorteil gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie erzielen. Dies war außer einer verstärkten Hautreaktion nicht mit einer signifikant er-

höhten Toxizität verbunden. Die Ergebnisse der Kombinationsbehandlung erreichten im Vergleich sogar historische Ergebnisse einer Radiochemotherapie, waren jedoch dann im randomisierten Vergleich einer kombinierten Radiochemotherapie unterlegen (Bonner et al. 2006; Ang et al. 2006).

17.5 Larynx- und Hypopharynxkarzinome

M. Münter, R. Krempien

17.5.1 Allgemeines, Epidemiologie, Risikofaktoren und Genetik

Gerade bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen besteht eine enge Beziehung zu Alkohol- und Zigarettenkonsum. Über 95 % der Patienten mit einem Larynxkarzinom haben geraucht (Wydner et al. 1956).

Neben Zigarettenrauchern scheinen auch Zigarren- und Pfeifenraucher ein erhöhtes Risiko zu haben, an einem solchen Tumor zu erkranken. Alkohol scheint eine eher synergistische Wirkung als eine unabhängige Wirkung zu haben. Dabei finden sich unter den Patienten mit Hypopharynxkarzinomen im Vergleich zum Larynxkarzinom mehrheitlich sehr starke Raucher und Trinker. Aus epidemiologischer Sicht erkranken v. a. ältere Männer mit einer Raucher- und Alkoholanamnese. In den letzten Jahren nimmt aber die Zahl der Frauen, die an diesen Tumoren erkranken, deutlich zu. Andere Faktoren spielen eine untergeordnete Rolle. Eine erhöhte Inzidenz v. a. von Larynxkarzinomen wurde besonders bei Personen mit Kontakt zu Nickel, Senfgas, Holzstaub oder Asbest gesehen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass bei entsprechender Asbestbelastung das Kehlkopfkarzinom als Berufskrankheit anerkannt wird.

Des Weiteren konnte in Studien (Ward u. Hanson 1988; Morrison 1988) ein Zusammenhang zwischen einem gastroösophagealen Reflux (GERD) und Larynxkarzinomen festgestellt werden. Dies ist über eine chronische Schädigung der Schleimhaut durch die Magensäure erklärbar. Zusätzlich werden eine vitaminarme Diät sowie das humane Papillomavirus (HPV) in Verbindung mit Kehlkopfkarzinomen gebracht.

Das Larynxkarzinom ist für bis zu ein Drittel aller Kopf-Hals-Tumoren verantwortlich. In den Vereinigten Staaten werden pro Jahr fast 12 000 Fälle diagnostiziert. Erfreulicherweise ist dort die Mortalität mit etwa 4200 Fällen pro Jahr gering im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen. Die Inzidenz der Hypopharynxkarzinome wird mit 2500 Fällen für die USA angegeben.

17.5.2 Primärtumorregion und lymphatischer Abfluss

Larynx

Zur Einteilung der Larynxkarzinome werden 3 anatomische Regionen unterschieden:

- Supraglottis,
- Glottis und
- Subglottis.

Diese Unterteilung ist für die Wahl der therapeutischen Vorgehensweise sowie die tumorbedingten funktionellen Ausfälle und die möglichen Metastasierungswege entscheidend.

Supraglottis

Die supraglottische Region besteht aus

- dem Kehldeckel,
- dem falschen Stimmband und
- den aryepiglottischen Falten.

Das supraglottische Larynxkarzinom ist nach dem glottischen Larynxkarzinom die zweithäufigste Tumorlokalisation im Bereich des Kehlkopfes. Im Gegensatz zur glottischen Kehlkopfregion weist die supraglottische Region eine große Anzahl an Lymphbahnen auf. Dabei verläuft der Drainageweg dieser Lymphbahnen hauptsächlich zu den jugulodigastrischen und mittleren jugulären Lymphknoten. Lediglich in 10 % der Fälle sind die tiefen jugulären Lymphknoten befallen. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 55 % der Patienten bereits ein klinischer Lymphknotenbefall vor. Da die Tumoren dieser Region in vielen Fällen ein exophytisches Wachstumsverhalten zeigen, können diese sehr groß werden, ohne klinische Symptome hervorzurufen. Dies ist v. a. im Bereich der Epiglottis der Fall. Ebenso können diese Tumoren ein stark infiltratives Wachstumsverhalten aufweisen. Infrahyoidale Läsionen infiltrieren den präepiglottischen Raum, die Vallecula und den Zungengrund.

Glottis

Die glottische Region wird durch die Stimmbänder definiert. Dort entsteht mit 55 % die größte Anzahl der Larynxkarzinome.

Hauptsächlich entstehen die Tumoren an der Oberfläche der vorderen zwei Drittel der Stimmbänder. Die meisten dieser Läsionen des Larynx werden frühzeitig entdeckt, da schon kleinere Veränderungen an der Anatomie

des Stimmapparates durch die Einschränkung der Beweglichkeit zu Veränderungen der Stimme führen können. Da die Stimmbänder bis auf die Region der Stellknorpel über so gut wie keine lymphatische Versorgung verfügen, sind Lymphknotenmetastasen bei kleinen Glottiskarzinomen eher selten. Bei T1- und T2-Tumoren liegen Lymphknotenmetastasen in etwa 5 % der Fälle vor. Bei T3- oder T4-Tumoren hingegen, die durch ein infiltratives Wachstum bereits Anschluss an den lymphatischen Abfluss gefunden haben, liegen Lymphknotenmetastasen in etwa 20 % der Fälle vor (Million et al. 1994).

Subglottis

Subglottische Karzinome sind extrem selten und machen nur etwa 2 % aller Larynxkarzinome aus. Als subglottische Region wird die Region unterhalb der Stimmbänder bis zum Ringknorpel bezeichnet. Bezüglich des lokoregionären Lymphabflusses drainieren diese Tumoren vorwiegend in die tiefen jugulären und paratrachealen Lymphknoten.

Hypopharynx

Der Hypopharynx lässt sich in 3 Abschnitte unterteilen:

- Pharynxwand,
- Sinus piriformis und
- die Postkrikoidregion.

Dabei erstreckt sich der Hypopharynx vom Zungenbein bis zum Ringknorpel. Diese Tumoren infiltrieren aufgrund ihres Wachstumsverhaltens sehr rasch umgebende Strukturen. Die engen anatomischen Beziehungen in dieser Region einerseits und das oft schon fortgeschrittene Tumorstadium andererseits führen dazu, dass diese Tumoren oft nur unzureichend reseziert werden können. Eine sehr gute lymphatische Versorgung der Hypopharynx führt dazu, dass bei nahezu 75 % der Patienten bereits bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen vorliegen (Lindberg 1972). Hauptsächlich sind die jugulodigastrischen und mittleren jugulären Lymphknoten befallen. Ein beidseitiger Befall der Lymphknoten kommt bei etwa 15 % der Patienten vor. Vom Sinus piriformis gehen etwa 70 % aller Hypopharynxkarzinome aus. Die restlichen Karzinome verteilen sich auf die beiden anderen anatomischen Subregionen.

17.5.3 Pathologie und Diagnostik

Ein Plattenepithelkarzinom ist für 95 % der Larynx- und Hypopharynxkarzinome ursächlich. Dabei weisen Larynxkarzinome im Vergleich zu den Hypopharynxkarzinomen in den meisten Fällen einen besseren Differenzierungsgrad auf. Lediglich 40 % der Hypopharynxkarzinome weisen eine gute Differenzierung auf.

Da das Larynxkarzinom oft in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, finden sich in vielen Fällen Plattenepithelhyperplasien, -dysplasien und In-situ-Karzinome. Seltener findet man im Bereich des Larynx und Hypopharynx neuroendokrine Karzinome, Schilddrüsenkarzinome, Melanome, Sarkome, Adenokarzinome und Lymphome.

Neben der klinischen Untersuchung sollte eine Laryngoskopie vorgenommen werden. Nachfolgend sollte eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie bei einem begründeten Tumorverdacht erfolgen. Dabei stelle das CT aktuell die Standardmethode da. In vielen Fällen zeigt aber die MRT eine höhere Sensitivität beim Abschätzen der Infiltrationstiefe bei fortgeschritteneren Erkrankungen.

Tipp

Eine sehr exakte Einschätzung der Halslymphknoten ist durch die sonographische Untersuchung möglich.

Nachfolgend erfolgt die bioptische Sicherung, die zusammen mit der Panendoskopie zum Ausschluss von Zweittumoren durchgeführt werden sollte.

Tipp

Bevor die definitive Therapie eingeleitet wird, sollte das Staging zumindest mit einer Röntgenaufnahme des Thorax und einer sonographischen Untersuchung des Oberbauchs komplettiert werden.

17.5.4 Staging

Larynx- und Hypopharynxkarzinome werden nach dem TNM-Staging-System der UICC/AJCC von 2002 (6. Auflage) eingeteilt ◘ Tab. 17.25, ◘ Tab. 17.26, ◘ Tab. 17.27, ◘ Tab. 17.28).

17.5.5 Therapieprinzipien

Larynx

Supraglottis

Bei frühen supraglottischen Karzinomen (T1, T2, T3 mit beweglichem Stimmband) kann eine operative Vorgehensweise im Sinne einer supraglottischen Larynektomie oder einer supraglottischen Laserresektion erfolgen. Als Alternative kann aber auch eine primäre Strahlentherapie mit vergleichbaren Ergebnissen eingesetzt werden.

Tab. 17.25 Larynx

Supraglottis	
T1	Tumor auf einen Bezirk der Supraglottis begrenzt, normal beweglich
T2	Infiltration der Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis, keine Larynxfixation
T3	Tumor auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation bzw. Invasion Postkrikoidbezirk, präepiglottisches Gewebe geringe Erosion des Schildknorpels
T4 a	Infiltration des Schildknorpels bzw. der Halsweichteile (Schilddrüse, Ösophagus, Halsmuskulatur)
T4 b	Infiltration des Prävertebralraum und der mediastinalen Strukturen, umschließt A. carotis interna
Glottis	
T1 a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T1 b	Tumorbefall beider Stimmlippen
T2	Ausbreitung auf Supraglottis und Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Begrenzt auf Larynx, Stimmlippenfixation bzw. Invasion Postkrikoidbezirk, präepiglottisches Gewebe geringe Erosion des Schildknorpels
T4 a	Infiltration des Schildknorpels bzw. der Halsweichteile (Schilddrüse, Ösophagus, Halsmuskulatur)
T4 b	Infiltration des Prävertebralraum und der mediastinalen Strukturen, umschließt A. carotis interna
Subglottis	
T1	Tumor auf Subglottis begrenzt
T2	Tumorausbreitung auf eine oder beide Stimmlippen, Beweglichkeit kann eingeschränkt sein
T3	Tumor auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
T4 a	Infiltration des Schildknorpels bzw. der Halsweichteile (Schilddrüse, Ösophagus, Halsmuskulatur)
T4 b	Infiltration des Prävertebralraums und der mediastinalen Strukturen, umschließt A. carotis interna

Tab. 17.26 Hypopharynx

T1	Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt und Ausdehnung < 2 cm
T2	Infiltration von mehr als einem Unterbezirk oder benachbarten Bezirk, Ausdehnung > 2 cm und < 4 cm
T3	Ausdehnung > 4 cm mit Fixation des Hemilarynx
T4 a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z. B. Schild- bzw. Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus
T4 b	Infiltration des Prävertebralraums und mediastinaler Strukturen, umschließt A. carotis interna

Tab. 17.27 Klassifikation der regionalen Lymphknoten und Fernmetastasierung

N0	Kein Befall
N1	Ipsilaterale solitäre Metastase ≤ 3 cm
N2 a	Ipsilaterale solitäre Metastase 3–6 cm
N2 b	Ipsilaterale Metastasen (multipel) ≤ 6 cm
N2 c	Bilaterale Metastasen ≤ 6 cm
N3	> 6 cm
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 17.28 Stadiengruppierung

Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
Stadium IVA	T4a, T4b T1, T2, T3	N0, N1 N2	M0 M0
Stadium IVB	T4b Jedes T	Jedes N N3	M0 M0
Stadium IV C	Jedes T	Jedes N	M1

Dabei ist anzumerken, dass die beiden Therapiemodalitäten nur selten mit einer Verschlechterung der Sprach- und Schluckfunktion einhergehen.

Cave

Da supraglottische Karzinome schon in sehr frühen Stadien Lymphknotenmetastasen entwickeln können ist es notwendig, schon bei kleineren Tumoren eine elektive Neck dissection oder eine Radiotherapie des Primärtumors einschließlich der Lymphabflusswege vorzunehmen.

Bei einem histologischen Befall von mehr als 2 Lymphknoten, extrakapsulärer Ausbreitung oder einer R1-Resektion sollte entsprechend der aktuellen Studien zur adjuvanten Therapie der RTOG und EORTC eine kombinierte Radiochemotherapie erfolgen (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004).

Tab. 17.29 Kontrollraten einer konventionell fraktionierten Radiotherapie im Vergleich zu einer hyperfraktionierten Behandlung bei supraglottischen Karzinomen T2 und T3

Stadium	Konventionell fraktioniert (%)	Hyperfraktioniert (%)	Autoren
T2	80	90	Mendenhall et al. 1996
T3	40	68	Mendenhall et al. 1996
T2–T3 a	76	80	Garden et al. 1995
T2	61	83	Wang 1997 b
T3	56	71	Wang 1997 b

Tipp

Soweit für den Patienten tolerabel, sollte die Chemotherapie mit Cisplatin vorgenommen werden.

In einer großen italienischen Studie war die lokale Kontrollrate nach Operation 85 % (Bocca et al. 1983). In dieser Studie mit über 400 Patienten wurden vorwiegend T2-Tumoren behandelt.

Nach Operation liegt die lokale Kontrollrate dieser Tumoren zwischen 80 % und 90 %. Im Vergleich dazu schwankt die lokale Kontrolle nach Radiotherapie bei T1-Tumoren in unterschiedlichen Serien zwischen 84 % und 100 % (Fletcher u. Goepfert 1980; Mendenhall et al. 1996; Wang 1997a). In einer Studie von prognostisch günstigen T3-Tumoren lag die lokale Kontrolle bei 76 % bei einer Gesamtdosis von 70 Gy in konventioneller Fraktionierung. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass durch veränderte Dosierungen im Sinne einer hyperfraktionierten oder akzelerierten Strahlentherapie, gerade beim supraglottischen Karzinom, bessere Kontrollraten möglich sind (Tab. 17.29. Patienten mit Lymphknotenbefall haben signifikant schlechtere Kontrollraten (Wang et al. 1997). Sind die Lymphknoten befallen, so betrug die lokale Kontrolle in einer Studie nach 5 Jahren 46 % im Vergleich zu der Gruppe ohne Lymphknotenbefall mit 86 %.

Tipp

Bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen im Stadium T3 und T4 sollte eine supraglottische oder totale Laryngektomie als Therapiestandard erfolgen.

Dabei ist dann in den allermeisten Fällen eine adjuvante Radiotherapie notwendig, evtl. in Kombination mit einer Chemotherapie.

Goepfert et al. (1975) beschreiben bei fortgeschrittenen supraglottischen Larynxkarzinomen nach Operation eine 2-Jahreskontrolle von 37 %. Dagegen lag die 2-Jahreskontrollrate bei Patienten, die nach Operation eine adjuvante Radiotherapie erhielten, bei 63 %.

Tipp

Aufgrund der aktuellen Studienlage sollten die Patienten, falls eine totale Laryngektomie geplant ist, auch über die Durchführbarkeit einer kombinierten Radiochemotherapie aufgeklärt werden.

Initial wurde begonnen, bei Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen eine Induktionschemotherapie vorzunehmen.

Unter diesen meist cisplatinhaltigen Therapieregimen ist es bei den meisten Patienten zu einer deutlichen Tumorverkleinerung gekommen. Einige der Patienten mit kompletter Remission lehnten dann die geplante Operation ab und erhielten eine Radiotherapie. Das Überleben der so behandelten Patienten war nicht schlechter als das der Patienten, die die geplante Operation erhielten. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die »Veterans Affairs Study« initiiert (Department of Veterans Affairs 1991). In dieser zweiarmigen randomisierten Studie erfolgte bei gutem Ansprechen auf die Induktionschemotherapie eine Radiotherapie. Anderenfalls wurde bei den Patienten eine Operation vorgenommen. Es konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten zwischen den beiden Armen festgestellt werden. Des Weiteren konnte bei vielen Patienten, die nicht operiert wurden, der Larynx erhalten werden. In einer relativen großem von Forastiere et al. (2003, 2013) durchgeführten Studie bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen wurde eine alleinige Radiotherapie mit einer Induktionschemotherapie und nachfolgender Radiotherapie sowie mit einer kombinierten Radiochemotherapie verglichen. Die 2013 veröffentlichten 10-Jahres-Ergebnisse zeigten die schlechtesten Ergebnisse für eine alleinige Radiotherapie. Nach 10 Jahren konnte die Induktionschemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie und die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin bezüglich des Endpunktes Laryngektomie-freies Überleben gleichwertige Ergebnisse erreichen. Für den Therapiearm bestehend aus Induktionschemotherapie und Bestrahlung lag das Laryngektomie-freie Überleben bei 28,9 %, im kombinierten Radiochemotherapie-Arm bei 23,5 %. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich für das Gesamtüberleben. Wobei hier ein leichter Trend zugunsten des Induktionstherapieansatzes zu erkennen ist. Das 10-Jahre-Gesamtüberleben für den Induktionsansatz und nachfolgender Radiotherapie wird mit 38,8 % und mit 27,5 % für die

kombinierte Radiochemotherapie angegeben. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei einer großen Anzahl, der diesen Zeitraum überlebenden Patienten der Kehlkopf erhalten werden kann. Der Erhalt des Kehlkopfes konnte mit dem Therapieansatz einer kombinierten Radiochemotherapie bei 81,7 % der Patienten erzielt werden. Dieses Ergebnis war signifikant besser als in dem Induktionstherapieansatz sowie in dem Ansatz mit einer alleinigen Radiotherapie, hier lag der Kehlkopferhalt lediglich bei 67,5 und 63,8 % nach 10 Jahren. Dieser Unterschied war im Vergleich zu dem Arm der kombinierten Radiochemotherapie signifikant schlechter. Ähnlich verhält es sich mit dem Endpunkt der lokalen Kontrolle nach 10 Jahren. Dieser lag mit 69,2 % im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie statistisch signifikant über den beiden anderen Therapiearmen (Induktionschemotherapie und Radiotherapie 53,7 % sowie alleinige Radiotherapie 50,1 %).

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse sowie der Ergebnisse einiger kleineren nicht randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse durch einen konservativen Therapieansatz, wie mit einer operativen Vorgehensweise erzielt werden können. Zudem kann durch den konservativen Therapieansatz in vielen Fällen der Kehlkopf und die Funktion des Kehlkopfs erhalten werden. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt sich bei primär operablen, aber nicht funktionell erhaltend zu operierenden Larynxkarzinomen die Frage, ob nicht ein konservativer Therapieansatz, entweder die Induktionschemotherapie sowie nachfolgender Radiotherapie oder die alleinige Radiochemotherapie die Therapie der Wahl bei diesen Patienten ist. Dies wird natürlich durchaus kontrovers in den unterschiedlichen Fachgesellschaften diskutiert. Sollte nach einem primären konservativen Therapieansatz noch suspekte Lymphknoten oder eine nicht komplette Remission des Primärtumors vorliegen, so wird bei Operabilität eine Salvage-Resektion oder Neck Dissection vorgenommen.

Tipp

Dabei sollte diese, um die Operation wegen einer radiogen bedingten Fibrose nicht unnötig zu erschweren, etwa 3–4 Monate nach Radiotherapie erfolgen.

Man findet bei etwa 50 % der Resektate noch vitale Tumorzellen (Hehr et al. (2002). Inwieweit der Patient prognostisch von dieser Vorgehensweise Vorteile hat, ist aktuell noch nicht eindeutig gesichert.

Primäre Radiotherapie Initial werden die Primärtumorregion und die Lymphabflusswege behandelt. Sind bei supraglottischen Larynxkarzinomen die Lymphknoten bildmorphologisch nicht befallen, sollten die Lymphknotenlevel II-IV bestrahlt werden. Zeigt sich bei diesen Tumoren ein Lymphknotenbefall, so sollten die Level-IB-Lymphknoten mit behandelt werden. Die Level-V-Lymphknoten sind ebenfalls bei einem ausgedehnten Befall der oberen zervikalen Lymphknotenareale ein Teil des Zielvolumens. Das Zielvolumen der Boost-Bestrahlung besteht aus der Primärtumorregion und – wenn möglich und notwendig – aus suspekten Lymphknotenarealen. Im Allgemeinen wird die obere Feldgrenze bei nichtbefallenen Lymphknoten etwa 2 cm oberhalb der Mandibulaunterkante gewählt. Geht der Tumor mit einem Befall der Lymphknoten einher, sollte das Zielvolumen nach kranial bis zum Mastoid ausgedehnt werden. Die kaudale Feldgrenze ist abhängig von der Ausbreitung des Tumors sowie dem Befall der Lymphknotenareale. In den meisten Fällen ist es daher notwendig, das Zielvolumen bis zum Oberrand der Mandibula zu definieren. Die ventrale Begrenzung liegt vor der Halshaut; sind Anteile des Tumors in den Oropharynx infiltrierend, so sollte dies entsprechend im Bestrahlungsfeld berücksichtigt werden. Dorsal wird das Feld durch den Processus spinosus begrenzt. Nach Durchführung eines Bestrahlungsplanungs-CTs in individueller Fixierung, meist mit Hilfe einer thermoplastischen Maske und/oder einer Lagerungshilfe für den Oberkörper sollte eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung vorgenommen werden. Zur besseren Abgrenzung der Tumorregion und der befallenen Lymphabflusswege kann zusätzlich noch ein PET/CT oder ein MRT zur Bestrahlungsplanung notwendig sein. In den meisten Fällen erfolgt dann eine sogenannte inverse Bestrahlungsplanung, um eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zu ermöglichen. Hierbei können unterschiedliche Techniken der IMRT zur Anwendung kommen (Rotationstechniken, »Step-and-shoot«-Technik). Alternativ kann aber auch eine 3-D-geplante Radiotherapie verwendet werden. Ältere zweidimensionale Bestrahlungstechniken sollten in der heutigen Zeit nur noch in Einzelfällen eingesetzt werden.

Die IMRT eignet sich in den allermeisten Fällen am besten für die Bestrahlungen von Karzinomen des Larynx und Hypopharynx. Mit dieser Technik ist es möglich hohe Dosen im Bereich der Primärtumorregion zu erzielen und gleichzeitig strahlensensible Strukturen zu schonen. In vielen Fällen wird ein simultan integrierter Boost (SIB) eingesetzt. Die Verwendung eines SIB ermöglich es unterschiedlich hohe Dosen in einer Bestrahlungssitzung zu verwenden. So können z. B. die Lymphabflusswege mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy und die Primärtumorregion mit einer Einzeldosis von 2,2 Gy behandelt werden. Um eine präzise Positionierung des Patienten zu ermöglichen, wird in vielen Fällen eine bildgestützte Strahlentherapie (IGRT) zur Behandlung dieser Tumorerkrankungen durchgeführt.

Tipp

Dabei bietet insbesondere die IMRT die Möglichkeit eine hohe Dosis im Bereich des Zielvolumens zu applizieren und gleichzeitig eine gute Schonung der umliegenden Risikostrukturen zu erzielen.

Patienten mit T1-N0-Tumoren sollten mit 50 Gy auf das initiale Bestrahlungsvolumen behandelt werden. Danach erfolgt die zusätzliche Behandlung der Primärtumorregion und der suspekten Lymphknoten, die mit einem Boost bestrahlt werden. Insgesamt sollte mit der Boost-Bestrahlung eine Gesamtdosis von etwa 66 Gy erreicht werden. T2-Tumoren sollten bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy in Einzeldosen von 2 Gy oder alternativ hyperfraktioniert (Einzeldosis 1,2 Gy) zweimal täglich bis zu einer Gesamtdosis von 76,8 Gy behandelt werden. Eine weitere Fraktionierungsvariante stellt der Concomitant-Boost dar. Hierbei erfolgt eine Grundbestrahlung der Primärtumorregion sowie der Lymphabflusswege in einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy. In den letzten 2–3 Wochen wird die Dosis im Bereich der Primärtumorregion in einer zweiten Sitzung nach dreidimensionaler Planung um etwa 15–18 Fraktionen erhöht. Darüber hinaus ermöglicht die IMRT die Verwendung eines integrierten Boost-Konzepts, damit in einer täglichen Sitzung unterschiedlich hohe Einzeldosen eingestrahlt werden können. In höheren Stadien sollte entsprechend der Studie von Forastiere et al. (2003) eine Kombination mit Cisplatin erfolgen. Dabei sollte eine konventionelle Fraktionierung bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy im Bereich der Primärtumorregion verwendet werden. Die Lymphabflusswege sollten in dieser Situation zumindest mit 50 Gy behandelt werden.

Postoperative Radiotherapie Ist eine postoperative Radiotherapie indiziert, werden das gesamte postoperative Tumorbett, das Tracheostoma und zumindest die Lymphknotenlevel II-IV behandelt. Sind weitere Lymphknotenstationen befallen, sollten diese ebenfalls mit in das Bestrahlungsfeld eingefasst werden. Die Lagerung der Patienten sowie die Bestrahlungstechniken entsprechen denen der primären Radiotherapie. Falls bei T1- oder T2-Tumoren eine R1-Situation vorliegt, so sollten diese Patienten erneut operiert werden.

Tipp

Sollte diese Nachresektion aber eine Laryngektomie notwendig machen, so kann mittels Radiotherapie ein Kehlkopferhalt versucht werden.

Die Indikation bei frühen supraglottischen Karzinomen für eine postoperative Radiotherapie ergibt sich nur, wenn keine elektive Neck dissektion vorgenommen wurde. Bei T4-Tumoren sowie bei Lymphknotenbefall ab pN2b sollte immer eine Radiotherapie vorgenommen werden. Ebenso sollte bei extrakapsulärem Befall, perineuralem Wachstum, R1- oder R2-Situation oder vaskulärem Tumorembolus eine adjuvante Radiotherapie erfolgen. Zwei aktuelle große Studien (Bernier et al. (2004; Cooper et al. 2004) konnten zeigen, dass die Patienten, die die oben genannten Risikofaktoren aufweisen, von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren. Gemäß diesen Studien sollten die Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin und eine konventionell fraktionierte Radiotherapie erhalten. Dabei sollten eine Dosis von 54–60 Gy im Bereich der Lymphabflusswege und evtl. ein Boost bis 66 Gy in Bereichen mit einem hohen Risiko angestrebt werden. Einige Autoren beschreiben pT3pN0-Larynxkarzinome als Kollektiv mit einem niedrigen Rückfallrisiko. Ebenso gilt dies für frühe Larynxkarzinome, die weit in sano reseziert wurden und bei denen nur 1–2 befallene Lymphknoten vorlagen. Bei dieser Patientengruppe kann durchaus diskutiert werden, ob nicht auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden kann.

Cave

Die adjuvante Radiotherapie sollte spätestens 6 Wochen nach der Operation erfolgen.

Ein späterer Beginn der Radiotherapie geht mit einer schlechteren Prognose für den Patienten einher. Sollte sich die Radiotherapie wegen postoperativer Komplikationen verzögern, kann eine Concomitant-Boost-Bestrahlung angewendet werden, um das mögliche schlechtere Therapieansprechen durch eine Verlängerung der Behandlungszeit zu reduzieren.

Glottis

Die Therapie von T1-Karzinomen der Glottis wird immer wieder kontrovers diskutiert. Mit allen etablierten Therapieverfahren lassen sich sehr gute Therapieergebnisse erzielen. Dabei konkurriert insbesondere die partielle Laryngektomie mit der transoralen Laserchirurgie und der Radiotherapie.

Mit diesen Verfahren sind lokale Kontrollraten von 80–90% möglich (Tab. 17.16). Ein Kehlkopferhalt kann ebenfalls bei etwa 90% der Patienten erzielt werden. Neben den erwähnten Therapieergebnissen sollte ein weiterer Schwerpunkt bei diesen Patienten v. a. auf der Lebensqualität liegen, insbesondere auf der Sprache. Die wenigen, lediglich retrospektiv erhobenen Studien zur Untersuchung der Sprachqualität nach Operation oder Radiotherapie deuten darauf hin, dass die Sprachqualität nach Radiotherapie etwas besser ist (Harrison et al. 1990;

McGuirt et al. 1994). Wenn 2 Therapieverfahren zu denselben Ergebnissen führen, stellt sich zwangsläufig die Frage, welcher Therapieansatz kostengünstiger ist. Eine Studie von Mittal et al. konnte zeigen, dass die radioonkologische Behandlung bei gleichem Ergebnis weniger Kosten verursacht (Mittal et al. 1983). Eine weitere Gruppe der frühen Karzinome stellen die In-situ-Karzinome da. Auch bei diesen Tumoren ist die Strahlentherapie eine effektive Therapieoption.

Tipp

Durch die Entwicklung der transoralen Laserchirurgie sollte diese aber als Primärtherapie favorisiert werden. Die Radiotherapie sollte in den meisten Fällen erst in der Rezidivsituation verwendet werden.

Die Ergebnisse der Radiotherapie bei In-situ-Karzinomen ist vergleichbar mit den Ergebnissen bei T1-Karzinomen. Bei den T2-Tumoren sind die Therapieergebnisse nach Radiotherapie nicht ganz unerwartet schlechter als bei den T1-Tumoren. So schwanken die lokalen Kontrollraten zwischen 65 % und 85 %. Nach Salvage-Operation sind lokale Kontrollraten von 90 % erzielbar. Diese relativ heterogenen Therapieergebnisse sind damit zu begründen, dass zu den T2-Tumoren relativ kleine oberflächlich wachsende Tumoren, aber auch sehr große Raumforderungen zählen, die zu einer Einschränkung der Stimmbandbeweglichkeit führen können. In den derzeit bekannten Studien ist nicht eindeutig zu klären, ob eine Einschränkung der Beweglichkeit zu einem schlechteren Therapieergebnis führt. Einige Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Fixation der Stimmbänder zu einer schlechteren Kontrollrate führt (Wang 1997 a; Harwood et al. 1981; Kelly et al. 1989). In anderen Studien konnte dies nicht bestätigt werden (Howell-Burke et al. 1990). Aufgrund der Ausdehnung der T2-Karzinome, die klinisch häufig unterschätzt wird, ist für den Operateur oftmals eine R0-Resektion nur mittels einer Laryngektomie möglich. Bei sehr ausgedehnten Tumoren kann schon initial eine Laryngektomie erforderlich sein. Ist operativ eine R0-Resektion nicht möglich oder zeigt sich ein Lymphknotenbefall, so ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert. Ist ein Kehlkopferhalt nicht zu erzielen, so sollte der Patient über eine Radiochemotherapie informiert werden, die gemäß der bekannten Daten von Forastiere et al. (2003) durchaus eine Therapiealternative darstellt. Kann der Operateur dem Patienten einen guten Funktionserhalt postoperativ zusichern, so kann natürlich initial die operative Vorgehensweise gewählt werden. Im Rezidiv steht dann immer noch die Radiotherapie mit Salvage-Operation zur Verfügung.

Im Vergleich zu Patienten mit einem T1- und T2-Tumor haben Patienten mit einem T3-Tumor eine deutlich schlechtere Prognose. Die lokale Kontrolle nach Radiotherapie schwankt in diesem Patientenkollektiv zwischen 40 % und 70 %. Eine hyperfraktionierte Radiotherapie kann analog den supraglottischen Larynxkarzinomen durchgeführt werden, um bessere Therapieergebnisse zu erzielen. Diesen Patienten sollte darüber hinaus entsprechend der Studie von Forastiere et al. (2003) eine kombinierte Radiochemotherapie zum Larynxerhalt empfohlen werden. Operativ wird bei T3-Tumoren in den meisten Fällen eine Laryngektomie notwendig sein, um den Tumor in sano zu entfernen. Eine postoperative Radiotherapie ist nach elektiver Neck dissektion bei T3-Tumoren ohne zervikalen Lymphknotenbefall oder mit nur geringem Lymphknotenbefall nicht unbedingt notwendig.

Tipp

Ansonsten sollte nach Operation immer eine Radiotherapie evtl. in Kombination mit einer Chemotherapie vorgenommen werden.

Bei T4-Tumoren sollte immer eine Laryngektomie mit anschließender Radiochemotherapie durchgeführt werden. Studien, in denen versucht wurde, durch eine Induktionschemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie den Larynx zu erhalten, verliefen nicht positiv (Department of Veterans Affairs 1991; Shirinian et al. 1994). Tumoren, die primär nichtresektabel sind, sollten eine simultane Radiochemotherapie erhalten.

Primäre Radiotherapie Bei der primären Radiotherapie der T1- und T2-Tumoren kommen nach adäquater Positionierung des Patienten relativ kleine, seitlich eingestrahlte Behandlungsfelder zum Einsatz. Es sollte eine CT-basierte Planung der Radiotherapie verwendet werden. Die obere Grenze wird bei kleinen Tumoren durch den Schildknorpel begrenzt, sollte aber bei T2-Tumoren mit Infiltration der Supraglottis weiter nach kranial verschoben werden. Nach ventral wird als vordere Feldgrenze etwa 1 cm freie Luft vor dem Kehlkopf mit in das Bestrahlungsfeld einbezogen. Nach unten wird das Bestrahlungsfeld durch das Krikoid begrenzt; wenn notwendig, kann das Feld bei T2-Tumoren nach kaudal vergrößert werden. Nach dorsal begrenzen die Wirbelkörper das Bestrahlungsfeld. Als Gesamtdosis sollte bei T1-Tumoren 66 Gy in einer Einzeldosis von 2 Gy verwendet werden. Bei T2-Tumoren wird eine Gesamtdosis von 70 Gy empfohlen. Alternativ kann bei T2-Tumoren auch eine hyperfraktionierte Radiotherapie mit Einzeldosen von 1,2 Gy zweimal pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 73,2 oder 79,2 Gy verwendet werden. Bei T3 N0 könnte nach aktuellen Studien das gleiche Bestrahlungsfeld sowie die gleiche Bestrahlungsdosis wie bei T2-Tumoren mit einer zusätzlichen Chemotherapie

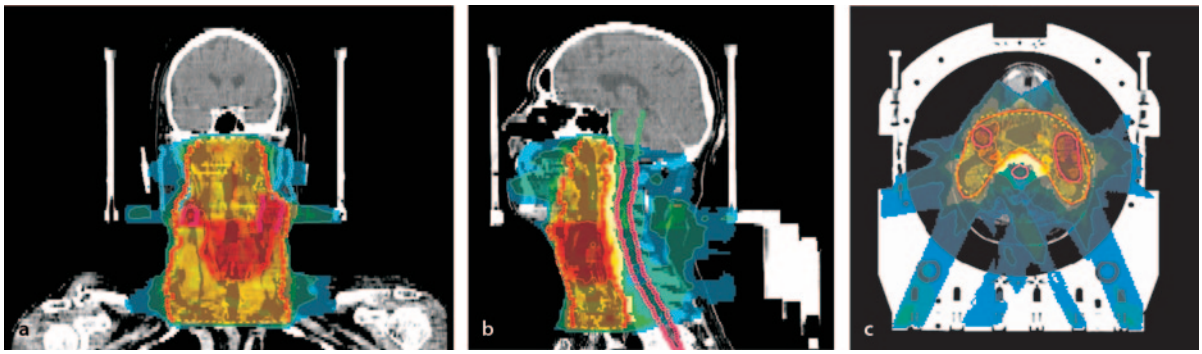


Abb. 17.11 **a** Koronare, **b** sagittale und **c** axiale Schnittführung eines IMRT-Plans für ein Larynxkarzinom (c2T2 c2N2c). Die Behandlung erfolgt im Rahmen eines integrierten IMRT-Boost-Konzepts mit einer Gesamtdosis von 66 Gy (Einzeldosis 2,2 Gy) im GTV und im Bereich suspekter Lymphknotenareale und 54 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy) im Bereich der Lymphabflusswege. (Grüne Isodosenlinie: 40 %, gestrichelte gelbe Isodosenlinie: 82 % und rote Isodosenlinie: 95 %)

verwendet werden. Sind Lymphknoten beim glottischen Larynxkarzinom befallen, so sind ähnlich wie beim supraglottischen Larynxkarzinom die Lymphknotenareale II, III und IV zu behandeln. Gegebenenfalls müssen auch die Lymphknotenareale I und V behandelt werden. Dabei sollte die Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin erfolgen. Der Lymphabfluss sollte in 2-Gy-Einzeldosen eine Gesamtdosis von mindestens 50 Gy erhalten. Bei Befall sollte die Dosis der Lymphknoten selektiv erhöht werden. Zusätzlich erfolgt ein Boost der Primärtumorregion bis 70 Gy.

Postoperative Radiotherapie Die postoperative Radiotherapie wird bei glottischen Karzinomen im Vergleich zu den supraglottischen Karzinomen seltener vorgenommen. Indikation besteht v. a. bei supraglottischem Befall und Befall der Lymphknoten. Die Positionierung sowie Zielvolumendefinition erfolgt entsprechend der supraglottischen Karzinome. Dabei sollten Gesamtdosen von 54–60 Gy auf den Lymphabfluss appliziert werden. Eine Boost-Bestrahlung der Primärtumorregion sollte in den seltenen Fällen einer R1- und R2-Situation erfolgen. Hierbei sollte dann eine Dosis von 66 Gy angestrebt werden. Eine Radiotherapie kann auch in der Rezidivsituation nach Operation indiziert sein, um eine Laryngektomie zu verhindern. Dabei sollte gemäß der Daten von Cooper et al. (2004) und Bernier et al. (2004) beim Vorliegen entsprechender Risikofaktoren eine Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin angedacht werden (Abb. 17.11).

Subglottis

Da die subglottischen Karzinome, wie bereits angesprochen, insgesamt relativ selten sind, liegen nur kleinere Behandlungsserien zu dieser Lokalisation vor. Die Patienten haben eine eher ungünstige Prognose. Inwieweit eine kombinierte Radiochemotherapie bei diesen Patienten eine Operation ersetzen kann, ist aktuell nicht eindeutig zu beantworten. Aus diesem Grund wird derzeit bei diesen Patienten in den meisten Fällen eine totale Laryngektomie, Thyroidektomie und nachfolgende Radiotherapie evtl. in Kombination mit einer Chemotherapie vorgenommen. Sollte der Tumor nicht resektabel sein, so sollte eine kombinierte Radiochemotherapie erfolgen.

Hypopharynx

Karzinome des Hypopharynx neigen schon früh zur Infiltration der Lymphknoten. Deshalb ist es wichtig, schon in frühen Stadien (T1 und T2) die Lymphabflusswege als Zielvolumen zu definieren. Dabei kann man die Strahlentherapie bei frühen Karzinomen mit guten Ergebnissen einsetzen. Die lokale Kontrolle nach Radiotherapie schwankt bei T1-Tumoren zwischen 70 % und 90 % (Wang et al. 1997; Mendenhall et al. 1993; Vandenbrouck et al. 1987), bei T2-Tumoren fällt die lokale Kontrolle auf 75–80% ab (Wang 1997 a; Mendenhall et al. 1993; Vandenbrouck et al. 1987). Die Kombination mit einer Chemotherapie wird bei nur geringem lymphatischen Befall bei frühen Karzinomen kaum eingesetzt. Neben der Primärtumorregion sollte der beidseitige Lymphabfluss als Zielvolumen definiert werden. Beidseitig sollten die Lymphknotenlevel II–V bestrahlt werden. Liegt ein Level II-Befall vor, so sollte ipsilateral auch Level IB mit behandelt werden. Die kraniale Feldgrenze des Bestrahlungsfeldes wird durch die Schädelbasis und die parapharyngealen Lymphknoten beschrieben. Nach ventral sollte das Zielvolumen etwa 1 cm vor dem Hautvolumen beginnen und nach dorsal am Processus spinosus enden. Nach unten sollte die Feldgrenze entsprechend der maximalen Ausdehnung des Tumors und der befallenen Lymphknoten mit einem entsprechenden Abstand versehen werden. Zur Boost-Bestrahlung sind der Primärtumor und suspekte Lymphknotenareale vorgesehen. Ähnlich wie beim Larynxkarzinom sollten

Tab. 17.30 Lokale Kontrollraten von glottischen T1-Karzinomen nach Radiotherapie

Anzahl der Patienten (*n*)	Lokale Kontrolle (%)	Autoren
315	84	Le et al. 1997
194	86	Schwaab et al. 1994
333	86 (5 Jahre aktuarisch)	Harwood et al. 1979
342	90 (3 Jahre aktuarisch)	Lustig et al. 1984

die Primärtumorregion und suspekte Lymphknoten mit 66 Gy in konventioneller Fraktionierung behandelt werden. Der Lymphabfluss in nichtbefallenen Regionen sollte eine Dosis von mindestens 50 Gy erhalten. T2-Tumoren scheinen von einer Hyperfraktionierung und Akzelerierung der Dosis zu profitieren. Mendenhall et al. (1993) beschreiben eine lokale Kontrolle von 65 % bei konventioneller Fraktionierung. Erfolgt die Radiotherapie täglich zweimal, so steigt die lokale Kontrolle auf 94 %. Hyperfraktioniert sollte der Lymphabfluss mit bis zu 55,2 Gy behandelt werden und nachfolgend ein Boost mit etwa 24 Gy erfolgen. Zwischen den Fraktionen von 1,2 Gy sollte eine Pause von 6 h eingehalten werden. Alternativ kann auch eine Concomitant-Boost-Radiotherapie erfolgen. Dabei wird in den letzten 2 bis 2 1/2 Wochen zu der konventionellen Fraktionierung (1,8 Gy) der Lymphabflusswege eine zweite Fraktion auf die Primärtumorregion und suspekte Lymphknoten mit 1,5 Gy durchgeführt. Mit dieser Technik werden Gesamtdosen von 69–72 Gy angestrebt (Tab. 17.30).

T3- und T4-Tumoren werden in den allermeisten Fällen operiert und nachfolgend bestrahlt. Dabei erfolgt die Radiotherapie bei einem Vorliegen von Risikofaktoren entsprechend der Vorgehensweise beim Larynxkarzinom in Kombination mit einer Chemotherapie (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Dennoch ist es vertretbar, T3-Tumoren analog der Larynxkarzinome, um die totale Laryngektomie zu vermeiden, mit einer kombinierten Radiochemotherapie zu behandeln. Dabei liegen zur Wirksamkeit der Chemotherapie bei Hypopharynxkarzinomen widersprüchliche Ergebnisse vor. Die Metaanalyse von Pignon et al. (2000) schlussfolgert, dass die zusätzliche Chemotherapie einen Vorteil bei Hypopharynxkarzinomen haben könnte. Die Studie von Staar et al. (2001) konnte keinen Vorteil für eine kombinierte Radiochemotherapie bei Hypopharynxkarzinomen nachweisen. Die lokale Kontrolle der in dieser Studie mit Carboplatin und 5-FU behandelten Patienten mit Oropharynxkarzinom war dagegen signifikant besser für den kombinierten Arm. Hypopharynxkarzinome im Stadium T3 sollten in einem kombinierten Ansatz bis 70 Gy im Boost-Volumen in konventioneller Fraktionierung behandelt werden. Sollten etwa 8 Wochen nach einer kombinierten Radiochemotherapie der Primärtumor und vergrößerte, suspekte Lymphknoten nicht deutlich kleiner werden, so ist eine selektive neck dissection indiziert. Zur besseren Definition des Zielvolumens und zur Erzielung einer konformaleren Dosisverteilung sollten 3-D-Bestrahlungstechniken oder die IMRT zum Einsatz kommen.

Postoperative Radiotherapie

Die postoperative Radiotherapie beim Hypopharynxkarzinom verbessert die lokale Kontrolle eindeutig. So konnte Frank et al. (1994) zeigen, dass die Patienten, die eine postoperative Radiotherapie erhielten, mit 14 % eine deutlich geringere lokale Progression zeigten als die Patienten, die lediglich operiert wurden. Die nichtbestrahlte Gruppe hatte mit 57 % eine deutlich höhere lokale Progression. Entsprechend der bereits mehrfach erwähnten Literatur sollte die Radiotherapie beim Vorliegen der bekannten Risikofaktoren in Kombination mit einer Chemotherapie vorgenommen werden. Dabei unterscheiden sich die Behandlungstechnik und die Lagerung der Patienten nicht wesentlich von der Vorgehensweise beim supraglottischen Larynxkarzinom. Das Zielvolumen umfasst die beidseitigen Lymphknotenlevel II–V, bei Befall von Level II zusätzlich ipsilateral Level IB. Ingesamt wird eine Gesamtdosis im Boost von 66 Gy und der Lymphabflusswege von 54–60 Gy angestrebt.

17.6 Tumoren der Speicheldrüsen

D. Schulz-Ertner

17.6.1 Inzidenz und Pathogenese

Speicheldrüsentumoren haben eine Inzidenz von etwa 1:100 000 Einwohnern pro Jahr und gehören damit zu den seltenen Tumoren (Johns 1989; Witten 1990). Es findet sich insgesamt keine Bevorzugung eines Geschlechts.

Das mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose liegt bei 55 Jahren. 80–90 % der Speicheldrüsentumoren haben ihren Ursprung in der Glandula parotis, lediglich 25–30 % der Parotistumoren sind maligne (Theriault 1986). Dagegen sind etwa 50 % aller submandibulären und etwa 80–95 % der von der Gl. sublingualis ausgehenden Tumoren maligne. Von den Tumoren der kleinen Speicheldrüsen sind 65–88 % maligne.

Der einzige gesicherte ätiologische Faktor ist die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen. So wurde bei

Tab. 17.31 Lymphknoten- und Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Histologie

Histologie	Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose (%)	Fernmetastasen (%)
Azinuszellkarzinom	16	13
Mukoepidermoid G3	33–59	22–70
High-grade-Adenokarzinom	9–33	29–46
Adenoidzystisches Karzinom	5–15	31–50
Maligne Mischtumoren	21	0–20
Plattenepithelkarzinom	17–40	14
Undifferenziertes Karzinom	33–89	100

Überlebenden des Atombombenabwurfs in Hiroshima und Nagasaki eine erhöhte Rate maligner Speicheldrüsentumoren gefunden. Auch eine therapeutische Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren geht mit einer Risikoerhöhung einher (Belsky 1972; Schneider 1977; Spitz 1990; Takeichi 1983). Weitere Risikofaktoren wie Mangelernährung (Vitamin A und C) sowie genetische und virale Faktoren werden diskutiert (Johns 1989; Gallo 1994).

17.6.2 Anatomie

Bei den Speicheldrüsentumoren unterscheidet man Tumoren der großen Speicheldrüsen von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen. Zu den großen Speicheldrüsen zählen die Parotiden, die Glandulae submandibulares sowie die Glandulae sublinguales. Kleine Speicheldrüsen findet man submukös im gesamten oberen aerodigestiven Trakt, besonders häufig ist der harte Gaumen betroffen. Tumoren der kleinen Speicheldrüsen können jedoch auch im Bereich von Zungengrund, Mundboden, Tonsillen, Pharynx, Nasopharynx, Wangenschleimhaut, Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, Gingiva und Trachea auftreten.

Die regionalen Lymphknoten sind insgesamt nur selten befallen. Tab. 17.31 zeigt die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Histologie (Stennert 2003; Hatta 2003; Spiro 1978, 1983, 1992; North 1990; Ellis 1988; Yu 1987; Johns 1987). Während die Wahrscheinlichkeit für okkulte regionale Lymphknotenmetastasen in einer Analyse von 474 Tumoren der großen Speicheldrüsen für Low- und Intermediate-grade-Tumoren 7 % betrug, lag die Rate bei den High-grade-Malignomen bei 49 % (Armstrong 1992). Die Raten variieren jedoch in Abhängigkeit von dem histologischen Subtyp, der Tumorgröße und dem Ursprungsort. So muss bei Tumoren im Bereich des Larynx, des Mundbodens und des Zungengrunds mit einer höheren Rate für okkulte Lymphknotenmetastasen gerechnet werden als bei den Parotistumoren.

Bei der Parotis erfolgt der Lymphabfluss über intraglanduläre Lymphknoten und periglanduläre Lymphknoten in die oberflächlichen und tiefen oberen zervikalen Lymphknoten. Die Glandula submandibularis grenzt unmittelbar an die submandibulären Lymphknoten. Des Weiteren erfolgt hier der Lymphabfluss über die subdigastrischen und die oberen und mittleren zervikalen Lymphknoten. Die Glandula sublingualis drainiert in die submandibulären, die tiefen zervikalen, die submentalen und die supraomohyoidalen Lymphknoten.

Fernmetastasen sind bei den niedriggradig malignen Speicheldrüsentumoren selten, sie treten jedoch bei bestimmten hochgradig malignen Speicheldrüsentumoren häufiger auf und betreffen v. a. die Lunge, seltener die Knochen (Tab. 17.31). In einer retrospektiven Analyse von 403 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren fanden Fitzpatrick et al. eine Fernmetastasierungsrate von 15 % für das Gesamtkollektiv (Fitzpatrick 1986). Besonders häufig werden Fernmetastasen bei adenoidzystischen Karzinomen und undifferenzierten High-grade-Karzinomen beobachtet. Es werden bei den adenoidzystischen Karzinomen Fernmetastasierungsraten von 31–50 % angegeben (Garden 1995; Spiro 1992; Borthne 1986; Miglianico 1987). Bei langsamer Wachstumsprogredienz der Metastasen sind hier langjährige Verläufe möglich, auch ein Auftreten von Fernmetastasen nach einer langen Latenzperiode ist beschrieben (Borthne 1986; Spiro 1997). Bei den undifferenzierten Karzinomen werden sogar noch höhere Fernmetastasierungsraten von bis zu 100 % beobachtet (North 1990).

17.6.3 Klinisches Erscheinungsbild

Speicheldrüsentumoren imponieren in mehr als 80 % der Fälle als schmerzlose Schwellung.

Tipp

Bei benignen Tumoren zeigt sich eine langsame Wachstumsprogredienz, während ein schnelles Wachstum und durch den Tumor verursachte Schmerzen und Fazialislähmungen als Hinweise auf einen malignen Speicheldrüsentumor zu werten sind.

Bei den malignen Tumoren findet sich neben der lokalen Ausbreitung mit Infiltration in die benachbarten Weichteile und Knochen häufig auch eine perineurale Ausbreitung.

Bei Tumoren des tiefen Parotislappens kommt es häufig zu einem Einbruch in die Schädelbasis. Hirnnervenausfälle und Schmerzen sind die Folge. Des Weiteren können bei Infiltration des Gehörgangs und Beteiligung des Kiefergelenks Mundöffnungsstörungen, Belüftungsstörungen und eine Hörminderung auftreten. Fortgeschrittene Tumoren der Glandula sublingualis oder Tumoren der kleinen Speicheldrüsen im Bereich der Mundhöhle führen früh zu knöcherner Beteiligung und nicht selten auch zu einer Infiltration des N. lingualis und des N. hypoglossus sowie zu Dysphagie.

Bei Erstdiagnose ist die klinische Untersuchung wegweisend. Sie dient v. a. der Bestimmung der lokoregionären Ausdehnung.

Tipp

Sie wird bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen im oberen Aerodigestivtrakt ggf. durch eine endoskopische Untersuchung ergänzt.

Die Ausdehnung des Lokalbefunds und ein Befall der regionalen Lymphknotenstationen werden mittels Sonographie und CT bestimmt. Die CT gibt insbesondere bei Verdacht auf knöcherne Infiltration wichtige zusätzliche Informationen. Zur Erfassung der intrakraniellen Ausbreitung und der Ausbreitung in das umliegende Weichteilgewebe kann eine MRT hilfreich sein, eine Infiltration des N. facialis kann in vielen Fällen ebenfalls mittels MRT dargestellt werden (Sartoretti-Schefer 1995). Auch bei Tumoren des tiefen Parotislappens bietet die MRT zusätzliche Informationen. Das Staging wird durch eine Röntgenuntersuchung des Thorax komplettiert.

Tipp

Als zusätzliche Staginguntersuchungen werden in Abhängigkeit von der Klinik eine Oberbauchsonographie und eine Knochenszintigraphie empfohlen.

17.6.4 Histologie

Die meisten Speicheldrüsentumoren leiten sich von den Epithelien des Speichelgangsystems ab. Primär unterscheidet man benigne Tumoren von malignen Tumoren.

Zur Gruppe der benignen Speicheldrüsentumoren gehören (Batsakis et al. 1978, 1979; Batsakis u. Regezi 1979; Seifert 1992, Barnes 2005):

- die pleomorphen Adenome,
- Myoepitheliome,
- Monomorphen Adenome (Zystadenome),
- Basalzelladenome,
- Warthin-Tumore (Adenolymphome),
- Myoepitheliome,
- Lymphadenome und
- Onkozytome.

Das pleomorphe Adenom ist der häufigste Speicheldrüsentumor und bevorzugt Frauen in der 5. Lebensdekade, ist jedoch auch der häufigste epitheliale Speicheldrüsentumor bei Kindern (Luna 1991). Nach unvollständiger Entfernung sind Rezidive vorprogrammiert. In etwa 5 % aller Fälle kommt es im weiteren Verlauf zu einer karzinomatösen Entartung (Karzinom im pleomorphen Adenom oder maligner Mischtumor).

Bei den Onkozytomen, Lymphadenomen, Zystadenomen, Basalzelladenomen und Myoepitheliomen handelt es sich um sehr seltene gutartige Speicheldrüsentumoren, die jedoch gelegentlich entarten können.

Der Warthin-Tumor besteht aus onkozytär transformierten Epithelien und ist von lymphatischem Gewebe mit Lymphfollikeln umgeben. Er tritt bevorzugt bei Männern nach der 6. Lebensdekade auf. Bei den Onkozytomen und Myoepitheliomen handelt es sich um sehr seltene gutartige Speicheldrüsentumoren, die jedoch ebenfalls gelegentlich entarten können.

Die malignen Speicheldrüsentumoren unterteilt man weiter in Low-grade- und High-grade-Tumoren.

Histologische Formen der Speicheldrüsentumoren (Batsakis u. Regezi 1979; Batsakis et al. 1979; Seifert 1992, Barnes 2005)

- **Benigne Tumoren**
  - Pleomorphes Adenom
  - Monomorphes Adenom (Zystadenom)
  - Basalzelladenom
  - Warthin-Tumor (Adenolymphom)
  - Myoepitheliom
  - Onkozytom
  - Lymphadenom
- **Maligne Tumoren, low grade**
  - Mukoepidermoidkarzinom G1–2
  - Azinuszellkarzinom
  - Basalzelladenokarzinom
  - Klarzellkarzinom / Epithelal-Myoepitheliales Karzinom
  - Zystadenokarzinom
  - Adenokarzinom, nicht näher klassifiziert
  - polymorphes low grade Adenokarzinom

- Sialoblastom
- Lymphoepitheliale und myoepitheliale low grade Karzinome

Maligne Tumoren, high grade

- Mukoepidermoidkarzinom G3
- high grade Adenokarzinom
- Adenoidzystisches Karzinom
- Speicheldrüsengangskarzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Maligne Mischtumoren (Carcinoma ex pleomorphes Adenom)
- Kleinzelliges undifferenziertes Karzinom
- Großzelliges undifferenziertes Karzinom
- Karzinosarkom
- Lymphoepithele und myoepitheliale high grade Karzinome

Bei den malignen Speicheldrüsentumoren ist die Klassifikation in Low-grade- und High-grade-Tumoren sowohl für die Prognose als auch für die Festlegung des therapeutischen Vorgehens relevant.

Azinuszellkarzinome gehen in 80 % der Fälle von der Parotis aus und treten bevorzugt in der 6. und 7. Lebensdekade auf. Lokalrezidive sind in 19 % der Fälle nach 5 und 10 Jahren beschrieben (Federspil 2001). Das 3-gradige Gradingsystem von Batsakis et al. wird zur Graduierung der Azinuszellkarzinome herangezogen und ist prognoserelevant (Batsakis 1978; Batsakis et al. 1990). Die für die Graduierung in diesem System heranzuziehenden Faktoren werden jedoch kontrovers diskutiert (Batsakis et al. 1990; Federspil 2001).

Mukoepidermoidkarzinome rezidivieren in etwa 15 % der Fälle und neigen dann auch zur Entdifferenzierung. Das Mukoepidermoidkarzinom geht in 70 % der Fälle von der Parotis aus und bevorzugt das weibliche Geschlecht. Lymphknotenmetastasen sind bei den niedrigmalignen Formen selten, treten bei den entdifferenzierten Formen jedoch in etwa 50 % der Fälle auf. Entdifferenzierte Mukoepidermoidkarzinome G3 haben eine deutlich schlechtere Prognose als die hochdifferenzierten Formen (Spiro 1983; Stennert 2003). Ein MIB-1 Index > 10 % korreliert hierbei mit einem hohen Grading, einem erhöhten Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko sowie mit einer verkürzten Überlebenszeit.

Bei den adenoidzystischen Karzinomen unterscheidet man tubuläre, kribriforme und solide Formen, wobei Mischformen häufig vorkommen. Die Prognose der soliden Tumoren ist am schlechtesten, die kribriformen Formen haben eine intermediäre und die tubulären Formen die günstigste Prognose. Das adenoidzystische Karzinom neigt zur perineuralen Ausbreitung und hat in diesen Fällen eine schlechtere Prognose. Lymphknotenmetastasen sind mit 5–15 % sehr selten, eine Fernmetastasierung ist dagegen sehr häufig (Garden 1995; Spiro 1992).

Undifferenzierte High-grade-Speicheldrüsenkarzinome können als großzellige oder kleinzellige Variante auftreten, sind sehr aggressiv und neigen zu Lymphknoten- und Fernmetastasierung.

Cave
Bei den undifferenzierten Speicheldrüsenkarzinomen sollte immer differentialdiagnostisch das Vorliegen von Metastasen eines Karzinoms anderen Ursprungs ausgeschlossen werden.

Speicheldrüsengangskarzinome neigen zu Lokalrezidiven, fast 50 % der Patienten entwickeln Fernmetastasen.

Lymphknotenmetastasen sind allgemein bei den Speicheldrüsenkarzinomen selten, sie treten jedoch bei High-grade-Mukoepidermoidtumoren, Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierten Karzinomen mit bis zu 49 % im Vergleich zu 7 % bei Low-grade-Tumoren häufig auf (Armstrong 1992).

17.6.5 Grading und Staging

Die Klassifizierung und Stadiengruppierung der Speicheldrüsenkarzinome erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) 2010 und des American Joint Committee on Cancer (AJCC; ◘ Tab. 17.32, ◘ Tab. 17.33).

Die Klassifikation gilt jedoch lediglich für Tumoren der großen Speicheldrüsen. Tumoren der kleinen Speicheldrüsen werden entsprechend dem jeweiligen anatomischen Bezirk ihres Ursprungs klassifiziert.

17.6.6 Prognostische Faktoren

In einer Reihe von Studien wurden verschiedene patientenbezogene, tumorbezogene und therapieassoziierte Faktoren auf ihren Einfluss auf die Lokalkontrolle, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben untersucht.

In den meisten Studien korrelierten die Faktoren Tumorgröße, Grading und das klinische Stadium mit dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben (Fitzpatrick 1986; Theriault 1986; Frankenthaler 1991). Frühe Stadien und eine Low-grade-Histologie weisen auf eine günstigere Prognose hin (Batsakis u. Luna 1990; Batsakis et al. 1990; Spiro 1986; Stern 1993), diese Tumoren können gut durch eine alleinige Operation kontrolliert werden. Hochmaligne Speicheldrüsentumoren sind mit einer

Tab. 17.32 TNM-Klassifikation der Tumoren der großen Speicheldrüsen nach der International Union against Cancer. (UICC, 7. Auflage, 2010)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor < 2 cm, ohne extraparenchymale Ausbreitung
T2	Tumor > 2 cm bis 4 cm, ohne extraparenchymale Ausbreitung
T3	Tumor > 4 cm und / oder extraparenchymale Ausbreitung
T4 a	Infiltration Haut, Unterkiefer, äußerer Gehörgang, N. facialis
T4 b	Infiltration Schädelbasis, Processus pterygoideus, Umschließung A. carotis interna
N	Regionäre Lymphknoten
N1	Ipsilateral solitär bis 3 cm
N2	N2 a ipsilateral solitär > 3 cm bis 6 cm N2 b ipsilateral multipel bis 6 cm N2 c bi- oder kontralateral bis 6 cm
N3	> 6 cm
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 17.33 Stadiengruppierung (nach UICC 2010) und Überlebensraten. (Nach Renehan 1996; Le 1999; Feldmann 1991)

Stadium	TNM	Überlebensraten (%)
Stadium I	T1, N0, M0	95
Stadium II	T2, N0, M0	70–83
Stadium III	T3, N0, M0 T1–3, N1, M0	30–47
Stadium IVa	T1–3, N2, M0 T4a, N0–2, M0	7–19
Stadium IVb	T4b, jedes N, M0	
Stadium IVc	Jedes T, jedes N, M1	

schlechteren Prognose bezüglich des rezidivfreien Überlebens behaftet (Renehan 1999; North 1990). Therapieassoziierte Faktoren wie Operabilität bzw. Resektionsstatus (North 1990; Fitzpatrick 1986) und die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie (Renehan 1999; North 1990) sind weitere wichtige prognostische Faktoren für das rezidivfreie Überleben. Weitere ungünstige prognostische Faktoren sind die Lokalisation, eine knöcherne Beteiligung und das Vorhandensein einer Nervenbeteiligung (Fazialisinfiltration, perineurale Ausbreitung; Renehan 1999; Lopes 1998; North 1990). Wahrscheinlich beeinflusst auch die Onkogenexpression das Überleben. So ist die *p53*-Überexpression als ungünstiger prognostischer Faktor beschrieben worden (Gallo 1995). Des Weiteren war bei Mukoepidermoidkarzinomen die Überexpression von HER-2/neu mit einer schlechteren Prognose behaftet (Press 1994). Die Expression von PCNA (»proliferating cell nuclear antigen«) korreliert bei adenoidzystischen Karzinomen mit der Fernmetastasierungsrate (Kim 1994) und bei Mukoepidermoidkarzinomen mit dem Gesamtüberleben (Frankenthaler 1994).

17.6.7 Therapierichtlinien bei Operation

Bei der Therapie steht die Operation im Vordergrund. Die komplette Resektion des Tumors ist die Standardtherapie in den Stadien I–II. Dies wird bei auf die Speicheldrüse beschränkten Tumoren in den meisten Fällen durch die komplette Entfernung der befallenen Speicheldrüse gewährleistet.

Bei Tumoren der Parotis ohne Fazialislähmung wird der N. facialis intraoperativ nach Möglichkeit geschont, wenn keine makroskopische Infiltration vorliegt (Matsuba 1985). Bei Nachweis einer perineuralen Ausbreitung kann in vielen Fällen der N. facialis erhalten werden, wenn eine postoperative Radiatio angeschlossen wird. Die lokoregionären Kontrollraten sind hierdurch nicht schlechter als nach einer radikalen Operation mit Opferung des N. facialis (Coiffier 1996). Eine radikale Resektion wird bei nichtmetastasierten Tumoren der Stadien II, III und bei nichtmetastasierten Tumoren des Stadiums IVb erwogen.

Cave
Bei primärer Inoperabilität muss die Morbidität einer Teilresektion gegen den Nutzen abgewogen werden. Die primäre Radiotherapie stellt hier oft die bessere Alternative dar.

Die elektive Entfernung von Lymphknoten ist bei klinisch unauffälligen Lymphknoten umstritten.

Die homolaterale LK-Dissektion wird jedoch bei hochmalignen T3–4-Tumoren sowie bei allen T4b-Tumoren empfohlen. Eine beidseitige Neck dissection wird bei medianer Tumorlokalisation und N2- bis -3-Situation durchgeführt. Grundsätzlich ist die Lymphknotendissektion immer bei klinisch auffälligen Lymphknoten indiziert.

Tab. 17.34 Lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Autor, Jahr	*n*	Resektionsstatus	Therapie	Lokale Kontrolle nach 5 Jahren (%)
Avery 2000	15	R0	Operation plus Low-LET-Radiotherapie	100
Eapen 1988	70	R0	Operation plus Low-LET-Radiotherapie	80
Garden 1997	166	R0/1	Operation plus Low-LET-Radiotherapie	92
Glanzmann 1990	59 27	R0/1 R2	Operation plus Low-LET-Radiotherapie	84 26
Vikram 1984	25	R2	Operation plus Low-LET-Radiotherapie	50

17.6.8 Therapierichtlinien bei Radiotherapie

Bei den benignen und niedriggradig malignen Speicheldrüsentumoren der Stadien I–II kommt eine Radiotherapie in der Regel nicht zur Anwendung, sofern eine komplette operative Entfernung erfolgt ist (Guillamondegui 1975; Haubrich 1978; Dawson 1985).

Die postoperative Radiotherapie mit Photonen bzw. Elektronen ist dagegen bei niedriggradig malignen Tumoren der Stadien III und IV sowie bei hochgradig malignen Tumoren der Stadien II–IV unabhängig vom erzielten Resektionsstatus indiziert. Die Indikationen für eine postoperative Radiotherapie fasst die folgende Auflistung zusammen.

Indikationen für eine postoperative Radiotherapie

- High-grade-Histologie
- Low-grade-Malignome Stadium III–IV
- Positive oder marginale Resektionsränder (R1/2, close margin bei Tumoren des tiefen Parotislappens oder wegen Fazialiserhalt)
- Infiltration von Nerven
- Perineurale Tumorausbreitung
- Infiltration von benachbarten Weichgewebs- und knöchernen Strukturen
- Lymphknotenmetastasen

In Tab. 17.34 finden sich die Lokalkontrollraten für maligne Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.

Durch eine postoperative Radiotherapie lässt sich die lokoregionäre Kontrollwahrscheinlichkeit deutlich steigern. Während bei den malignen Speicheldrüsentumoren lokoregionäre Kontrollraten zwischen 22 % und 66 % nach alleiniger Operation erzielt werden, liegen die Kontrollraten nach Operation und adjuvanter Radiotherapie mit 62–95 % deutlich höher (Tab. 17.35). Die große Varianz ergibt sich hier aus der Inhomogenität der

Tab. 17.35 Ergebnisse für maligne Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit von der Anwendung einer postoperativen Radiotherapie

Autor, Jahr	Lokale Kontrolle (%) nach alleiniger Operation	Lokale Kontrolle (%) nach Operation plus Radiotherapie
Armstrong 1990	66	77
Eapen 1988	38	80
Fitzpatrick 1986	24	74
Guillamondegui 1975	66	86
Miglianico 1987	44	77,8
Parsons 1996	64	95
Simpson 1984	25	83
Theriault 1986	22	62

Cave
Bei den High-grade-Karzinomen ist eine postoperative Radiotherapie auch nach kompletter Resektion indiziert.

Die Lokalrezidivrate beträgt hier nach alleiniger Operation etwa 20 % (Maciejewski 2002).

Nach R0/1-Resektion mit adjuvanter postoperativer Radiotherapie in moderaten Dosen von 60–66 Gy lassen sich bei hochgradig malignen Speicheldrüsentumoren dagegen hohe Kontroll- und Überlebensraten von 80–100 % erzielen. Das Gesamtüberleben wird durch eine postoperative Radiotherapie nicht beeinflusst. Die mittlere Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren liegt für alleinig operierte Patienten sowie für postoperativ bestrahlte Patienten bei etwa 60–70 %. Feldmann et al. berichten

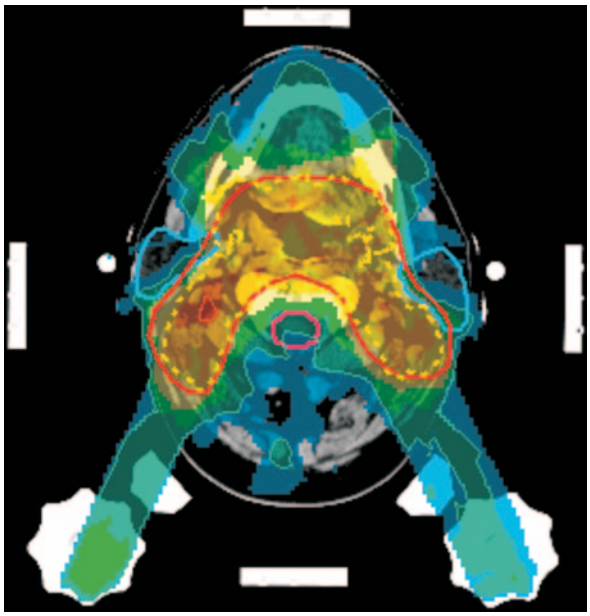


Abb. 17.12 Die IMRT erlaubt eine gute Schonung der Speicheldrüsen (grüne Isodosenlinie: 40 %, gestrichelte gelbe Isodosenlinie: 82 % und rote Isodosenlinie: 95 % von einer Gesamtdosis von 66 Gy)

von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 76 % für adenoidzystische Karzinome, während bei undifferenzierten Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen Überlebensraten von 56 % bzw. 48 % erreicht werden konnten (Feldmann 1991), (Abb. 17.12).

Ferner ist die Radiotherapie empfohlen bei Inoperabilität und Rezidiven sowie in Situationen, in denen die komplette Tumorresektion mit einem Verlust des N. facialis verbunden wäre. Die lokoregionären Kontrollraten sind bei inoperablen malignen Speicheldrüsentumoren nach einer alleinigen Radiotherapie mit Photonen mit oder ohne Elektronentherapie mit im Mittel 26 % nach 5 Jahren schlecht. In Tab. 17.36 finden sich die Therapieergebnisse nach konventioneller Radiotherapie von inoperablen und R2-resezierten malignen Speicheldrüsentumoren und inoperablen Rezidiven. Eine Dosiseskalation mittels einer kombinierten Photonen- und Protonentherapie scheint bei inoperablen und inkomplett resezierten adenoidzystischen Karzinomen die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit zu erhöhen. In einem Kollektiv von 23 Patienten lag nach einer Gesamtdosis von 75.9 CGE die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren bei 93 % (Pommier et al. 2006).

Cave

Bei der Bewertung der Therapieergebnisse ist zu beachten, dass die lokoregionale Kontrollwahrscheinlichkeit bei sehr großen inoperablen Tumoren schlechter als bei inkomplett resezierten Tumoren ist.

Cowie et al. berichten über eine lokale Kontrollwahrscheinlichkeit von 86 % nach einer Low-LET-Radiotherapie bei inkomplett resezierten Tumoren mit relativ geringer Resttumormasse, während nach alleiniger Probeexzision und anschließender radikaler Radiatio lediglich eine Rate von 37 % nach 5 Jahren erzielt werden konnte (Cowie 1984). Auch bei mit Neutronen behandelten Patienten sind die Ergebnisse bei den primär inoperablen Tumoren schlechter (Douglas 2000).

Bei inoperablen hochmalignen Speicheldrüsentumoren wird von vielen Autoren eine Hoch-LET-Bestrahlung mit schnellen Neutronen empfohlen, da die relative biologische Wirksamkeit (RBE) der Neutronentherapie für diese Tumoren sehr hoch ist. Für Metastasen eines adenoidzystischen Karzinoms konnten von Batterman et al. RBE-Werte von bis zu 8 nachgewiesen werden (Batterman 1981), während die RBE-Werte für die meisten Normalgewebe zwischen 3 und 3,5 liegen. In einer prospektiv randomisierten RTOG-MRC-Studie war die Neutronentherapie der konventionellen Photonentherapie bei Patienten mit inoperablen und rezidivierten malignen Speicheldrüsentumoren signifikant überlegen. Die lokoregionäre Kontrollrate wird von Laramore et al. mit 56% für Neutronen vs. 17% für Photonen nach 5 Jahren angegeben (Laramore 1993). Auch in einer Reihe nichtrandomisierter Studien konnten vergleichbare Ergebnisse für die Neutronentherapie erzielt werden. In Tab. 17.37 finden sich die Therapieergebnisse nach Neutronentherapie aus verschiedenen Neutronenzentren. Krüll et al. haben die Daten der europäischen Neutronenzentren gepoolt und eine lokoregionäre Kontrollrate von 67 % für mit Neutronen bestrahlte Patienten vs. 28 % für mit Low-LET-Strahlen behandelte Patienten berechnet (Krüll 1996).

Durch moderne Photonentechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder Protonentherapie lassen sich gerade bei T4-Tumoren deutlich günstigere Dosisverteilungen als mit einer herkömmlichen Photonen- oder Elektronentherapie erreichen und entsprechend höhere Gesamtdosen einstrahlen (Bragg 2002; Nutting 2001, Pommier 2006). Derzeit ist noch unklar, ob der Vorteil der Neutronentherapie auch besteht, wenn man die Ergebnisse mit den Ergebnissen einer hochmodernen und hochdosierten Photonen-IMRT oder aber einer hochdosierten Protonentherapie vergleichen würde.

Cave

Dies ist insbesondere auch deswegen von Interesse, weil ein wesentlicher Nachteil der Neutronentherapie in der relativ hohen Rate für schwere Nebenwirkungen wie Fibrosen und Nekrosen im umgebenden Normalgewebe besteht.

Tab. 17.36 Therapieergebnisse bei inoperablen oder R2-resezierten malignen Speicheldrüsentumoren mit low-LET-Radiotherapie

Autor, Jahr	*n*	Patientenkollektiv	Therapiemodalität	Lokoregionäre-Kontrolle nach 5 Jahren (%)
Vikram 1984	49		Konventionell	4
Fitzpatrick 1986	39	Parotis	Konventionell	15
Miglianico 1987	21	Nur 5 von 21 T4	Konventionell	65,8
Ellis 1988	33		Konventionell	15
Teshima 1993	35		Konventionell	33–40
Simpson 1984	16	ACC	Konventionell	68
Cowie 1984	82	ACC, R2, inoperabel	Konventionell	67
Glanzmann 1990	27	PE oder R2	Konventionell	26
Parsons 1996	16	T4 bzw. Stadium III	Konventionell	25
Huber 2001	25	ACC, R2, inoperabel	Konventionell	32
Laramore 1993	12	Inoperabel, Rezidive	Konventionell	17
Schulz-Ertner 2005	34	ACC, R2, inoperabel	FSRT, IMRT	24 (4 Jahre)
Pommier 2006	23	ACC, R1, R2, inoperabel	Photonen+Protonen	93

ACC Adenoidzystisches Karzinom. *FSRT* Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie. *IMRT* Intensitätsmodulierte Radiotherapie.

Tab. 17.37 Therapieergebnisse bei inoperablen malignen Speicheldrüsentumoren nach Hoch-LET Bestrahlung mit Neutronen oder Kohlenstoffionen

Autor, Jahr	*n*	Patienten	Therapiemodalität	Lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren (%)
Buchholz 1991	53	Inoperabel, R2, Rezidive	Neutronen	65
Catterall 1987	65	89 % Stadium IV	Neutronen	72
Douglas 2000	151	ACC, R2, inoperabel	Neutronen	57
Saroja 1987	113	Inoperabel, Rezidive	Neutronen	67 (gr. SD) 58 (kl. SD)
Pötter 1999	72	ACC, R2, inoperabel, Rezidive	Neutronen	73,4
Huber 2001	50	ACC, R2, inoperabel	Neutronen *n* = 29 Mixed beam *n* = 21	75 32
Laramore 1993	13	Inoperabel, Rezidive, randomisierte Studie	Neutronen	56
Schulz-Ertner 2005	29	ACC, R2, inoperabel, Schädelbasisinfiltration	IMRT plus C12	77 (4 Jahre)

ACC Adenoidzystisches Karzinom. *IMRT* Intensitätsmodulierte Radiotherapie. *C12* Kohlenstoffionentherapie. *gr. SD* Große Speicheldrüsen. *kl. SD* Kleine Speicheldrüsen.

Die Raten hierfür betrugen in den verschiedenen Neutronenserien zwischen 10 % und 23 % (Buchholz 1991; Saroja 1987; Huber 2001). Von Krüll et al. wird für die gepoolten europäischen Daten zur Neutronentherapie eine mittlere Rate von 10,6 % für schwere radiogene Nebenwirkungen angegeben (Krüll et al. 1998).

Tipp

Inzwischen gibt es auch die Möglichkeit der Kohlenstoffionentherapie, die die biologischen Vorteile einer Hoch-LET-Bestrahlung mit einer hohen Präzision der Strahlapplikation und damit im Vergleich zu Neutronen besseren Fokussierbarkeit verbindet.

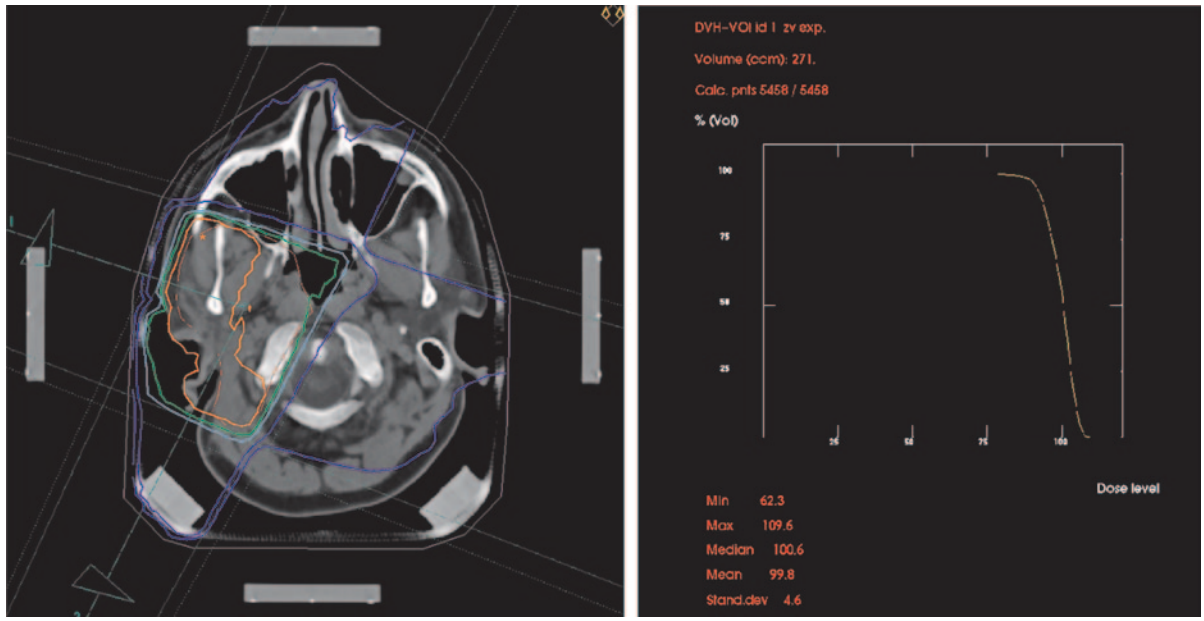


Abb. 17.13 Axiale Dosisverteilung und Dosis-Volumen-Histogramm für eine postoperative Radiotherapie bei einem Patienten mit adenoidzystischem Karzinom und Nachweis von perineuralem Wachstum. Es kommen 2 von schräg lateral eingestrahlte Photonenfelder der Energie 6 MV zur Anwendung, die jeweils mit Keilfiltern versehen sind (feine rote Kontur: PTV; orangefarbene Kontur: 100 %-Isodose; grüne Kontur: 90 %-Isodose; hellblaue Kontur: 80 %-Isodose; dunkelblaue Konturen: 50 %- und 30 %-Isodosen)

Diese kann in Kombination mit einer modernen Photonen-IMRT zur Dosisaufsättigung im makroskopischen Tumor verabreicht werden.

Durch eine Kombination aus Photonen-IMRT und Kohlenstoffionentherapie lassen sich gerade bei ausgedehnten Tumoren der Schädelbasis in der Nähe zu wichtigen Normalgewebsstrukturen wie Sehnerven, Chiasma und Hirnstamm der alleinigen Photonen-IMRT deutlich überlegene Dosisverteilungen erzielen (Schulz-Ertner 2003). Dies wirkt sich auch klinisch in höheren lokoregionären Kontrollraten aus. So konnte in einer klinischen Phase-I/II-Studie bei 29 Patienten mit lokal fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen und Schädelbasisinfiltration mit einer kombinierten Photonen-IMRT und Kohlenstoffionen-Boost mit einer Gesamtdosis von 72 GyE eine lokoregionäre Kontrollrate von 77 % nach 4 Jahren erreicht werden. In einem vergleichbaren Patientenkollektiv von mit alleiniger moderner Photonen-IMRT oder Präzisionsstrahlentherapie behandelten Patienten lag die lokoregionäre Kontrollrate lediglich bei 24 % nach 4 Jahren. Das Gesamtüberleben und die Toxizität waren in beiden Kollektiven vergleichbar, insbesondere schwere Spätnebenwirkungen traten in beiden Kollektiven in weniger als 5 % der Fälle auf (Schulz-Ertner 2005).

Bestrahlungstechnik

Tumoren der Parotis

Das Zielvolumen umfasst postoperativ das Operationsbett mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm in alle Richtungen.

Typische Volumina sind nach kaudal durch das Zungenbein, nach kranial durch den Bogen des Os zygomaticus begrenzt. Nach ventral reicht das Feld zumindest bis zur Vordergrenze des M. masseter bzw. bis zur Vorderkante des aufsteigenden Unterkieferasts, nach dorsal bis zur Mastoidspitze.

Cave

Bei der primären Bestrahlung von inoperablen Tumoren mit Beteiligung der Schädelbasis sind die Zielvolumina individuell entsprechend zu vergrößern.

Die Radiotherapie der Parotisloge erfolgt mit 4–6 MV Photonen, 9–16 MeV Elektronen oder mit einer Kombination aus beiden Modalitäten am Linearbeschleuniger. Die 3-D-Bestrahlungsplanung auf der Basis von postoperativen CT-Bildern ist grundsätzlich vorteilhaft. Homogene Dosisverteilungen können bei Parotistumoren durch 2 ipsilaterale schräg eingestrahlte und mit Keilfiltern versehene Photonenfelder (s. Dosisverteilung in Abb. 17.13) erreicht werden. Bei oberflächlichen Tumoren kann auch die Kombination aus einem ipsilateralen Photonen- und

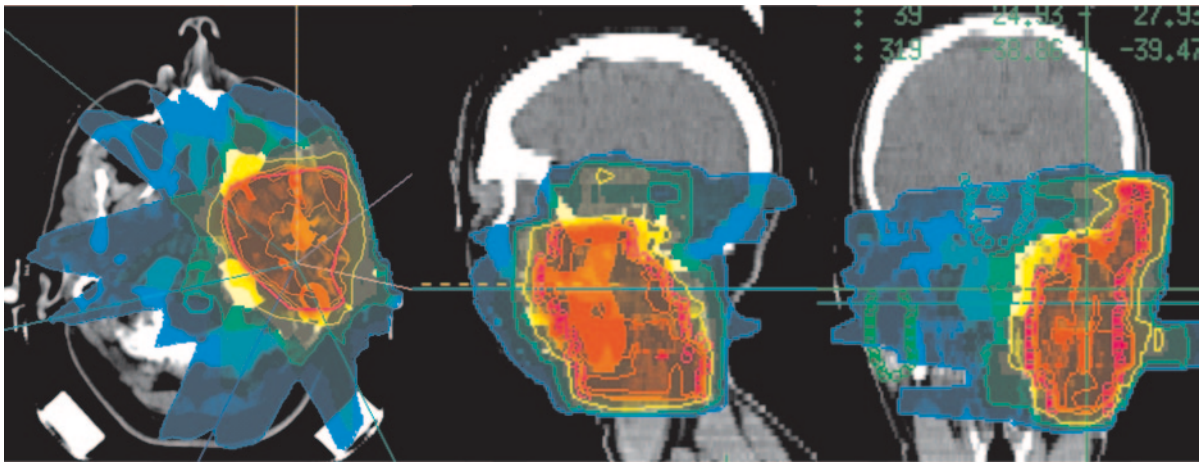


Abb. 17.14 Dreidimensionale Dosisverteilung für eine intensitätsmodulierte Radiotherapie mit 6-MV-Photonen bei einem Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der Parotis mit Schädelbasisinfiltration. Es kommen 7 isozentrische koplanar eingestrahlte Bestrahlungsfelder zum Einsatz, die wiederum aus bis zu 12 Subfeldern bestehen, die in Step-and-shoot-Technik eingestrahlt werden (dicke rote Kontur: PTV; dicke hellblaue Kontur: Myelon; feine rote Kontur: 100 %-Isodose; orangefarbene Kontur: 90 %-Isodose; gelbe Kontur: 80 %-Isodose; grüne Kontur: 50 %-Isodose; blaue Kontur: 20 %-Isodose)

Elektronenfeld sinnvoll sein, wobei der Elektronenteil meistens 80 % der Verschreibungsdosis ausmacht. Für die Narbenregion wird häufig ein Bolus verwendet. Bei Tumoren mit Schädelbasisbeteiligung ist die Elektronenbestrahlung nicht sinnvoll. In diesen Fällen wird eine gute Zielvolumenkonformation nach 3-dimensionaler CT-gestützter Bestrahlungsplanung über Mehrfeldertechniken mit Photonen erreicht.

Postoperativ werden nach R0-Resektion bei hochmalignen Speicheldrüsentumoren Dosen von 60 Gy in einer konventionellen wöchentlichen Fraktionierung von 5×1,8–2,0 Gy verabreicht, bei mikroskopisch inkompletter Resektion ist eine Dosis von 66 Gy adäquat (Garden et al. 1997). Bei makroskopischem Tumorrest werden Dosen zwischen 66 Gy und 72 Gy empfohlen. Bei komplexen Tumoren mit Schädelbasisinfiltration ist die Durchführung einer intensitätsmodulierten Radiotherapie häufig vorteilhaft (Nutting 2001). Abb. 17.14 zeigt eine dreidimensionale Dosisverteilung für eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bei einem adenoidzystischen Karzinom der Parotis, das aufgrund einer Schädelbasisinfiltration nicht in sano operiert werden konnte.

Auch die Einstrahlung einer erhöhten Dosis im makroskopischen Tumor im Sinne eines integrierten Boosts ist mit der IMRT möglich. Die Abb. 17.15 a und b zeigt den klinischen Verlauf bei einem Patienten mit adenoidzystischem Karzinom.

Ein Vorteil für Hoch-LET-Strahlen konnte v. a. bei großen inoperablen Tumoren und Rezidiven nachgewiesen werden. Die Neutronentherapie erfolgt hier vorzugsweise als alleinige Therapiemodalität in 3–4 Fraktionen pro Woche mit schnellen Neutronen bis zu einer Gesamtdosis von 16–20 Gy.

Auch eine Kombination von Photonen und Neutronen ist in der Vergangenheit untersucht worden mit dem Ziel, die Rate an schweren Nebenwirkungen zu reduzieren.

Cave
Die lokoregionären Kontrollraten sind bei Kombination von Photonen und Neutronen jedoch deutlich schlechter als nach alleiniger Neutronentherapie.

So lag im Heidelberger Kollektiv nach einer kombinierten Therapie die lokoregionäre Kontrollrate bei 32 % nach 5 Jahren, während eine Kontrollrate von 75 % nach alleiniger Neutronentherapie erzielt wurde. Die Rate an schweren Nebenwirkungen war jedoch mit 19 % in der Neutronengruppe gegenüber 10 % in der Gruppe der kombiniert behandelten Patienten deutlich höher (Huber 2001).

Tipp

Kohlenstoffionen lassen sich bei ebenfalls erhöhter relativer biologischer Wirksamkeit besser fokussieren als Neutronen und bieten sich für die Boost-Bestrahlung von inoperablen Tumoren an.

Sie wird derzeit bei lokal fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen lediglich an wenigen Zentren weltweit angewendet. An der Universitätsklinik Heidelberg erfolgt sie in Kombination mit einer Photonen-IMRT. Eine klinische Phase-I/II-Studie konnte inzwischen abgeschlossen

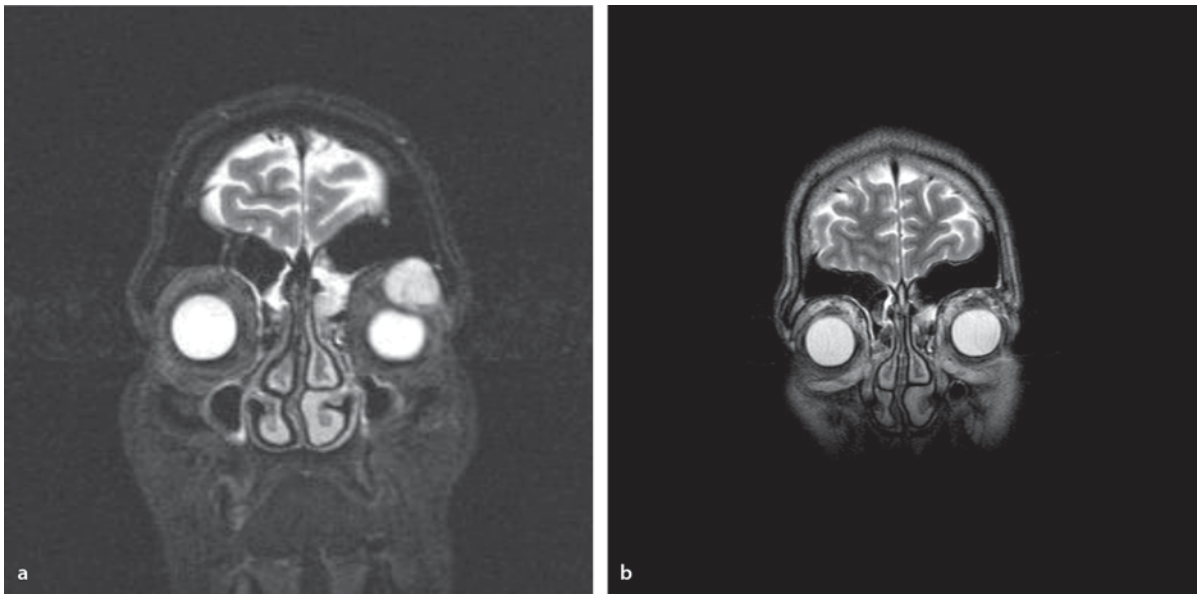


Abb. 17.15 Koronare T2w-MRT bei einem Patienten mit adenoidzystischem Karzinom im Bereich der Ethmoidalzellen mit Infiltration der Orbita: **a** Bestrahlungsplanung, **b** fast komplette Tumorremission 3 Monate nach Radiotherapie

werden und zeigt sehr hohe lokoregionäre Kontrollraten von 77 % nach 4 Jahren bei prognostisch ungünstigen Tumoren mit Schädelbasisinfiltration. Es wurden mittels IMRT 54 Gy bei einer wöchentlichen Fraktionierung von 5 × 1,8 Gy auf das CTV appliziert. Die Kohlenstoffionentherapie erfolgte in einer wöchentlichen Fraktionierung von 7 × 3,0 GyE bis zu einer Boost-Dosis von 18 GyE auf den makroskopischen Tumor.

Bestrahlung von Halslymphknoten

Die elektive Behandlung von klinisch unauffälligen Lymphknoten erfolgt bei fortgeschrittenen hochmalignen Tumoren mit 50 Gy. Vor allem bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierten Karzinomen sind hohe Raten für die Lymphknotenmetastasierung beschrieben, wenn auf eine elektive Radiotherapie der lokoregionären Lymphknoten verzichtet wird (Chen et al. 2007). Die elektive Bestrahlung der zervikalen Lymphabflüsse erfolgt bei adenoidzystischen Karzinomen nicht, weil hier die Wahrscheinlichkeit von okkulten Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu anderen hochmalignen Speicheldrüsentumoren mit 5–10 % sehr gering ist (Armstrong 1992).

In N+-Situationen werden nach R0-Resektion 55–60 Gy verabreicht, nach inkompletter Resektion von befallenen Lymphknoten 65 Gy. Die Radiotherapie der kontralateralen zervikalen Lymphknoten ist lediglich bei Befall sowie bei massivem ipsilateralen Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch indiziert. Die Wahrscheinlichkeit für kontralaterale Lymphknotenmetastasen liegt in diesem Fall bei etwa 30 %.

Tumoren der Glandula submandibularis

Das Zielvolumen umfasst für die postoperative Radiotherapie das gesamte Operationsbett mit 2 cm Sicherheitssaum in alle Richtungen. Die ipsilateralen oberen Halslymphknoten werden mit eingeschlossen.

Bei hochmalignen Tumoren werden die gesamten ipsilateralen Halslymphknoten bestrahlt.

Darüber hinaus erfolgt die Bestrahlung der Halslymphknoten immer bei nachgewiesenem Befall.

Bei Nachweis einer perineuralen Tumorausbreitung muss das Zielvolumen entsprechend dem Verlauf des betroffenen Nerven bis zu dessen Eintritt in die Schädelbasis nach kranial erweitert werden.

Die obere Feldgrenze verläuft typischerweise, dem Verlauf des aufsteigenden Mandibulaasts folgend, vom Mundwinkel bis kurz vor das Kiefergelenk, die obere Feldgrenze wird bei perineuralem Wachstum entsprechend in Richtung Schädelbasis verschoben. Nach dorsal reicht das Bestrahlungsfeld bis zur Mastoidspitze, nach kaudal bis zum Kehlkopf.

Die vordere Feldgrenze ergibt sich aus der lokalen Tumorausbreitung bzw. aus der Ausdehnung des Operationsbetts und sollte ebenfalls einen Sicherheitssaum von 2 cm beinhalten. Bei den meisten Patienten ist die einseitige Bestrahlung über anterior-posterior oder tangential eingestrahlte Photonenfelder unter Schonung der Gegenseite ausreichend. Lediglich bei Tumoren, die die

Mittellinie überschreiten, ist die beidseitige Bestrahlung über seitlich opponierende Bestrahlungsfelder notwendig.

Bei Tumoren im Bereich des Oropharynx ist die lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts oder eines Resttumors mittels Brachytherapie in manchen Fällen sinnvoll. Des Weiteren stellt die Brachytherapie in vielen Fällen eine Option für inoperable Rezidive dar, die bereits mittels perkutaner Strahlentherapie in der Primärsituation vorbehandelt wurden.

Tumoren der kleinen Speicheldrüsen

Das Zielvolumen richtet sich hier nach der anatomischen Region und Ausbreitung und folgt den Richtlinien für die Zielvolumendefinition von Plattenepithelkarzinomen derselben Region. Die Dosierung erfolgt wie bei Tumoren der großen Speicheldrüsen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.

Nebenwirkungen der Radiotherapie

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung der Tumoren. Bei der Behandlung von Tumoren der großen Speicheldrüsen ist akut zu rechnen mit

- Haarausfall,
- einem Hauterythem,
- Epitheliolysen und
- Verfärbungen der Haut.

Des Weiteren kommt es häufig zu

- einer Mukositis,
- Beeinträchtigung des Geschmacksempfindens und
- Xerostomie, erhöhte Kariesgefahr bzw. Zahnschäden.

Tipp

Die Xerostomie ist in der Regel nicht schwer ausgeprägt, wenn die intakte Parotis der Gegenseite geschont wird.

Postoperativ ist bei Verabreichung einer Radiotherapie mit einer erhöhten Rate an Wundheilungsstörungen zu rechnen. Als Spätnebenwirkungen sind ferner Fibrosen insbesondere auch des Kiefergelenkes zu nennen, die zu einer deutlichen Bewegungseinschränkung bzw. Trismus führen können. Es können als Spätfolgen des Weiteren Paukenergüsse, Beeinträchtigung des Hörvermögens, rezidivierende Mittelohrentzündungen und selten Knochennekrosen oder eine Rückenmarkschädigung auftreten. Bei Einschluss der Schädelbasis sind mitunter hormonelle Störungen, eine Schädigung des Hirnparenchyms sowie des Hirnstamms und der Hirnnerven möglich.

17.6.9 Therapierichtlinien bei Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt bei der Behandlung von Speicheldrüsentumoren nur eine untergeordnete Rolle. Auch für gegen potentielle molekulare Targets wie KIT, EGFR, HER-2, PCNA, Ki-67, p53 beim adenoidzystischen Karzinom gerichtete Therapien konnte bisher kein Benefit nachgewiesen werden (Dodd et al. 2006).

Bei metastasierten malignen Speicheldrüsentumoren sind mit verschiedenen Chemotherapeutika Ansprechraten von bis zu 46 % beschrieben, wobei die Remission in der Regel nicht dauerhaft ist. Als wirksame Substanzen kommen in Frage (Creagan 1988; Kaplan 1986; Dreyfuss 1987; Airoldi 2000, 2001):

- Cyclophosphamid,
- Vinorelbine,
- Cisplatin,
- Paclitaxel,
- Doxorubicin,
- Adriamycin und
- 5-FU.

Neuere Chemotherapeutika sollten nur im Rahmen von Studien verabreicht werden.

17.6.10 Therapie von Lokalrezidiven

Lokalrezidive sollten nach Möglichkeit reseziert werden. Die Operation ist jedoch nach einer hochdosierten Radiotherapie häufig erschwert. Ist in der Primärtherapie keine Radiotherapie appliziert worden, kann diese im Falle von Lokalrezidiven eingesetzt werden.

Tipp

Bei Rezidiven in vorbestrahlten Regionen kann in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs bei Inoperabilität ggf. auch eine Rebestrahlung unter Verwendung von Präzisionsstrahlentherapietechniken oder aber von Neutronen sinnvoll sein.

17.6.11 Metastasierte Tumoren

Einzelne Lungenmetastasen sollten nach Möglichkeit operiert werden, wenn der Primärtumor lokal saniert werden kann. Eine systemische Therapie erzielt nur moderate Ansprechraten, eine dauerhafte Tumorkontrolle gelingt nur selten. Der Einsatz neuer Substanzen wird derzeit im Rahmen von Studien geprüft.

17.6.12 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt bei Speicheldrüsentumoren in den ersten 3 bis 4 Jahren alle 3 bis 6 Monate und beinhaltet

- Anamnese,
- klinische Untersuchung,
- Kontrolle des Lokalbefunds mittels Sonographie,
- evtl. auch eine zusätzliche Schnittbildgebung (CT, MRT),
- Thoraxröntgenbild und
- die Erfassung und Dokumentation der Toxizität.

Ab dem 4. Jahr erfolgen die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen in jährlichen Intervallen. Eine Röntgenkontrolle des Thorax wird in jährlichen Intervallen empfohlen.

17.7 CUP-Syndrom

K. Fleckenstein

17.7.1 Allgemeines, Epidemiologie

Trotz erheblicher Fortschritte in der Diagnostik misslingt bei manchen Patienten mit histologisch gesicherten Metastasen die Identifikation des Primärtumors. Das sog. CUP-Syndrom (»cancer of unknown primary«) repräsentiert dabei ein eigenes Krankheitsbild. Es ist eine klinische Diagnose und beschränkt sich nicht auf Autopsiefälle.

Ein CUP-Syndrom liegt bei 2–4 % aller Patienten mit soliden Tumoren vor (Pavlidis et al. 2003). Die altersadaptierte jährliche Inzidenz liegt bei 6,5–9 pro 100 000 und entspricht damit in etwa der Inzidenz von Larynx- oder Ösophaguskarzinomen (Bertz et al. 2004).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Bei weniger als 30 % der Patienten mit CUP-Syndrom kann intra vitam während des weiteren Krankheitsverlaufs der Primärtumor identifiziert werden. Selbst nach Autopsie wird bei etwa 5–20 % der Patienten mit CUP-Syndrom kein Primärtumor gefunden. Die Existenz eines Primärtumors muss jedoch unterstellt werden, da 70–80 % der Patienten eine polytope, histologisch identische Metastasierung aufweisen (Abbruzzese et al. 1994; Varadhachary et al. 2004). Entweder ist der Primärtumor zu klein oder er hat sich spontan zurückgebildet. Die Zellen des zu implizierenden Primärtumors verfügen offenbar über spezielle genetische Veränderungen, die sie von diagnostizierbaren Primärtumoren unterscheiden.

Cave
Zusätzlich zeigen sich oft ungewöhnliche Metastasierungswege.

Beispielsweise finden sich beim CUP-Syndrom mit histologisch gesicherten Metastasen eines Prostatakarzinoms überwiegend Lungen- und Lebermetastasen, die beim eigentlichen Prostatakarzinom eher untypisch sind (Abbruzzese et al. 1994).

Cave
Die meisten CUP-Syndrome zeichnen sich zudem durch eine frühzeitige Metastasierung und Dissemination sowie eine rasche Proliferation aus.

Die Prognose des CUP-Syndroms ist i. Allg. schlecht mit einer medianen Lebenserwartung von 6–10 Monaten (Pavlidis et al. 2003; Abbruzzese et al. 1994). Der wichtigste Prognosefaktor ist der Karnofsky-Index. 80 % der Patienten weisen bei Erstdiagnose eine disseminierte Erkrankung auf und nur bei maximal 10–20 % der Patienten kann eine kurative Therapie aufgrund unilokulärer Erkrankung durchgeführt werden (Pavlidis et al. 2003; Abbruzzese et al. 1994).

17.7.2 Pathologie und Diagnostik

Bei der diagnostischen Abklärung eines CUP-Syndroms kann es aufgrund der Vielfältigkeit des Syndroms kein allgemein gültiges diagnostisches Vorgehen geben.

Cave
Ziel der Diagnostik ist nicht die Suche des Primärtumors um jeden Preis.

Vielmehr sollte unter Berücksichtigung von Lokalisation und Histologie der Metastasen eine beschränkte, zielgerichtete Diagnostik durchgeführt werden, die die Tumorentität so weit identifiziert, dass eine sinnvolle Therapieentscheidung getroffen werden kann.

Weiterhin müssen prognostisch besonders günstige Subgruppen berücksichtigt werden, die durch eine spezifische Therapie gut behandelbar und in einzelnen Fällen sogar heilbar sind.

Tipp

Beim CUP-Syndrom hat die Histologie einen überragenden Stellenwert.

Grundvoraussetzung ist eine enge Zusammenarbeit von Klinikern und Pathologen, wobei dem Pathologen ausreichende klinische Informationen, Laborbefunde und diagnostische Untersuchungsbefunde sowie eine repräsentative Gewebeprobe zur Verfügung gestellt werden sollten.

Tipp

Vor allem bei undifferenzierten Malignomen sind immunhistochemische Untersuchungen zur Charakterisierung der Neoplasie notwendig.

Die Häufigkeitsverteilung der histologischen Kategorien beim CUP-Syndrom ist wie folgt (Pavlidis et al. 2003; Abbruzzese et al. 1994):

- 55–60 % Adenokarzinome,
- 30 % undifferenzierte bzw. neuroendokrine Karzinome,
- 5–10 % Plattenepithelkarzinome und
- 5 % undifferenzierte Malignome bzw. sonstige.

Neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, einem Routinelabor inkl. Urinstatus und Stuhluntersuchung auf okkultes Blut gehören eine Computertomographie von Hals bis Becken zu den Grundpfeilern der Diagnostik. Alle anderen Diagnoseverfahren hängen vom Histologiebefund und der Lokalisation der Metastasen ab.

Tipp

Wenn unter Berücksichtigung der Histologie, der Lokalisation der Metastasen und der tumortypischen Metastasierungswege kein Primärtumor nachweisbar ist, sollte die Diagnostik beendet werden, wobei untypische Metastasierungswege mancher CUP-Syndrome berücksichtigt werden sollten.

Eine ausufernde Diagnostik hat in der Regel keine therapeutische oder prognostische Konsequenz. Entscheidende Informationen liefert die Diagnostik über das Ausmaß der Metastasierung, ob solitär bzw. unilokulär oder multipel.

Auch die Bestimmung der Serumtumormarker sollte gezielt erfolgen (Tab. 17.38), wobei im Vordergrund das Herausfinden der potenziell kurablen Tumoren bzw. der endokrinologisch oder zytostatisch behandelbaren Tumoren steht. Die Tumormarker CEA, CA19-9, CA15-3 und CA125 tragen bei Patienten mit CUP-Syndrom in der Regel nicht zur Diagnostik bei (Varadhachary et al. 2004).

In manchen Fällen ist der Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) sinnvoll: Bei Plattenepithelkarzinommetastasen im Kopf-Hals-Bereich kann die PET z. B. bei 20 % der Patienten Hinweise auf den Sitz des Primarius liefern (Reske et al. 2004; Lassen et al. 1999; Nieder et al. 2001). In den meisten Fällen dient sie jedoch dem Ausschluss weiterer Metastasen bei solitärer Metastase, sofern dies nicht bereits durch einfachere diagnostische Verfahren evaluiert werden konnte.

Generell richtet sich der diagnostische Aufwand nach den therapeutischen Möglichkeiten.

Tab. 17.38 Überblick über den Stellenwert einzelner Serumtumormarker beim CUP-Syndrom

β-HCG	Keimzelltumor (z. B. junge Männer mit mediastinalen oder retroperitonealen Raumforderungen eines entdifferenzierten Tumors)
AFP	Keimzelltumor (s. oben); hepatozelluläres Karzinom
Thyreoglobulin	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
Kalzitonin	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
PSA	Prostatakarzinom (Adenokarzinom bei Männern, Adenokarzinomatose der Lunge, osteoplastische Knochenmetastasen)

17.7.3 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Das therapeutische Vorgehen beim CUP-Syndrom richtet sich nach der Histologie und dem Ausmaß der Metastasierung.

Solitäre oder lokal begrenzte Metastasierung

Bei Patienten mit solitärer oder lokal begrenzter Metastasierung steht die lokale Therapie mit Operation und Strahlentherapie im Vordergrund und erfolgt in kurativer Intention. Je nach Histologie kann sich an die lokale Therapie eine systemische anschließen (z. B. beim Mammakarzinom oder beim kleinzelligen Karzinom).

Zervikale Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen manifestieren sich am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich und sind hier in etwa 70 % ein Plattenepithelkarzinom. Am häufigsten sind dabei Level II und Level III betroffen.

Bei Befall von Level II–III liegt meist ein Tonsillenkarzinom, Zungengrundkarzinom oder etwas seltener auch ein Nasopharynxkarzinom vor. Bei Befall von Level IV–V ist der Primärtumor meist ein Hypopharynx-, Ösophagus- oder Bronchialkarzinom. Hier kann die PET-Untersuchung in etwa 20 % der Fälle einen Primärtumor identifizieren.

Tipp

Bei zervikalen Lymphknotenmetastasen sollte eine funktionelle Neck dissection zumindest der klinisch befallenen Seite erfolgen und eine Strahlentherapie angeschlossen werden.

Prinzipiell ist auch eine selektive Neck dissection der klinisch nichtbefallenen Seite zu empfehlen. Bei N1 Stadien

ist eine alleinige postoperative Strahlentherapie ausreichend. Bei N2/3 Stadien ist die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin der alleinigen Strahlentherapie überlegen (Argiris et al. 2003).

Tipp

Die postoperative Strahlentherapie sollte innerhalb von 3–6 Wochen nach der Operation begonnen werden.

Bei inoperablen Patienten wird eine definitive Strahlenbehandlung durchgeführt. Bei beidseitiger Neck dissection und nur einseitigem geringen Befall (pN1-pN2a) kann die postoperative Strahlentherapie evtl. auf den ipsilateralen zervikalen Lymphabfluss beschränkt werden. Wurde nur eine Seite operiert oder liegt ein beidseitiger Befall vor, sollte der bilaterale gesamte zervikale Lymphabfluss bestrahlt werden (Werner u. Dunne 2001).

Die prophylaktische Mitbestrahlung des Pharynxschlauchs unter sicherem Einschluss der Tonsillenloge und des Zungengrundes ist indiziert, um den möglicherweise unentdeckten Primärtumor (z. B. okkultes Tonsillenkarzinom) im Kopf-Hals-Bereich mitzubehandeln. Bei einem Befall von Level I und II sollte die Mundhöhle in das Bestrahlungsvolumen mit eingeschlossen werden.

Randomisierte Studien zur Frage des Zielvolumens liegen bislang nicht vor. Allerdings wird in einer retrospektiven dänischen Studie mit 352 Patienten berichtet, dass das Risiko der Manifestation eines okkulten Primärtumors nach alleiniger Neck dissection bei 54 % liegt und nach Neck dissection plus Radiotherapie bei 15 %. Das relative Rezidivrisiko betrug nach einseitiger Halsbestrahlung im Vergleich zur Bestrahlung des bilateralen Lymphabflusses 1,9 (Grau et al. 2000).

Analog der Dosiskonzepte für HNO-Tumoren liegt die Gesamtdosis bei 50 Gy auf elektive Regionen und bei 60 Gy auf befallene Regionen. Bei noch vorliegendem makroskopischem Befall kann eine kleinvolumige Boost-Bestrahlung dieser Regionen bis etwa 66–70 Gy sinnvoll sein. Die Fraktionierung erfolgt konventionell mit einer Einzeldosis von 1,8–2 Gy 1-mal pro Tag.

Isolierte viszerale Metastasen

Isolierte viszerale Metastasen sollten operativ entfernt werden. Je nach Lokalisation kann eine postoperative lokale Strahlentherapie erwogen werden.

Frauen mit axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms

Die Behandlung erfolgt hier wie bei Patientinnen mit Mammakarzinom, auch wenn der Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Progesteron negativ ausfällt.

Disseminierte Metastasierung

Bei einer disseminierten Metastasierung stehen Chemotherapie und ggf. antihormonelle Therapie sowie palliative Maßnahmen im Vordergrund. Bei Hirnmetastasen – in jedem Fall bei symptomatischen Hirnmetastasen – und auch bei umschriebenen schmerzhaften oder stabilitätsgefährdenden ossären Metastasen sollte die Strahlentherapie einer Chemotherapie vorangestellt werden.

Cave

Das therapeutische Vorgehen muss sich stark an der klinischen Situation und dem Allgemeinzustand des Patienten orientieren und ist individuell zu entscheiden.

Prinzipiell sollten hormonabhängige Tumoren als solche erkannt und entsprechend behandelt werden. Die Wahl der Chemotherapie richtet sich dabei nach dem Primärtumorverdacht, wobei auch die neueren Daten aus der Literatur bei Patienten mit disseminiertem Adenokarzinom keine Präferenz einer bestimmten Chemotherapie erkennen lassen (Balana et al. 2003; Pouessel et al. 2004). Im Folgenden findet sich eine grobe Empfehlung zur Therapie:

Verdacht auf Mammakarzinom	Taxane, Anthrazykline, bei hormonsensitiven Tumoren antihormonelle Therapie
Tumor im Gastrointestinaltrakt vermutet	5FU, Xeloda, UFT, evtl. in Kombination mit Oxaliplatin, Irinotecan (FOLFIRI/FOLFOX bei Kolon)
Frauen mit Peritonealkarzinose eines Adenokarzinoms	Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel
Hinweise auf Bronchialkarzinom	Carboplatin/Paclitaxel oder Gemcitabin, Vinorelbin
Extragonadale Keimzelltumoren (oft zunächst als undifferenzierte Tumoren klassifiziert, aber dann serologisch oder immunhistochemisch HCG- und AFP-positiv)	PEI-Chemotherapie
Wenig differenzierte neuroendokrine Tumoren	Kombinationschemotherapie wie bei SCLC
Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren	Therapie wie bei Karzinoid
Männer mit PSA-positivem Adenokarzinom	Therapie wie Prostatakarzinom

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70 %) sollte die Indikation zur Chemotherapie äußerst streng gestellt werden (Hansen u. Daugaard 2001; Saghatchian et al. 2001).

17.7.4 Bestrahlungstechnik

Aufgrund der Vielfältigkeit des CUP-Syndroms soll hier nur auf die Bestrahlungstechnik bei zervikalen Lymphknotenmetastasen eingegangen werden, wobei in erster Linie die Feldgrenzen besprochen werden. Für Tumoren im Halsbereich eignet sich besonders gut die Intensitätsmodulierte Bestrahlungstechnik, die in den einzelnen Kapiteln (▶ Abschn. 17.4 und ▶ Abschn. 17.5) besprochen wird. Auch zur Technik bei palliativer Ganzhirnbestrahlung oder von Knochenmetastasen im Rahmen eines CUP-Syndroms sei auf die entsprechenden Kapitel verwiesen.

Zervikale Lymphknotenmetastasen

Die Bestrahlung erfolgt in Rückenlage, die Arme liegen seitlich am Körper, wobei die Schultern möglichst weit fußwärts gezogen werden, damit seitlich eingestrahlte Felder nicht die Schultern durchstrahlen. Zur besseren Fixation und Reproduzierbarkeit wird der Kopf durch eine individuell angefertigte Thermoplastmaske gehalten. Die Maske sollte dabei möglichst weit über das Kinn den Hals mitfixieren.

Bestrahlung der beidseitigen zervikalen Lymphabflusswege

Die Einstellung und Festlegung der Feldgrenzen erfolgt am Simulator oder nach virtueller CT Simulation in der Planung. Prinzipiell ist darauf zu achten, dass vergrößerte Lymphknoten unabhängig von den unten angegebenen Feldgrenzen sicher erfasst sind. Stark vergrößerte Lymphknoten sollten ggf. mit Draht oder röntgendichtem Material markiert werden.

Nach 2D-oder 3D-Planung sollte eine Kontrolle des Lichtfelds am Patienten immer erfolgen.

Nach 2D-Planung kann zur genaueren Dosisberechnung eine Nachplanung erfolgen, sofern ein Computertomogramm zur Bestrahlung vorliegt.

Die oberen zervikalen Lymphknoten (Level 1–3) werden über 2 seitliche isozentrische Gegenfelder mit 6 MV Photonen bestrahlt. Bei einem Befall von Level I–III sollten der Oro- und Hypopharynx sicher miterfasst sein, da es sich meist um okkulte Karzinome dieser Regionen handelt. Daraus ergeben sich folgende Feldgrenzen:

Kranial	Jochbogen, Schädelbasis
Kaudal	Ungefähr Zungenbein, Half-beam-Technik zum kaudalen Feld
Dorsal	Sicherer Einschluss der Processi spinosi der HWS
Ventral	Mandibulaspitze, waagerecht zum Verlauf des vorderen Drittels der Mandibula, dann nach kranial unter Einschluss des weichen Gaumens (meist Einschluss der hinteren Molaren) zum Jochbogen

Cave

Ab einer Dosis von 36–40 Gy muss das Zervikalmark ausgeblockt werden.

Die dorsale Feldgrenze wird dazu entlang der Mitte der Wirbelkörper gesetzt und das nun ausgeblockte Areal (größtenteils Level 5) mit Elektronen aufgesättigt. Die Energie der Elektronen richtet sich dabei nach der aus Schnittbildaufnahmen ersichtlichen gewünschten Eindringtiefe.

Die unteren zervikalen Lymphknoten (Level 4) werden über ein ventrales Stehfeld mit folgenden Feldgrenzen behandelt:

Kranial	Ungefähr Zungenbein, Half-beam-Technik zu den kranialen seitlichen Feldern
Kaudal	Unterkante Klavikulaköpfchen, individuelle Ausblockung der Lungenspitzen
Seitlich	Grenze inneres zum mittleren Klavikuladrittel bei N0, Grenze mittleres zum lateralen Drittel bei Befall der oberen bzw. unteren Halslymphknoten

Die Dosierungstiefe beträgt hier 3–4 cm, ab 36–40 Gy wird das Rückenmark durch einen Mittelblock geschont.

Cave

Generell sollte darauf geachtet werden, dass makroskopische Tumorvolumina nicht auf der Schnittstelle zwischen den kranialen Feldern und dem kaudalen Feld liegen.

Gegebenenfalls sollte in diesem Fall die Anschlusshöhe der Felder entsprechend verschoben werden.

Bestrahlung der einseitigen zervikalen Lymphabflusswege

Hier erfolgt die Bestrahlungsplanung am besten 3-D-geplant nach Anfertigung einer Computertomographie zur Bestrahlungsplanung. In das Zielvolumen eingeschlossen werden der ipsilaterale Lymphabfluss Level 2–5 sowie die ipsilaterale Tonsillenloge, Zungengrund und Pharynxschlauch mit ipsilateralem Sinus piriformis. Zur Anwendung kommen in der Regel schräge, seitliche Keilfilterfelder.

17.7.5 Ergebnisse

Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten mit CUP-Syndrom beträgt 6 bis 10 Monate (Pavlidis et al. 2003; Abbruzzese et al. 1994). Man unterscheidet 3 prognostisch unterschiedliche Gruppen:

Gruppe I	Primär lokal begrenzte Metastase (solitär nichtlymphatisch oder Befall einer Lymphknotenregion) Mittlere Überlebenszeit: etwa 20 Monate 5-Jahres-Überleben: 30–35 %
Gruppe II	Primär disseminierte Manifestation Mittlere Überlebenszeit: etwa 7 Monate 5-Jahres-Überleben: 5 %
Gruppe III	Primär disseminierte Manifestation mit Karnofsky-Index < 50 % Alter > 60 Jahre Mittlere Überlebenszeit: etwa 3 Monate

Die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit zervikalem CUP-Syndrom betragen ungefähr 45 %, 35 % und 20 %. Der wichtigste prognostische Faktor scheint hier der Nodalstatus zu sein. Ferner ist ein Befall der supraklavikulären Lymphknoten im Vergleich zu einem Befall von Level II und III mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

17.7.6 Nachsorge

Wie auch bei allen anderen malignen Erkrankungen müssen Patienten mit CUP-Syndrom regelmäßig onkologisch nachgesorgt werden.

Bei beschwerde- und progressionsfreiem Zustand sollte alle 3 Monate eine klinische Untersuchung erfolgen. Je nach Primärtumorverdacht sollten die Patienten auch von den entsprechenden Fachdisziplinen mitbetreut werden (z. B. bei Verdacht auf einen Tumor im HNO-Bereich sollten regelmäßige HNO-ärztliche Untersuchungen stattfinden, bei Verdacht auf ein Mammakarzinom empfehlen sich regelmäßige Vorstellungen bei einem Gynäkologen).

Bei anderen CUP-Formen werden die Patienten vorrangig von Onkologen betreut. Strahlentherapeutisch behandelte Patienten sollten entsprechend der Leitlinien auch regelmäßig radioonkologisch nachgesorgt werden. Die Abstände der Nachsorgetermine und der Bedarf an diagnostischen Untersuchungen richten sich dabei selbstverständlich in erster Linie nach der Klinik und dem Allgemeinzustand des Patienten.

17.8 Schilddrüsenkarzinom

K. Fleckenstein, M. Münter

17.8.1 Allgemeines, Epidemiologie, Risikofaktoren und Genetik

Das Schilddrüsenkarzinom ist zwar der häufigste maligne endokrine Tumor, aber mit einem Anteil von nur 1 % an allen menschlichen Malignomen eher selten.

Die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome beträgt etwa 1 bis 8 pro 100 000 mit großer Variationsbreite abhängig von untersuchter Region und Bevölkerungsgruppe. Frauen sind 2- bis 3-mal so häufig betroffen wie Männer. Die Inzidenz ist weltweit innerhalb der letzten 30–40 Jahre steigend. Für sog. okkulte Mikrokarzinome (< 1 cm) wird eine Prävalenz von 6–36 % angegeben, wobei sich nur jedes 10 000ste Mikrokarzinom auch klinisch manifestiert. Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten beträgt etwa 30 %, die Malignitätsrate lediglich 1 %.

Die von den Thyreozyten ausgehenden papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome machen 80–90 % aller malignen Schilddrüsentumoren aus, wobei in Deutschland etwa 66 % auf das papilläre Karzinom entfallen und etwa 27 % auf das follikuläre Karzinom. Diese beiden differenzierten Karzinome treten sporadisch auf, familiäre Häufungen sind in 2–6 % beschrieben. Gelegentlich besteht eine Assoziation mit kolorektalen Karzinomen oder Mammatumoren bzw. seltenen familiären Tumorsyndromen wie dem FAP-, Gardner- oder Cowden-Syndrom.

Das von den parafollikulären C-Zellen ausgehende medulläre Karzinom ist mit einem Anteil von 5 % bezogen auf alle malignen Schilddrüsentumoren selten. Ein spezifischer und sensitiver Marker des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist das Kalzitonin. Die Erkrankung tritt in 25–33 % der Fälle hereditär auf, wobei ein autosomal-dominanter Erbgang mit hoher Penetranz und häufiger Manifestation des multiplen endokrinen Neoplasiesyndroms 2 (MEN-2) besteht. Die Erkrankung ist durch Missense-Mutationen im RET-Protoonkogen bedingt. RET ist eine Rezeptortyrosinkinase, die von parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse exprimiert wird. Eine familiäre Mutationsanalyse ist hier grundsätzlich erforderlich. Undifferenzierte anaplastische Karzinome findet man bei 5–15 % aller malignen Schilddrüsenkarzinome. Es gilt als gesichert, dass sich diese Malignome durch sekundäre Transformation aus vorbestehenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen entwickeln (Wiseman et al. 2003).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ~50 Jahren. Für papilläre Schilddrüsenkarzinome liegt der Alters-

gipfel zum Zeitpunkt der Diagnose bei 40–50 Jahren, für follikuläre Schilddrüsenkarzinome bei 50–60 Jahren und für anaplastische Karzinome jenseits des 60. Lebensjahres. Als Tumormarker dient beim medullären Karzinom das Kalzitonin, beim differenzierten Karzinom nach Thyreoidektomie das Thyreoglobulin.

Die Prognose von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist i. Allg. gut, die Mortalität liegt bei 1 pro 100 000 mit einem abnehmenden Trend innerhalb der letzten 30 Jahre.

Der einzige gesicherte ätiologische Faktor für die Entstehung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Einwirkung ionisierender Strahlen speziell in der Kindheit. Das Risiko steigt bereits nach einer mittleren Schilddrüsendosis von 10 cGy (Ron et al. 1995). Das relative Risiko wird mit 7,7 pro Gy angenommen. Nach Strahlenexposition finden sich überwiegend papilläre Karzinome. Nichtgesicherte andere Faktoren wie die alimentäre Iodversorgung und vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen werden diskutiert.

Zu den regionären Lymphknoten zählen die zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknoten. Aus chirurgischer Sicht kann das Lymphabflussgebiet der Schilddrüse in ein zentrales, laterales und mediastinales Kompartiment unterteilt werden. Zum zentralen Lymphknotenkompartiment gehören die submentalen, die para- und prälaryngealen und para- und prätrachealen Lymphknoten bis zum Jugulum (Level 1 und 6). Zum lateralen Lymphknotenkompartiment gehören die submandibulären, jugulären, die dorsal zervikalen und supraklavikulären Lymphknoten (Level 2, 3, 4 und 5). Zum mediastinalen Lymphknotenkompartiment gehören die oberen anterioren mediastinalen Lymphknoten (Level 7).

17.8.2 Pathologie und Diagnostik

Die WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren umfasst neben den differenzierten papillären und follikulären Karzinomen, den entdifferenzierten anaplastischen und den medullären Karzinomen eine Vielzahl seltenerer Untergruppen.

Histologische Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome nach WHO 2004

- Papilläres Karzinom
- Follikuläres Karzinom
- Gering differenziertes Karzinom
- Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Mukoepidermoidkarzinom
- Sklerosierendes Mukoepidermoidkarzinom mit Eosinophilie
- Muzinöses Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Gemischtes medulläres und Follikelzellkarzinom
- Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung
- Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung

Andere Schilddrüsentumoren

- Teratom
- Lymphom
- Plasmozytom
- Ektopisches Thymom
- Angiosarkom
- Tumor der glatten Muskulatur
- Peripherer Nervenscheidentumor
- Paragangliom
- Solitärer fibröser Tumor
- Tumor der follikulären dendritischen Zellen
- Langerhans-Zellhistiozytose
- Metastasen

17.8.3 Staging

Schilddrüsenkarzinome werden nach dem TNM-Staging-System der UICC/AJCC von 2009 (7. Auflage) eingeteilt(◘ Tab. 17.39).

Eine verlässliche pN0-Diagnose erfordert die Untersuchung von mindestens 6 regionären Lymphknoten. Die meisten Schilddrüsenkarzinome werden heute im Rahmen der Abklärung eines Schilddrüsenknotens oder als Zufallsbefund bei der Schilddrüsenresektion wegen Struma nodosa gefunden. Karzinome stellen sich in > 90 % sonographisch echoarm und szintigraphisch minderspeichernd dar. Bei suspekten, weiter abklärungsbedürftigen Befunden sollte vorgegangen werden wie in ◘ Abb. 17.16.

Bei medullären und anaplastischen Tumoren müssen zusätzliche diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden, bei Verdacht auf ein medulläres Karzinom außerdem molekulargenetische Untersuchungen von Mutationen des RET-Protoonkogens und weiterführende Untersuchungen zur Abklärung eines MEN-2-Syndroms.

17.8.4 Therapieprinzipien

Operation

Als Primärtherapie wird bei fast allen Schilddrüsenkarzinomen unabhängig von der Histologie bei einem kurativen Behandlungsansatz eine Operation durchgeführt.

Bei etwa 100 000 durchgeführten Schilddrüsenoperationen in Deutschland werden 6 % der Operationen we-

Tab. 17.39 Schilddrüse (7. Aufl. UICC 2009)

TNM	
T1a	≤ 1 cm im größten Durchmesser, beschränkt auf die SD
T1b	> 1 bis ≤ 2 cm im größten Durchmesser, beschränkt auf die SD
T2	> 2 bis ≤ 4 cm im größten Durchmesser, beschränkt auf die SD
T3	> 4 cm im größten Durchmesser, beschränkt auf die SD, sowie alle differenzierten Tumoren mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (z. B. in den M. sternothyreoideus oder das perithyreoidale Weichteilgewebe)
T4a	differenzierter Tumor jeder Größe mit Ausbreitung über die SD-Kapsel und Invasion des subkutanen Weichteilgewebes, des Larynx, der Trachea, des Ösophagus oder des N. laryngeus recurrens und jedes intrathyroidale (mäßig fortgeschrittene) anaplastische Ka.
T4b	differenzierter Tumor jeder Größe mit Invasion der prävertebralen Faszie oder Ummauerung der A. carotis o. der mediastinalen Gefäße und jedes fortgeschrittene nach extrathyroidal ausgebreitete anaplastische Ka.
Ts/m	solitärer/multifokaler Tumor
N1a	Lk-Met. im Level VI (prä-, paratracheale, prälaryngeale, Delphi-Lk)
N1b	Met. in anderen uni-, bi- oder kontralateralen Lk oder im oberen Mediastinum
M1	Fernmet.

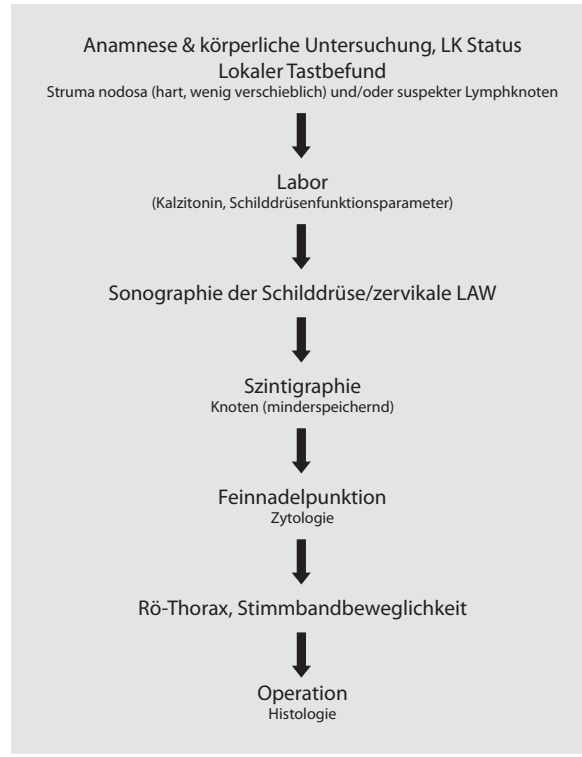


Abb. 17.16 Diagnostisches Vorgehen bei suspektem Schilddrüsenknoten

gen eines Malignoms vorgenommen. Moderne operative Verfahren wie das intraoperative Neuromonitoring oder die Verwendung von Lupenbrillen haben die Komplikationsraten reduziert und gleichzeitig die Operationsergebnisse verbessert.

Cave
Bei Rezidiveingriffen steigt das Risiko der operativ bedingten Morbidität im Vergleich zu Ersteingriffen um das 5- bis 10-Fache an.

Der aktuell geltende Standard in der operativen Behandlung ist die totale Thyreoidektomie und die zentrale Lymphknotendissektion.Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom besteht allerdings keine Indikation für eine generelle zentrale Lymphknotendissektion, wenn kein Hinweis auf eine lymphatische Metastasierung besteht. Hier reicht eine selektive Lymphknotenresektion aus. Bei differenzierten Mikrokarzinomen (< 1 cm) kann heute außerdem die Teilentfernung der Schilddrüse (Lobektomie) als Therapie der Wahl angesehen werden. In diesem Zusammenhang sollte angemerkt werden, dass das Risiko eines lokoregionären Lymphknotenbefalls, abhängig von der Histologie, ab einer Primärtumorgröße von > 1 cm stark zunimmt. Im Gegensatz dazu wird beim medullären Schilddrüsenkarzinom, solange ein kurativer Ansatz besteht, meist eine komplette Thyreoidektomie in Kombination mit einer ausgedehnten Lymphknotendissektion vorgenommen.

Cave
Die ausgedehnte Lymphknotendissektion ist notwendig, da das medulläre Schilddrüsenkarzinom häufiger zur lymphogenen Metastasierung in den kontralateralen Lymphabfluss neigt.

Lediglich beim sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom sind eingeschränkte Resektionsverfahren möglich.

Beim hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom kann bei einer Größe unter < 10 mm auf eine Resektion des kontralateralen Lymphknotenkompartiments bei intraoperativen unauffälligen Lymphknoten verzichtet werden.

Der Regeleingriff beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom beinhaltet, solange der Tumor das Organ noch nicht überschritten hat, eine totale Thyreoidektomie

einschließlich einer zentralen Lymphknotendissektion. Dabei sollte, soweit möglich, eine R0/R1-Resektion unbedingt angestrebt werden. R2-Resektionen sollten, da sie keinen therapeutischen Benefit für den Patienten haben, möglichst unterbleiben. Beim häufig vorliegenden organüberschreitenden undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom sollte daher eine primäre Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation erfolgen.

Radioiodtherapie

Die Indikationen zur Radioiodtherapie betreffen nur iodspeichernde, differenzierte Karzinome. Anaplastische und medulläre Schilddrüsenkarzinome speichern kein Iod und werden daher nicht mit Radioiod behandelt.

Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist die Radioiodtherapie neben der Operation die zweitwichtigste Säule der Therapie. Sie vermindert die Rezidivraten und verbessert das Überleben gegenüber einem alleinigen chirurgischen Vorgehen. Die Radioiodtherapie wird in adjuvanter Zielsetzung zur Ablation von postoperativ verbliebenem Restgewebe bzw. zur Zerstörung okkulter Mikrometastasen im Restgewebe durchgeführt und dient zum Nachweis bzw. Ausschluss von speichernden Lymphknoten- und Fernmetastasen. Die Radioiodtherapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie von inoperablen oder nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren erfolgt sowohl in kurativer als auch in palliativer Zielsetzung. Oral verabreichtes radioaktives ^{131}Iod wird ebenso wie das stabile ^{127}Iod von Schilddrüsengewebe aktiv aufgenommen und gespeichert. Dadurch lassen sich sehr hohe Herddosen von > 300 Gy in Schilddrüsenrestgewebe und > 100 Gy in Metastasen erzielen. Der radioaktive Zerfall erfolgt mit einer biologischen Halbwertszeit von 8 Tagen. Dabei werden β-Strahlung (für 95 % des therapeutischen Effekts verantwortlich) und γ-Strahlung freigesetzt. Es resultiert eine hochselektive intensive Bestrahlung des Schilddrüsengewebes bei vergleichsweise geringer Strahlenexposition des übrigen Körpers. Die Wirkung tritt über 1 bis 3 Monate durch Apoptose und entzündungsbedingte Nekrose von Thyreozyten und Karzinomzellen ein.

Indikationen

Die Radioiodtherapie ist bei allen differenzierten (iodspeichernden) Schilddrüsenkarzinomen nach totaler oder fast totaler Thyreoidektomie zur Ablation von Restgewebe indiziert. Eine Ausnahme ist das unifokale papilläre Mikrokarzinom (< 1 cm) ohne lymphogene oder Fernmetastasierung.

Eine weitere Indikation ist die Behandlung von lymphogenen und hämatogenen Metastasen differenzierter Karzinome nach vorangegangener Schilddrüsenablation, sofern diese ausreichend Iod speichern, sowie die Behandlung von Lokalrezidiven, inoperablen oder nicht vollständig resezierbaren differenzierten Karzinomen.

Cave
Dabei ist zu beachten, dass Fernmetastasen oft erst nach erfolgreicher Elimination des Schilddrüsenrestgewebes als stärkstem Iodspeicher nachweisbar sind.

Cave
Vor Radioiodtherapie darf 4–6 Wochen lang keine Hormonsubstitution und keine Applikation iodhaltiger Medikamente oder Kontrastmittel erfolgen.

Ein Radioiodtest wird 3–4 Wochen nach Operation durchgeführt. Bei einem Uptake von > 20 % sollte eine Reoperation diskutiert werden.

Die Standardaktivität für den Radioiodtest liegt bei 10–20 MBq ^{131}Iod. Für die Ablation wird eine Standardaktivität von 2–5 GBq ^{131}Iod verwendet in Abhängigkeit von dem bestimmten ^{131}Iod-Uptake über 24 h oder eine individuelle Aktivitätsabschätzung (Marinelli-Formel) für eine Herddosis > 300 Gy vorgenommen. Für die Radioiodtherapie von Lokalrezidiven, Metastasen oder inoperablen bzw. nicht vollständig operablen Karzinomen wird eine Standardaktivität von 5–10 GBq ^{131}Iod verwendet oder eine individuelle Aktivitätsabschätzung für eine Herddosis > 100 Gy und eine angestrebte Knochenmarkdosis < 3 Gy vorgenommen.

Der Erfolg der Radioiodtherapie wird nach 4–6 Monaten durch eine ^{131}Iod-Ganzkörperszintigraphie überprüft. Bei etwa 35 % der Patienten ist eine zweite Fraktion der Radioiodtherapie erforderlich.

Da die Ergebnisse der Radioiodtherapie umso besser sind, je kleiner die Tumormasse ist, sollte die primäre Therapieoption immer im operativen Vorgehen liegen.

Cave
Kontraindikationen sind Gravidität und Stillperiode.

Nach Radioiodtherapie sollte eine Kontrazeption für 6–12 Monate für beide Geschlechter durchgeführt werden. In Deutschland ist die Radioiodtherapie nach der Strahlenschutzrichtlinie grundsätzlich nur unter stationären Bedingungen möglich.

Frühe Nebenwirkungen bis 14 Tage nach Abschluss der Radioiodtherapie sind in bis zu 70 % passagere Knochenmarksveränderungen mit Leuko- und Thrombozytopenie, in 30 % eine Sialadenitis und passagere Gastritis sowie in 10–40 % eine schmerzhafte Schwellung der Restschilddrüse bzw. von Metastasen. An chronischen Spätfolgen sind in 10–20 % ein Sicca-Syndrom, sehr selten eine Knochenmarksdepression sowie die Azoospermie

Tab. 17.40 Einsatz der perkutanen Strahlentherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, unterschiedliche Empfehlungen der DEGRO (Seegenschmiedt 1998) und der Deutschen Krebsgesellschaft. (2002, 3. Aufl.)

Empfehlungen der DEGRO	Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft
Nach R1/2-Resektion, falls keine Reoperation möglich ist	Nach R1/2-Resektion, falls keine Reoperation möglich ist
Im Stadium pT4 N0/1 M0 R0	
Bei individueller Risikoabschätzung auch im Stadium pT1–3 N1 M0 R0	

beschrieben. Das relative Risiko für das Auftreten einer Leukämie innerhalb von 5 Jahren nach Radioiodtherapie liegt durchschnittlich bei 1 %.

Bestrahlung

Indikation

Die adjuvante perkutane Teletherapie kann potenziell eine Erhöhung der lokalen Kontrolle und des Überlebens bewirken. Bei den differenzierten Karzinomen ist der Einsatz der perkutanen Strahlentherapie umstritten, ebenso bei den medullären Karzinomen. Bei den lokal aggressiv wachsenden anaplastischen Karzinomen kommt der perkutanen Bestrahlung allerdings sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention eine bedeutende Rolle zu.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

In den frühen Stadien, die auf die Schilddrüse begrenzt sind und keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufweisen (pT1–3a, pN0, M0, R0), wird mit Operation und Radioiodtherapie eine exzellente lokale Kontrolle und ein mehr als 90 %iges 10-Jahresüberleben erzielt, sodass hier keine zusätzliche perkutane Strahlentherapie indiziert ist.

Bei organkapselüberschreitendem Wachstum ohne Fernmetastasen (minimal: T3b, ausgedehnt: T4; N0–1, M0) weisen zahlreiche retrospektive Analysen auf eine Verbesserung der Lokalkontrolle und auch des Überlebens mit einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie hin. Allerdings ist die Interpretation dieser Daten aufgrund der oft sehr langen Rekrutierungszeiten mit unterschiedlichen Operations- und Bestrahlungstechniken und Dosierungen erschwert. In den meisten Studien stellt die Gruppe mit zusätzlicher Strahlentherapie eine Negativselektion zum Vergleichskollektiv dar. Eine prospektiv-randomisierte Studie zur Klärung dieser Frage wurde im Jahr 2000 initiiert und mittlerweile bei insgesamt schlechter Akzeptanz der perkutanen Strahlentherapie und der dadurch bedingten geringen Rekrutierungstendenz vorzeitig geschlossen (Biermann et al. 2003). Eine Auswertung der prospektiv evaluierten akuten Toxizität bei 22 bestrahlten Patienten zeigte allenfalls geringe bis mittelgradige Akutnebenwirkungen (Schuck et al. 2003).

Auch der Einsatz der perkutanen Strahlentherapie bei nodal-positiven Patienten wird kontrovers diskutiert. Bei nodal-positiven Patienten zeigt sich zwar ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko, jedoch kein Einfluss auf das Überleben. An einigen Zentren wird hier bei zusätzlich vorliegenden ungünstigen Prognosefaktoren (z. B. erhöhtes Alter, ausgedehnter Befall) eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt (Sautter-Bihl 2001; Reinhardt et al. 1995). Weitgehend unbestritten ist die perkutane Strahlentherapie nach unvollständiger Operation (R1/2; Simpson et al. 1988). Aufgrund der schwierigen Datenlage unterscheiden sich die Leitlinien der DEGRO von den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (Tab. 17.40).

Medulläre Schilddrüsenkarzinome

Einen potenziellen Stellenwert hat die Strahlentherapie nach inkompletter Resektion. Hier kann sie die Lokalrezidivrate verringern und das Überleben verbessern (Brierley 1996). Die Indikation bei kapselüberschreitenden Tumoren und bei Lymphknotenkapseldurchbruch wird kontrovers diskutiert.

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome weisen lokal ein sehr aggressives Wachstum und eine hohe Metastasenfrequenz auf. Daher sind hier multimodale Therapiekonzepte notwendig.

Bei der lokal begrenzten Erkrankung ohne Fernmetastasen sollte sich nach einer möglichst vollständigen Tumorentfernung immer eine hochdosierte perkutane Strahlentherapie zur Verringerung des Lokalrezidivrisikos anschließen, ggf. mit simultaner Chemotherapie mit niedrig dosiertem Adriamycin oder Paclitaxel oder gefolgt von einer Chemotherapie. In einigen Protokollen wurde zur Therapieintensivierung eine hyperfraktionierte akzelerierte präoperative Radiochemotherapie mit leicht verbesserter lokaler Kontrollrate eingesetzt (Tennvall et al. 2002). Aufgrund des meist fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und reduzierten Allgemeinzustands von Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom kann nicht selten nur eine palliative perkutane Strahlenbehandlung durchgeführt werden.

Bestrahlungstechnik

Für die Bestrahlung eines Schilddrüsenkarzinoms sollte nach Durchführung eines Bestrahlungsplanungs-CT eine dreidimensionale Planung erfolgen. Zuvor sollten die

unterschiedlichen Zielvolumina und die Risikostrukturen im CT definiert werden.

Cave
Dabei muss neben dem Primärtumor oder der Schilddrüsenloge, umgeben von einem Randsaum von etwa 2 cm, auch der Lymphabfluss mitberücksichtigt werden.

Die kraniale Feldgrenze ist begrenzt durch den Unterkiefer und das Mastoid. Nach ventral erfolgt die Begrenzung durch die Haut des Halses.

Hierbei sollten insbesondere die prälaryngealen Lymphknoten berücksichtigt werden. Nach kaudal wird auch das obere Mediastinum mit eingefasst, dabei muss immer die präoperative Tumorausdehnung berücksichtigt werden, ob die paratrachealen Lymphknoten bis zur Trachealbifurkation Zielvolumen sind. Die dorsale Feldbegrenzung erfolgt durch die posterioren zervikalen Lymphknoten. Ebenso sollten die supra- und infraklavikulären Lymphknoten berücksichtigt werden. Da die Bestrahlung eines Schilddrüsenkarzinoms heute in jedem Fall dreidimensional geplant werden sollte, obwohl es eine Vielzahl von konventionellen Bestrahlungstechniken gibt, ist es notwendig, den Patienten auch entsprechend zu lagern.

Tipp

Um eine hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, sollten Lagerungshilfen wie individuell angefertigte Masken oder individuell angepasste Formen für Schulter und Nacken angewendet werden.

Als die Gesamtdosis limitierende Risikostrukturen sind das Rückenmark und der Armplexus zu nennen. Dabei sollte die Dosis am Rückenmark < 45 Gy sein, die Dosis am Armplexus sollte 56 Gy nicht überschreiten.

Im Bereich des Lymphabflusses sollte beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom eine Dosis von 50 Gy nicht überschritten werden. Im Primärtumorbereich sollte in Abhängigkeit des Resektionsstatus die Dosis um 10–20 Gy zusätzlich erhöht werden.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Das akute Nebenwirkungsprofil nach Radiotherapie eines Schilddrüsenkarzinoms umfasst vorwiegend Grad-1-und Grad-2-Nebenwirkungen, insbesondere ein Erythem der Haut sowie eine Pharyngitis und Laryngitis.

Durch die Mitbestrahlung der Submandibulardrüsen kann es in einigen Fällen zu einer Verstärkung der Mundtrockenheit kommen. Als chronische Nebenwirkung der Haut sollten noch die Hautatrophie und die Fibrose der Haut genannt werden. Larynxschäden oder ein Lymphödem treten nur in sehr seltenen Fällen auf. Durch die Verwendung von modernen Bestrahlungstechniken sind schwere Spätnebenwirkungen insgesamt sehr selten (Schuck et al. 2003).

Chemotherapie

Die Chemotherapie wird erst bei sowohl durch die Radiotherapie als auch durch Operation nicht mehr behandelbaren lokal progredienten oder metastasierten Karzinomen eingesetzt.

Das nach wie vor am häufigsten eingesetzte Chemotherapeutikum ist Doxorubicin und zunehmend häufiger Paclitaxel.

Unterschiedliche Studien haben gezeigt, dass eine Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Doxorubicin bezüglich des Ansprechens nicht überlegen ist. Bei diesen Studien war bei der Kombinationstherapie v. a. die Toxizität erhöht. Derzeit kann die Gabe von 45–75 mg/m^2 Doxorubicin als Kurzinfusion alle 3 Wochen, in Abhängigkeit vom Blutbild, als Standardtherapie angesehen werden. Zunächst werden 6 Zyklen verabreicht. Alternativ kann man auch, wegen geringerer myelosuppressiver und gastrointestinaler Wirkung, 10–15 mg/m^2 Doxorubicin wöchentlich verabreichen. Insgesamt sollte eine kumulative Gesamtdosis von 400–500 mg/m^2 Doxorubicin nicht überschritten werden. Dabei wird in der Literatur die Ansprechrate von Doxorubicin mono mit 30–40 % angegeben.

Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wird die Chemotherapie oft in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt. Die kombinierte Radiochemotherapie ist der am häufigsten gewählte Therapieansatz beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. In diesem Therapieansatz wird Doxorubicin einmal pro Woche (10 mg/m^2) dem Patienten während der Strahlentherapie verabreicht. Bei der alleinigen Chemotherapie hat sich ebenfalls Doxorubicin mono als gleichwertig zu einer Kombinationstherapie erwiesen. Des Weiteren zeigt die Gabe von Paclitaxel und Gemcitabin in ersten kleineren Studien ein gutes Therapieansprechen bei anaplastischen Karzinomen und wird in Studien auch mit einer Radiotherapie kombiniert.

17.8.5 Therapie lokoregionäres Rezidiv und Metastasen

Bei einem Lymphknoten- oder Lokalrezidiv sollte primär die chirurgische Behandlung angestrebt werden. An den Wiederholungseingriff schließt sich die Radioiodiagnostik und bei Nachweis speichernden Gewebes eine Radioiodtherapie an.

Beim nichtspeichernden und nicht vollständig resektablen Rezidiv sollte eine perkutane Strahlenbehandlung vorgenommen werden, in Einzelfällen eine Radiochemo-

therapie. Eine alleinige Chemotherapie ist ggf. bei diffuser Metastasierung indiziert. Beim differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinom können bei Progress in der Zweitlinientherapie auch Tyrosinkinaseinhibitoren als Off-label Behandlung bzw Radiopeptidtherapien erwogen werden.

Bei singulären Fernmetastasen in Leber oder Lunge ist die vollständige operative Entfernung anzustreben. Als Alternative kann in entsprechenden Zentren eine Radiochirurgie zum Einsatz kommen. In der Palliation hat die perkutane Strahlentherapie von Metastasen, die nicht ^{131}Iod speichern, analog der Therapie von Metastasen anderer Primärtumoren ihren festen Stellenwert. Bei Knochenmetastasen findet sich nach Radioiodtherapie – auch wenn diese initial ^{131}Iod speichern – oft keine ausreichende Metastasenkontrolle, sodass hier ebenfalls eine perkutane Strahlentherapie indiziert ist.

17.8.6 Andere Schilddrüsenmalignome

Primäre Non-Hodgkin-Lymphome der Schilddrüse werden nach histologischer Sicherung in Abhängigkeit vom klinischen Stadium und Malignitätsgrad des Lymphoms behandelt. Bei niedrigmalignen Lymphomen im Stadium IE und IIE empfiehlt sich eine Strahlentherapie mit 30–40 Gy analog der Behandlung sonstiger niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome. Bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen empfiehlt sich die Kombination von Polychemotherapie und Strahlentherapie.

17.8.7 Ergebnisse

Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms hängt in erster Linie vom histologischen Typ und dem Tumorstadium ab. Prognosebestimmend sind dabei organüberschreitendes Wachstum und Fernmetastasen.

Dem Lymphknotenstatus kommt nur eine untergeordnete Rolle zu. Nach Auswertungen des Tumorregisters am Universitätsklinikum Würzburg und Daten des National Cancer Data Base der USA liegt das 10-Jahresüberleben für das papilläre Karzinom bei 93–95 %, für das follikuläre Karzinom bei 82–85 %, für das medulläre Karzinom bei ~75 % und für das anaplastische Karzinom bei 12–14 %. Patienten mit lymphknotennegativer Erkrankung haben eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90 % vs. 80 % für Patienten mit positiven Lymphknoten. Das 10-Jahresüberleben für Patienten mit Fernmetastasen ist mit 50 % signifikant schlechter als bei Patienten im metastasenfreien Stadium mit 92 %.

17.8.8 Nachsorge

Die regelmäßig durchzuführenden Nachsorgen richten sich beim Schilddrüsenkarzinom nach dem histologischen Subtyp und dem Tumorstadium.

Tipp

Diese Kontrollen sollten möglichst an einer dafür spezialisierten Einrichtung vorgenommen werden.

Neben einer klinischen Untersuchung sollte immer eine sonographische Untersuchung der Schilddrüsenloge sowie der Lymphabflussgebiete erfolgen.

Des Weiteren muss bei Karzinomen der Thyreozyten auch das Thyreoglobulin und bei C-Zell-Karzinomen das Kalzitonin bestimmt werden. In den ersten 5 Jahren sollten die Kontrollintervalle 6 bis 12 Monate betragen. Danach können die Intervalle auf 24 Monate verlängert werden. Eine Thoraxröntgenaufnahme sollte im Rhythmus von 2 Jahren angefertigt werden. Bei diesen Kontrollen sollte nicht vergessen werden, auch das basale TSH und FT3 zu bestimmen, um eine Anpassung der Hormonsubstitution ggf. vornehmen zu können. Die einmalige Durchführung einer ^{131}Iod-Ganzkörperszintigraphie 1 Jahr nach Vollremission in Hypothyreose ist beim follikulären und papillären Karzinom indiziert. Hochrisikopatienten sollten eine ^{131}Iod-Ganzkörperszintigraphie regelmäßig alle 2 Jahre erhalten. Für nichtiodspeichernde Karzinome gibt es unterschiedliche nuklearmedizinische Alternativuntersuchungen. Die beste Lokalisation des Rezidivs ist bei nichtiodspeichernden Karzinomen aber mit dem PET (F-18 FDG) möglich.

17.8.9 Aktuelle Trends

Mit der Entwicklung der invers geplanten intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ist es in den letzten Jahren möglich geworden, die Dosis hochkonform an die Tumorregion anzupassen und gleichzeitig die Dosis im umliegenden Normalgewebe zu reduzieren.

Die Reduktion der Dosis im Normalgewebe eröffnet gleichzeitig die Möglichkeit einer Dosiseskalation in der Tumorregion. Eine Planvergleichsstudie zwischen IMRT und einer 3-D-Konformationstechnik hat gezeigt, dass durch die IMRT beim Schilddrüsenkarzinom eine Dosiseskalation bei gleichzeitiger besserer Schonung des Normalgewebes möglich ist (Nutting et al. 2001). Es sollte nun klinisch untersucht werden, inwieweit die IMRT zu einer Verbesserung der Ergebnisse bei Schilddrüsenkarzino-

men führt. Dabei sollte diese Technik v. a. beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom angewendet werden. Ebenso kann aber die IMRT – aufgrund der Möglichkeit, das Rückenmark sehr gut schonen zu können – auch bei der Behandlung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen angewendet werden.

Bei nichtiodspeichernden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kann durch eine Therapie mit Retinsäure eine Redifferenzierung der Tumoren erzielt werden. In kleineren klinischen Studien konnte durch diese Therapie bei nicht mehr iodspeichenden Tumoren bei etwa 25 % der Patienten ein erneuter Iod-Uptake erreicht werden (Simon et al. 2002).

Literatur

Zu Nasopharynxkarzinom

Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 16:1310–1317

Beckmann G, Flentje M (2003) Wo stehen wir in der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms? Strahlenther Onkol 179:283–291

Cellai E, Olmi P, Chiavacci A et al. (1990) Computed tomography in nasopharyngeal carcinoma: Part II: Impact on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19(5):1177–1182

Chan AT, Teo PM, Leung TW, Lee WY, Yeo W, Choi PH, Johnson PJ (1995) A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:569–577

Chan AT, Teo PM, Johnson PJ (1998) Controversies in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Curr Opin Oncol 10:219–225

Chang JT, See LC, Liao CT et al. (1998) Early stage nasopharyngeal carcinoma: Radiotherapy dose and time factors in tumour control. Jpn J Clin Oncol 28(3):207–213

Cheung M, Chan AS, Law SC, Chan JH, Tse VK (2000) Cognitive function of patients with or without temporal lobe radionecrosis. Arch Neurol 57:1347–1352

Chi KH, Chang YC, Guo WY, Leung MJ et al. (2002) A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Rad Oncol Biol Phys 52 (5):1238–1244

Chua DTT, Sham JST, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S et al. (1998) Preliminary report of the Asian-Oceanian clinical oncology association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 83:2270–2283

Daoud J, Ben Salah H, Kammoun W, Ghorbel A, Frikha M, Jlidi R et al. (2000) Radiation-induced glioblastoma and myxoma after treatment for undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. Cancer Radiother 4:469–472

Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF Cooper JS. (2013) Long-term results of rtog 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 31:845–852

Fuchs S, Rödel C, Brunner T, Iro H, Niedobitek, Sauer R, Grabenbauer GG (2003) Patterns of failure following radiation with and without chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Onkologie 26:12–18

Hughes PJ, Scott PM, Kew J, Cheung DM, Leung SF, Ahuja AT et al. (2000) Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer. Head Neck 22:393–397

Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL et al. (1997) Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. Radiother Oncol 43(1):53–61

Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H (2000) Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol 56(2):135–150

King AD, Ahuja AT, Teo P, Tse GM, Kew J (2000) Radiation induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol 55:684–689

Langendijk JA, Leemans ChR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ (2004) The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A metaanalysis of the published literature. J Clin Oncol 22: 4604–4612

Lee PW, Hung BK, Woo EK, Tai TH, Choi DT (1989) Effects of radiation therapy on neuropsychological functioning in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52:488–492

Ma J, Mai HQ, Hong MH et al. (2001) Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 19:1350–1357

Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, Cooper JS, Al-Sarraf M, Mowry PA et al. (1990) Concomitant cisplatin chemotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 66:1861–1868

Mould RF, Tai TH (2002) Review article: Nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. Br J Radiol 75:307–339

Münter MW, Debus J, Hof H, Nill S, Häring P et al. (2002) Inverse treatment planning and stereotactic intensity modulated therapy (IMRT) of the tumor and lymph node levels for nasopharyngeal carcinomas. Strahlenther Onkol 178:517–523

Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V et al. (1992) Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23(2):271–280

Rossi A, Molinari R, Boracchi P et al. (1988) Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in loco-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. J Clin Oncol 6:1401–1410

Sanguineti G, Geara FB, Garden AS et al. (1997) Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37(5):985–996

Stuschke M, Budach V, Dinges S et al. (1994) Accelerated hyperfractionated radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy in locally advanced pharyngeal and oral carcinomas. Strahlenther Onkol 170(12):689–699

Wang CC (1990) Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. Am J Clin Oncol 14(1):5–8

Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA et al. (2001) Failure of a 3-D conformal boost to improve radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49(5): 1229–1234

Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen

Ang KK, Jiang GL, Frankenthaler RA, Kaanders JH, Garden AS, Delclos L, Peters LJ (1992) Carcinomas of the nasal cavity. Radiother Oncol 24:163–168

Chobe R, McNeese M, Weber R, Fletcher GH (1988) Radiation therapy for carcinoma of the nasal vestibule. Otolaryngol Head Neck Surg 98:67–71

Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC (2001) Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. Lancet Oncol 2:683–690

Duthoy W, Boterberg T, Claus F et al. (2005) Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients. Cancer 104:71–82

Eden BV, Debo RF, Larner JM et al. (1994) Esthesioneuroblastoma. Long-term outcome and patterns of failure – the University of Virginia experience. Cancer 73:2556–2562

Elkon D, Hightower SI, Lim ML, Cantrell RW, Constable WC (1979) Esthesioneuroblastoma. Cancer 44:1087–1094

Euteneuer S, Sudhoff H, Bernal-Sprekelsen M, Theegarten D, Dazert S (2004) Malignomas of the nasal cavity and the paranasal sinuses: clinical characteristics, therapy and prognosis of different tumor types. Laryngorhinootologie 83:33–39

Foote RL, Morita A, Ebersold MJ et al. (1993) Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:835–842

Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ (1994) Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. Cancer 73:2563–2569

Hawkins RB, Wynstra JH, Pilepich MV, Fields JN (1988) Carcinoma of the nasal cavity – results of primary and adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1129–1133

Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, Wendt CD, Oswald MJ, Goepfert H (1991) Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of post-operative radiotherapy. Radiother Oncol 21:193–200

Jiang GL, Morrison WH, Garden AS, Geara F, Callender D, Goepfert H, Ang KK (1998) Ethmoid sinus carcinomas: natural history and treatment results. Radiother Oncol 49:21–27

Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB (2002) Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Head Neck 24:821–829

Klintenberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H (1984) Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. Cancer 54:482–488

Langendijk JA, Poorter R, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Slotman BJ (2004) Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:1319–1325

Lewis JS, Castro EB (1972) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 86:255–262

Logue JP, Slevin NJ (1991) Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: an analysis of radical radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 3

Lohr F, Pirzkall A, Debus J, Rhein B, Hoss A, Schlegel W, Wannenmacher M (2000) Conformal three-dimensional photon radiotherapy for paranasal sinus tumors. Radiother Oncol 56:227–231

Mak AC, van Andel JG, van Woerkom-Eijkenboom WM (1980) Radiation therapy of carcinoma of the nasal vestibule. Eur J Cancer 16:81–85

Mendenhall NP, Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR (1984) Carcinoma of the nasal vestibule. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:627–637

Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall NP (1999) Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Head Neck 21:385–393

Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM (1993) Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 32:706–714; discussion 714–715

Nazar G, Rodrigo JP, Llorente JL, Baragano L, Suarez C (2004) Prognostic factors of maxillary sinus malignancies. Am J Rhinol 18:233–238

Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR (1994 a) Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:775–780

Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR (1994 b) Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:765–773

Patel P, Tiwari R, Karim AB, Nauta JJ, Snow GB (1992) Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. J Laryngol Otol 106:332–336

Paulino AC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B (1998) Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. Cancer 83:457–465

Sack H, Thesen N (1998) Bestrahlungsplanung. Thieme, Stuttgart

Strasnick B, Moore DM, Abemayor E, Juillard G, Fu YS (1990) Occult primary tumors. The management of isolated submandibular lymph node metastases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116:173–176

Van Tassel P, Lee YY (1991) Gd-DTPA enhanced MR for detecting intracranial extension of sinonasal malignancies. J Comput Assist Tomogr 15:387–392

Waldron JN, O'Sullivan B, Warde P, Gullane P, Lui FF, Payne D, Cummings B (1998) Ethmoid sinus cancer: twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:361–369

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH (2005) TNM-Atlas, 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Wong CS, Cummings BJ, Elhakim T, Briant TD (1986) External irradiation for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:1943–194

Mundhöhle

AJCC (1998) Cancer Staging Handbook, 5th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pennsylvania

Ash CL (1962) Oral cancer: a twenty-five year study. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 87:417–430

Baker SR, Krause CJ (1980) Carcinoma of the lip. Laryngoscope. 90(1):19–27

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 27(10):843–850

Budach V, Stuschke M, Budach W et al. (2005) Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracilmitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol 23(6):1125–1135

Byers RM, Anderson B, Schwarz EA, Fields RS, Meoz R (1984) Treatment of squamous carcinoma of the retromolar trigone. Am J Clin Oncol 7(6):647–652

Byers RM, Newman R, Russell N, Yue A (1981) Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. Cancer 47(9):2236–2238

Byers RM, O'Brien J, Waxler J (1978) The therapeutic and prognostic implications of nerve invasion in cancer of the lower lip. Int J Radiat Oncol Biol Phys 4(3-4):215–217

Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ (1988) Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg 10(3):160–167

Byers RM (1992) Multiple primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Adv Exp Med Biol 320:27–29

Cady B, Catlin D (1969) Epidermoid carcinoma of the gum. A 20-year survey. Cancer 23(3):551–569

Diaz EM Jr, Holsinger FC, Zuniga ER, Roberts DB, Sorensen DM (2003) Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. Head Neck 25(4):267–273

Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, McCarty PJ, Stringer SP, Million RR, Cassisi NJ (1994) Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. Head Neck 16(4):358–365

Fietkau R, Grabenbauer GG, Iro H, Muller RG, Farmand M, Atendorf-Hofmann A, Sauer R (1991) Interstitial and percutaneous radiotherapy after limited surgery in carcinoma of the oral cavity. Strahlenther Onkol 167(10):591–598

Fietkau R, Iro H, Grabenbauer GG, Altendorf-Hofmann A, Sauer R (1991) Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors. Strahlenther Onkol 167(12):693–700

Fletcher GH (1972) Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. Cancer 29(6):1450–1454

Frazell EL, Lucas JC Jr (1962) Cancer of the tongue. Report of the management of 1,554 patients. Cancer 15:1085–1099

Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S (1997) Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. Head Neck 19(3):205–210

Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al. (2000) Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 92(9):709–720

Goedert JJ, Cote TR, Virgo P et al. (1998) Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 351(9119):1833–1839

Hirayama T (1966) An epidemiological study of oral and pharyngeal cancer in Central and South-East Asia. Bull World Health Organ 34(1):41–69

Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. (1990) Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 323(12):795–801

Jemal A, Murray T, Ward E et al. (2005) Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 55(1):10–30

Jorgensen K, Elbrond O, Andersen AP (1973) Carcinoma of the lip. A series of 869 patients. Acta Otolaryngol 75(4):312–313

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S (2005) Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14(2):467–475

Krolls SO, Hoffman S (1976) Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. J Am Dent Assoc 92(3):571–574

Lindberg R (1972) Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29(6):1446–1449

Mackay EN, Sellers AH (1964) A statistical review of carcinoma of the lip. Can Med Assoc J 90:670–672

McGraw WT, Pan JT (1996) Cancer of the gingiva, buccal mucosa, and palate. J Can Dent Assoc 62(2):146–150

Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH (1977) An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 40(1):145–151

Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA (1994) Oral cavity. In: Million RR, Cassisi NJ (eds) Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, pp 321–400

Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A (1986) Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. Am J Surg 152(4):351–353

Mohr C, Bohndorf W, Carstens J et al. (1994) Präoperative Radio-Chemotherapie versus alleinige Radikaloperation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 18:5–12

Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B (2001) American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1190–1198

Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK, Madhu CS (1988) Oral verrucous carcinoma. Treatment with radiotherapy. Cancer 61(3):458–461

Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK (1988) Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. Cancer 61(7):1326–1331

Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, Williams EM, Hamilton JW, Jones AS (1998) Mucosal melanoma of the head and neck. Clin Otolaryngol Allied Sci 23(2):107–116

O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, Gandour MJ, Jones JM, Urist MM, Maddox WA (1986) Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue – wound adjuvant treatment be beneficial? Head Neck Surg 8(6):401–408

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 355(9208):949–955

Pitman KT, Dean R (2002) Management of the clinically negative (N0) neck. Curr Oncol Rep 4(1):81–86

Pop LA, Eijkenboom WM, de Boer MF et al. (1989) Evaluation of treatment results of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16(2):483–487

Robbins KT (1999) Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125(4):385–387

Rosenthal DI, Ang KK (2004) Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. Semin Radiat Oncol 14(2):153–166

Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S (2006) Imaging in head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol 7(1):23–34

Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H (1986) Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. Am J Surg 152(4):354–360

Shasha D, Harrison LB (1998) Elective irradiation of the N0 neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Otolaryngol Clin North Am 31(5):803–813

Shklar G (1984) The oral cavity, jaws, and salivary glands. In: Robbins S (ed) Pathologic Basis of Disease, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 783–784

Shopland DR, Pechacek TF, Cullen JW (1990) Toward a tobacco-free society. Semin Oncol 17(4):402–412

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F (1985) A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 60(1):30–34

Staar S, Rudat V, Stuetzer H et al. (2001) Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1161–1171

Strnad V, Melzner W, Geiger M et al. (2005) Role of Interstitial PDR Brachytherapy in the Treatment of Oral and Oropharyngeal Cancer: A Single-Institute Experience of 236 Patients. Strahlenther Onkol 181(12):762–767
Strnad V (2004) Treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer. Indications, technical aspects, and results of interstitial brachytherapy. Strahlenther Onkol 180(11):710–717
Taybos G (2003) Oral changes associated with tobacco use. Am J Med Sci 326(4):179–182
Teichgraeber JF, Larson DL (1988) Some oncologic considerations in the treatment of lip cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 98(6):589–592
Visser AG, van den Aardweg GJ, Levendag PC (1996) Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34(2):497–505
Wang CC (1992) Oral cavity. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology, 2nd ed. JB Lippincott, Philadelphia, pp 672–673
Wang CC (1983) Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms: Indications, Techniques and Results. Wright-PSG, Littleton, MA
Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM et al. (1998) Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol 16(4):1318–1324
Yorozu A, Sykes AJ, Slevin NJ (2001) Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. Oral Oncol 37(6):493–497
Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong J, Spiro RH, Shah JP, Strong EW (1990) Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. Head Neck 12(6):470–475

Oropharynxkarzinom

Ang KK, Garden AS (2006) Radiotherapy of head and neck cancers – indications and techniques, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore
Ang KK, Trotti A, Brown BW et al. (2001) Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:571–578
Ang KK, Harris J Wheeler R et al. (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. Jul 1, 363(1):24–35
Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DIet al. (2011) A Randomized Phase III Trial (RTOG 0522) of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Carcinomas (HNC). Proc ASCO
Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945–1952
Bonner JA, Giralt J, Harari PM et al. (2004) Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck; A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. ASCO Annual Meeting, New Orleans
Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. New Engl J Med. Feb 9; 354(6):567–578
Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. Jan;11(1):21–28
Bratengeier K, Pfreundner L, Flentje M (2000) Radiation techniques for head and neck tumors. Radiother Oncol 56:209–220
Brizel DM, Albers ME, Fisher SR et al. (1998) Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 338:1798–1804
Brizel DM, Wasserman TH, Henke M et al. (2000) Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol 18:3339–3345
Browman GP, Wong G, Hodson I et al. (1993) Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Engl J Med. Jan 21;328(3):159–163
Budach V, Stuschke M, Budach W et al. (2005) Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracilmitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective randomized trial. J Clin Oncol 23:1125–1135
Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 350:1937–1944
Dawson LA, Myers LL, Bradford CR et al. (2001) Conformal reirradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:377–385
de Arruda FF, Puri DR, Zhung J et al. (2006) Intensitymodulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:363–373
Denis F, Garaud P, Bardet E et al. (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 22:69–76
Dische S, Saunders M, Barrett A et al. (1997) A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 44:123–136
Friedrich RE, Krull A, Schwarz R et al. (1997) Salvage therapy of advanced squamous cell carcinoma of the mouth cavity and oropharynx. Results of interstitial high-dose-rate brachytherapy combined with ablative tumor surgery. Strahlenther Onkol 173:507–512
Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. (2000) 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 48:7–16
Henke M, Laszig R, Rube C et al. (2003) Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 362:1255–1260
Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W et al. (1997) Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. Radiother Oncol 44:111–121
Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T et al. (1992) Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 25: 231–241
Lindberg R (1972) Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29:1446–1449

Munter MW, Karger CP, Hoffner SG et al. (2004) Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:175–184

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E; PARSPORT trial management group (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. Feb;12(2):127–136

Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG et al. (2004) Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:663–673

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al. (2002) Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. Cancer 94:2967–2980

Peters LJ, Goepfert H, Ang KK et al. (1993) Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:3–11

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 355:949–955

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients Radiother Oncol. Jul;92(1):4–14

Rodriguez J, Point D, Brunin F et al. (1996) Surgery of the oropharynx after radiotherapy. Bull Cancer Radiother 83:24–30

Rudat V, Meyer J, Momm F et al. (2000) Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1339–1343

Staar S, Rudat V, Stuetzer H et al. (2001) Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1161–1171

Tobias JS, Monson K, Gupta N, Macdougall H, Glaholm J, Hutchison I, Kadalayil L, Hackshaw A UK Head and Neck Cancer Trialists' Group (2010) Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. Lancet Oncol. Jan;11(1):66–74

Wiggenraad R, Mast M, van Santvoort J et al. (2005) ConPas: a 3-D conformal parotid gland-sparing irradiation technique for bilateral neck treatment as an alternative to IMRT. Strahlenther Onkol 181:673–682

Wittekind CH, Meyer HJ (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim

Larynx- und Hypopharynxkarzinome

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945–1952

Bocca E, Pignataro O, Oldini C (1983) Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. Ann Otol Rhinol Laryngol 92:14–18

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 350:1937–1944

Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324:1685–1690

Fletcher GH, Goepfert H (1980) Larynx and hypopharynx. In: Fletcher GH (ed) Textbook of Radiotherapy, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, S 330

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349:2091–2098

Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. (2013) Ensley JF Cooper JS. Long-term results of rtog 91–11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology;31:845–852

Frank JL, Garb JL, Kay S et al. (1994) Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Am J Surg 168:476–480

Garden AS, Morrison MD, Ang KK, Peters LJ (1995) Hyperfractionated radiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: a comparsion of two fractionation schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:493–502

Goepfert H, Jesse RH, Fletcher GH, Hamberger A (1975) Optimal treatment for the technically resectable squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Laryngoscope 85: 14–32

Harrison LB, Solomon B, Miller S, Fass DE, Armstrong J, Sessions RB (1990) Prospective computer-assisted voice analysis for patients with early stage glottic cancer: a preliminary report of the functional result of laryngeal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:123–127

Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, Bryce DP (1979) Radiotherapy of early glottic cancer – I. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:473–476

Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, Keane TJ, Rider WD (1981) T2 glottic cancer: an analysis of dose-time-volume factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:1501–1505

Hehr T, Classen J, Schreck U, Glocker S, Koitschev A, Bamberg M, Budach W (2002) Selective lymph node dissection following hyperfractionated accelerated radio-(chemo-)the-rapy for advanced head and neck cancer. Strahlenther Onkol 178:363–368

Howell-Burke D, Peters LJ, Goepfert H, Oswald MJ (1990) T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116:830–835

Kelly MD, Hahn SS, Spaulding CA, Kersh CR, Constable WC, Cantrell RW (1989) Definitive radiotherapy in the management of stage I and II carcinomas of the glottis. Ann Otol Rhinol Laryngol 98:235–239

Le QT, Fu KK, Kroll S et al. (1997) Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:115–126

Lindberg R (1972) Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29:1446–1449

Lustig RA, MacLean CJ, Hanks GE, Kramer S (1984) The Patterns of Care Outcome Studies: results of the National practice in carcinoma of the larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:2357–2362

McGuirt WF, Blalock D, Koufman JA, Feehs RS, Hilliard AJ, Greven K, Randall M (1994) Comparative voice results after laser resection or irradiation of T1 vocal cord carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120:951–955

Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1993) Radiotherapy alone or combined with neck dissection for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus: an alternative to conservation surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:1017–1027

Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Cassisi NJ (1996) Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. Head Neck 18:24–35
Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA (1994) Larynx. In: Million RR, Cassisi NJ (eds) Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, pp 431–497
Mittal B, Rao DV, Marks JE, Ogura JH (1983) Comparative cost analysis of hemilaryngectomy and irradiation for early glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:407–408
Morrison MD (1988) Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? Otolaryngol Head Neck Surg 99:370–373
Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 355:949–955
Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, Parise O Jr, Wibault P, Luboinski B (1994) Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. Am J Surg 168:474–475
Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM et al. (1994) Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Head Neck 16:39–44
Staar S, Rudat V, Stuetzer H et al. (2001) Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1161–1171
Vandenbrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A et al. (1987) Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. Head Neck Surg 10:4–13
Wang CC (1997b) Carcinomas of the larynx. In: Radiation therapy for head and neck neoplasms. Wiley-Liss, New York, p 221
Wang CC (1997 a) Carcinomas of the hypopharynx. In: Radiation therapy for head and neck neoplasms. Wiley-Liss, New York, p 221
Wang CC, Nakfoor BM, Spiro IJ, Martins P (1997) Role of accelerated fractionated irradiation for supraglottic carcinoma: assessment of results. Cancer J Sci Am 3:88–91
Ward PH, Hanson DG (1988) Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. Laryngoscope 98: 1195–1199
Wydner EL, Bross IJ, Day E (1956) Epidemiological approach to the etiology of cancer of the larynx. JAMA 160:1384

Tumoren der Speicheldrüsen

Airoldi M, Fornari G, Pedani F et al. (2000) Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. Anticancer Res 20(5C):3781–3783
Airoldi M, Gabriele AM, Gabriele P et al. (2001) Concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in parotid gland undifferentiated carcinoma. Tumori 87(1): 14–17
Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH et al. (1990) Malignant tumors of major salivary gland origin: a matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiation therapy. Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg 116:290–293
Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT et al. (1992) The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. Cancer 69(3):615–619
Avery CM, Moody AB, McKinna FE et al. (2000) Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Int J Oral Maxillofac Surg 29(4):277–279
Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al. (2005) Eds: World Health Organization Classification of Tumours – Pathology and genetic of Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon.
Batsakis JG, Chinn E, Regezi JA et al. (1978) The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 2. Head Neck Surg 1(2):167–180
Batsakis JG, Regezi JA (1979) The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 4. Head Neck Surg 1(4): 340–349
Batsakis JG, Regezi JA, Bloch D (1979) The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 3. Head Neck Surg 1(3):260–273
Batsakis JG, Luna MA (1990) Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 99(10):835–838
Batsakis JG, Luna MA, el Naggar AK (1990) Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: II. Acinic cell carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 99(11):929–933
Batterman JJ, Breur K, Hart GA et al. (1981) Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Eur J Cancer 17:539–548
Belsky JL, Tachikawa K, Cihak KW et al. (1972) Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957–1970. JAMA 219:864–868
Borthne A, Kjellevold K, Kaalhus O et al. (1986) Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12(5):747–754
Bragg CM, Conway J, Robinson MH (2002) The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(3):729–738
Buchholz TA, Laramore GE, Griffin BR et al. (1992) The role of fast neutron radiation therapy in the management of advanced salivary gland malignant neoplasms. Cancer 69(11): 2779–2788
Catterall M, Errington RD (1987) The implications of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13(9): 1313–1318
Chen AM, Garcia J, Lee NY et al. (2007) Patterns of nodal relapse after sugery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(4):988–994
Coiffier T, Aidan D, Vilde F et al. (1996) Les tumeurs malignes de la parotide. A propos de 60 cas. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 113(7–8):419–424
Cowie VJ, Pointon RC (1984) Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Clin Radiol 35(4):331–333
Creagan E, Woods J, Rubin J (1988) Cisplatin-based chemotherapy for neoplasms arising from salivary glands and contiguous structures in the head and neck. Cancer 62: 2313–2319
Dawson AK, Orr JA (1985) Long-term results of local excision and radiotherapy in pleomorphic adenoma of the parotid. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11(3):451–455
Dodd RL, Slevin NJ (2006) Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies. Oral Oncol 42(8):759–769
Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M et al. (2000) Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(3):551–557
Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG et al. (1987) Cyclophosphamid, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinoma of salivary gland origin. Cancer 60:2869–2872
Eapen LJ, Gerig LH, Catton GE et al. (1988) Impact of local radiation in the management of salivary gland carcinomas. Head Neck Surg 10(4):239–245

Ellis ER, Million RR, Mendenhall WM et al. (1988) The use of radiation therapy in the management of minor salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:613–617
Federspil PA, Constantinidis J, Karapantzos I et al. (2001) Acinic cell carcinomas of the parotid gland. A retrospective analysis. HNO 49(10):825–830
Feldmann HJ, Budach V, Budach W et al. (1991) Postoperative radiotherapy of salivary gland tumors. Prognostic factors and treatment results. Strahlenther Onkol 167(5):261–266
Fitzpatrick PJ, Theriault C (1986) Malignant salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12(10):1743–1747
Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS et al. (1991) Prognostic variables in parotid gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117(11):1251–1256
Frankenthaler RA, El-Naggar AK, Ordonez NG et al. (1994) High correlation with survival of proliferating cell nuclear antigen expression in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. Otolaryngol Head Neck Surg 11:460–466
Gallo O, Santucci M, Calzorlari A et al. (1994) Epstein-Barr virus (EBV) infection and undifferentiated carcinoma of the parotid gland in Caucasian patients. Acta Otolaryngol 114:572–575
Garden AS, Weber RS, Morrison WH et al. (1995) The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(3):619–626
Garden AS, el Naggar AK, Morrison WH et al. (1997) Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37(1):79–85
Glanzmann C (1990) Langzeit-Resultate nach postoperativer und primärer Radiotherapie von Karzinomen der Kopfspeicheldrüsen: Bedeutung von Dosis und Zielvolumen. Strahlenther Onkol 166(3):183–189
Guillamondegui OM, Byers RM, Luna MA et al. (1975) Aggressive surgery in the treatment for cancer: the role of adjunctive postoperative radiotherapy. Am J Roentgenol 123: 49–54
Haubrich J, Miehlke A (1978) Zur Therapie von Parotistumoren. Chirurg 49:114–116
Hatta C, Terada T, Okita J et al. (2003) Clinicopathological study of undifferentiated carcinoma of the parotid gland. Auris Nasus Larynx 30(3):273–277
Huber PE, Debus J, Latz D et al. (2001) Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? Radiother Oncol 59(2):161–167
Johns ME, Kaplan MJ (1987) Surgical therapy of tumors of the salivary glands. In: Thawley S, Panje WR: Comprehensive management of head and neck tumors. Saunders 2: 1105–1138
Johns ME, Goldsmith MM (1989) Incidence, diagnosis, and classification of salivary gland tumors. Part 1. Oncology (Huntington) 3(2):47–56
Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW (1986) Chemotherapy for salivary gland cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 95(2):165–170
Kim KH, Chung PS, Rhee CS et al. (1994) The manifestation of proliferating cell nuclear antigen in adenoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120:1221–1225
Krüll A, Schwarz R, Engenhart R et al. (1996) European results in neutron therapy of malignant salivary gland tumors. Bull Cancer Radiother 83 (Suppl):125–129
Krüll A, Schwarz R, Brackrock S et al. (1998) Neutron therapy in malignant salivary gland tumors: results at European centers. Rec Res Cancer Res 150:88–99
Laramore GE, Krall JM, Griffin TW et al. (1993) Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27(2):235–240
Le Q-T, Birdwell S, Terris DJ et al. (1999) Postoperative irradiation of minor salivary gland malignancies of the head and neck. Radiother Oncol 52:165–171
Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP (1998) Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. Head and Neck 20(8):699–706
Luna MA, Batsakis JG, el-Naggar AK (1991) Salivary gland tumors in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 100(10): 869–871
Maciejewski A, Szymczyk C, Wierzgonn J. (2002) Outcome of surgery for adenoid cystic carcinoma of head and neck region. J Craniomaxillofac Surg 30(1):59–61
Matsuba HM, Thawley SE, Devineni VR et al. (1985) High-grade malignancies of the parotid gland: effective use of planned combined surgery and irradiation. Laryngoscope 95(9): 1059–1063
Miglianico L, Eschwege F, Marandas P et al. (1987) Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13(5):673–678
North CA, Lee DJ, Piantadosi S et al. (1990) Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18(6):1319–1326
Nutting CM, Rowbottom CG, Cosgrove VP et al. (2001) Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity-modulated techniques. Radiother Oncol 60(2):163–172
Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al. (1996) Management of minor salivary gland carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35(3):443–454
Pötter R, Prott FJ, Micke O et al. (1999) Results of fast neutron therapy of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Strahlenther Onkol 175 (Suppl 2):65–68
Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al. (2006) Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 132(11):1242–1249
Press MF, Pike MC, Hung G et al. (1994) Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. Cancer Res 54(21):5675–5682
Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ et al. (1999) Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. Br J Cancer 80(8):1296–1300
Santucci M, Bondi R (1989) New prognostic criterion in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. Am J Clin Pathol 91(2):132–136
Saroja KR, Mansell J, Hendrickson FR et al. (1987) An update on malignant salivary gland tumors treated with neutrons at Fermilab. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13(9):1319–1325
Sartoretti-Schefer S, Sartoretti C, Wichmann W et al. (1995) Anatomie und Pathologie der Glandula parotis. Korrelation mit der Magnetresonanztomographie (MRT). Radiologe 35(11):848–865
Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME et al. (1977) Salivary gland neoplasms as a late consequence of head and neck irradiation. Ann Intern Med 87:160
Schulz-Ertner D, Didinger B, Nikoghosyan A et al. (2003) Optimization of radiation therapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas with infiltration of the skull base using intensity modulated radiation therapy (IMRT) and a carbon ion boost. Strahlenther Onkol 179:345–351
Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B et al. (2005) Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. Cancer 104(2):338–344
Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A et al. (1990) WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative histologi-

cal classification of salivary gland tumours. Pathol Res Pract 186(5):555–581
Seifert G, Sobin LH (1992) The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumours. A commentary on the second edition. Cancer 70(2):379–385
Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM (1984) Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery. Radiology 151(2):509–512
Spiro RH, Huvos AG, Strong EW (1978) Acinic cell carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 67 cases. Cancer 41:924–935
Spiro RH (1986) Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. Head Neck Surg 8(3):177–184
Spiro RH (1997) Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. American Journal of Surgery 174(5):495–498
Spiro RH, Huvos AG (1992) Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. Am J Surg 164(6):623–628
Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H et al. (1990) Salivary gland cancer. A case-control investigation of risk factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116(10):1163–1166
Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M et al. (2003) High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129(7):720–723
Stern SJ, Suen JY (1993) Salivary gland tumors. Curr Opin Oncol 5(3):518–525
Takeichi N, Hirose F, Yamamota H et al. (1983) Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan: II. Pathologic study and supplementary epidemiologic observations. Cancer 52:377–385
Teshima T, Inoue T, Ideda H et al. (1993) Radiation therapy for carcinoma of the major salivary glands. Results of conventional irradiation technique. Strahlenther Onkol 169(8):486–491
Theriault C, Fitzpatrick PJ (1986) Malignant parotid tumors. Prognostic factors and optimum treatment. Am J Clin Oncol 9(6):510–516
Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg) (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Vikram B, Sttron EW, Shah JP et al. (1984) Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10(2):221–223
Witten J, Hybert F, Sand Hansen S (1990) Treatment of malignant tumors in the parotid glands. Cancer 65:2515–2520
Yu GY, Ma DQ (1987) Carcinoma of the salivary gland. A clinicopathologic study of 405 cases. Semin Surg Oncol 3: 240–244

CUP-Syndrom

Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P (1994) Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 12:1272–1280
Argiris A, Smith SM, Stenson K, Mittal BB, Pelzer HJ, Kies MS, Haraf DJ, Vokes EE (2003) Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. Ann Oncol. Aug;14(8):1306–1311
Balana C, Manzano JL, Moreno I et al. (2003) A phase II study of cisplatin, etoposide and gemcitabine in an unfavourable group of patients with carcinoma of unknown primary site. Ann Oncol 14:1425–1429
Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G et al. (2004) Krebs in Deutschland, 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe edit. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, Saarbrücken
Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB (2000) Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol 55:121–129
Hansen HH, Daugaard G (2001) Management of carcinoma of unknown primary site (CUP), any changes? Ann Oncol 12: 431–432
Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L (1999) ^{18}F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumors (UPT). Eur J Cancer 35:1076–1082
Nieder C, Gregoire V, Ang KK (2001) Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 727–733
Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA (2003) Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 39:1990–2005
Pouessel D, Culine S, Becht C et al. (2004) Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 100:1257–1261
Reske SN, Dankerl A, Glatting G, Mottaghy FM, Blumstein NM (2004) Significance of PET for ENT-tumors. Laryngorhinootologie 83:391–406; quiz 407–410
Saghatchian M, Fizazi K, Borel C, Ducreux M, Ruffie P, Le Chevalier T, Theodore C (2001) Carcinoma of an unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation – results of a prospective study. Ann Oncol 12:535–540
Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R (2004) Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 100: 1776–1785
Werner JA, Dunne AA (2001) Value of neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of unknown primary. Onkologie 24:16–20

Schilddrüsenkarzinom

Biermann M, Pixberg MK, Schuck A et al. (2003) Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. Nuklearmedizin 42:244–250
Brierley J, Tsang R, Simpson WJ et al. (1996) Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid 6:305–310
Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM et al. (1998) A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S., 1985–1995 [see comments]. Cancer 83:2638–2648
Machens A, Hinze R, Lautenschlager C et al. (2001) Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma. Thyroid 11:373–380
Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP et al. (2001) Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. Radiother Oncol 60:173–180
Passler C, Scheuba C, Prager G et al. (1999) Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. Langenbecks Arch Surg 384:284–293
Reinhardt M, Guttenberger R, Slanina J et al. (1995) Indications for percutaneous radiotherapy in carcinoma of the thyroid gland. Freiburg consensus. Radiologe 35:535–539
Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 141:259–277
Sautter-Bihl ML, Raub J, Hetzel-Sesterheim M et al. (2001) Differentiated thyroid cancer: prognostic factors and influence of treatment on the outcome in 441 patients. Strahlenther Onkol 177:125–131

Schuck A, Biermann M, Pixberg MK et al. (2003) Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. First results of the multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Strahlenther Onkol 179:832–839

Simon D, Korber C, Krausch M et al. (2002) Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29:775–782

Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS et al. (1988) Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:1063–1075

Tennvall J, Lundell G, Hallquist A et al. (1994) Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. Cancer 74: 1348–1354

Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P et al. (2002) Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Br J Cancer 86:1848–1853

Wiseman SM, Loree TR, Rigual NR et al. (2003) Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic, and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. Head Neck 25:662–670

Mammakarzinom

H. Hof, U. Freund, W. Harms

18.1 Epidemiologie und Risikofaktoren – 519
18.1.1 Reproduktionsvorgeschichte – 519
18.1.2 Genetische Faktoren – 519
18.1.3 Orale Kontrazeptiva – 519
18.1.4 Peri-/postmenopausale Hormonsubstitution – 519
18.1.5 Ernährung – 520
18.1.6 Alkohol – 520
18.1.7 Ionisierende Strahlung – 520
18.1.8 Elektromagnetische Felder – 520

18.2 Pathohistogenese – 521

18.3 Histologische Klassifikation – 521
18.3.1 Nichtinvasive Karzinome – 521
18.3.2 Invasive Karzinome – 522

18.4 Stadieneinteilung – 522

18.5 Prognosefaktoren – 522
18.5.1 Axillärer Lymphknotenstatus / Tumorgröße – 522
18.5.2 Histologisches Grading – 522
18.5.3 Hormonrezeptorstatus – 522
18.5.4 Moderne Prognosefaktoren – 522

18.6 Diagnostik – 525
18.6.1 Mammographie-Screening – 526
18.6.2 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie – 526

18.7 Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation – 526
18.7.1 Nichtinvasive Karzinome – 526
18.7.2 Invasive Karzinome – 528

18.8 Adjuvante Strahlentherapie nach modifiziert radikaler Mastektomie – 531
18.8.1 Operationsverfahren – 531
18.8.2 Studienergebnisse – 531
18.8.3 Indikation zur adjuvanten Bestrahlung nach MRM – 532
18.8.4 Bestrahlung und Brustrekonstruktion – 533

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_18, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

18.9 Adjuvante Bestrahlung der Lymphabflusswege – 533
18.9.1 Indikation zur Bestrahlung der supraklavikulären Lymphknoten – 533
18.9.2 Indikationen zur Bestrahlung der axillären Lymphknoten – 534
18.9.3 Indikationen zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten – 534

18.10 Durchführung der Radiotherapie – 534
18.10.1 Bestrahlung der Mamma – 535
18.10.2 Adjuvante Bestrahlung der Thoraxwand nach modifiziert radikaler Mastektomie (MRM) – 539
18.10.3 Bestrahlung der Lymphabflusswege – 539
18.10.4 Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) – 540

18.11 Nebenwirkungen der Strahlentherapie – 541
18.11.1 Pflege der Haut – 542

18.12 Überwachung während der Strahlentherapie – 542

18.13 Prinzipien der adjuvanten systemischen Therapie – 542
18.13.1 Hormontherapie – 542
18.13.2 Zytostatische Therapie – 544
18.13.3 Antikörpertherapie – 544
18.13.4 Bisphosphonate – 544

18.14 Karzinomrisiko für die kontralaterale Brust – 545

18.15 Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms – 545
18.15.1 Inflammatorisches Mammakarzinom – 545
18.15.2 Das lokale Rezidiv beim Mammakarzinom – 545

18.16 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – 546
18.16.1 Radioonkologische Aspekte – 546
18.16.2 Systemtherapie – 548

18.17 Nachsorge – 549

Literatur – 551

Überblick

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Tumorerkrankung der Frau. Es lässt sich histologisch und morphologisch in mehrere Subtypen unterteilen. Im Folgenden werden sowohl die Subtypen als auch die Stadieneinteilungen vorgestellt. Die entsprechenden Behandlungsmethoden können in Operation, Bestrahlung und zytostatischer Therapie sowie in einer Kombination mehrerer Methoden bestehen. Die verschiedenen Möglichkeiten, deren Durchführung sowie deren Prognosen sind ebenfalls Inhalt des vorliegenden Kapitels.

18.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In den westlichen Industrieländern ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung der Frau, an der etwa jede Elfte erkrankt (Tab. 18.1).

Seit den 1970er Jahren steigt die Inzidenz des Mammakarzinoms kontinuierlich an. Der Grund hierfür dürfte aber insbesondere in der heutzutage verbesserten Diagnostik liegen. Durch inzwischen deutlich restriktivere Verordnung einer Hormonersatztherapie ist allerdings zukünftig mit einem Rückgang der Inzidenz zu rechnen. Die Mortalität ist bereits durch verbesserte Therapieverfahren und zunehmende Diagnose in frühen Stadien (Screening) rückläufig.

- **Gesicherte Risikofaktoren**
  - Reproduktionsvorgeschichte
  - Genetische Faktoren
  - Übergewicht
  - Peri-/postmenopausale Hormonersatztherapie
  - Höhergradige Mastopathie
  - Exposition gegenüber ionisierender Strahlung
- **Mögliche weitere Risikofaktoren**
  - Orale Kontrazeptiva (langjährige Anwendung)
  - Ernährung
  - Alkoholkonsum
  - Rauchen

18.1.1 Reproduktionsvorgeschichte

Zu den Risikofaktoren gehören eine frühe Menarche (vor Vollendung des 12. Lebensjahres) und eine späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr; Harris et al. 1992).

Weitere Risiken sind Kinderlosigkeit und eine erste Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr.

18.1.2 Genetische Faktoren

Die familiäre Häufung als prädisponierender Faktor bei der Entstehung des Mammakarzinoms ist seit vielen Jahren bekannt (Hofmann et al. 1998). Bei 5–10 % der Frauen mit einem Mammakarzinom ist die Erkrankung auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen. Frauen mit einer an einem Mammakarzinom erkrankten Verwandten haben ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie Frauen ohne positive Familienanamnese. Bei 2 Erkrankungsfällen unter Verwandten 1. Grades steigt das Risiko um das 4- bis 6-Fache an (Becker u. Chang-Claude 1996). Die Brustkrebsgene BRCA 1 und BRCA 2 sind an der Weitervererbung eines erhöhten Brustkrebsrisikos beteiligt und zeichnen für schätzungsweise zwei Drittel der genetisch bedingten Karzinome verantwortlich. Das Risiko im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt bei Vorliegen von Mutationen dieser Gene bei 65% bzw. 45 %, gleichzeitig ist auch das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken erhöht (10–40 %) (Lancaster et al. 1996; Antoniou et al. 2003). Häufig weisen BRCA1-assoziierte Mammakarzinome eine G3-Morphologie sowie eine Hormonrezeptor- und Her-2/neu-Negativität (sog. »Triple-Negativität«) auf (Honrado et al. 2006).

18.1.3 Orale Kontrazeptiva

Nach langjähriger Anwendung oraler Kontrazeptiva tritt eine Risikoerhöhung auf das 1,24-Fache ein. Das Risiko liegt umso höher, je früher mit der Einnahme begonnen wurde, am höchsten scheint es bei Beginn der oralen Kontrazeption im Alter unter 20 Jahren zu sein.

Nach Absetzen ist das Risiko nach 10 Jahren nicht mehr erhöht (Collaborative Group Lancet 1996).

18.1.4 Peri-/postmenopausale Hormonsubstitution

Nach den Daten der »One-Million-Women-Studie« oder der »Women's Health-Initiative-Studie« erhöht die Hormonsubstitution das Brustkrebsrisiko, insbesondere durch Östrogen-Gestagen Kombinationen. Das Risiko nach alleiniger Östrogensubstitution scheint niedriger zu sein. Metaanalysen schätzen das relative Risiko auf ca. 1,3–2,0. Allerdings normalisiert sich das Risiko nach Absetzen der Therapie bereits nach 1–4 Jahren (Beral et al. 2003; Anderson et al. 2004; Lee et al. 2005).

Tab. 18.1 Epidemiologische Basiszahlen für das Mammakarzinom. (Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome 2009)

Jährliche Neuerkrankungen an Brustkrebs in Deutschland (absolut)[a]	2004	57 231 Frauen
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen[a]	2004	27,8 %
Rohe Inzidenz (Deutschland)[a]	2000-2004	132,5
Inzidenz (Deutschland) Weltstandard[a]	2000-2004	76,9
Mittleres Erkrankungsalter[b]	2000-2006	61,8 Jahre
Erkrankungsalter (10 %/90 %-Perzentil)[b]	2000-2006	44,2 Jahre / 79,3 Jahre
Mittlere Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod)[b] M0 M0+M1		 6,7 Jahre 5,8 Jahre
5-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben)[b]	2000-2006	79,8 %
5-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben)[b]	2000-2006	86,5 %
10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben)[b]	1988-2006	62,6 %
10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben)[b]	1988-2006	73,9 %
Mortalität (Deutschland) Weltstandard[a]	2004	18,2
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland[c]	2007	16 780 Frauen
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland[c]	2007	16,6 %

[a] Robert Koch Institut; die Inzidenz/Mortalität gibt die Anzahl von Neuerkrankungen/tumorbedingten Todesfällen an, die in einem Jahr pro 100 000 auftreten.
[b] Tumorregister München
[c] Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik Deutschland 2007

18.1.5 Ernährung

Das Mammakarzinomrisiko korreliert signifikant zum Body-Mass-Index (BMI) (Calle et al. 2003). Ein eindeutiger Einfluss des Fettkonsums konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden, ein protektiver Effekt von reichlichem Konsum von Früchten und Gemüse ist ebenfalls nicht signifikant. Lediglich besteht eine Risikoerhöhung auf das 1,3-Fache bei zu geringem Früchte- und Gemüsekonsum (Block et al. 1992).

Tab. 18.2 Etablierte Risikofaktoren. (Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome 2001)

Risikofaktor	Relatives Risiko
Familiäre Belastung (Verwandtschaft 1. Grades)	1,4–13,6
Alter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)	6,5
Gutartige Brusterkrankung: atypische Hyperplasie	4,0–4,4
Alter bei erster Lebendgeburt (> 30 Jahre vs. < 20 Jahre)	1,3–2,2
Alter bei Menopause (≥ 55 Jahre vs. < 55 Jahre)	1,5–2,0
Familiäre Belastung (Verwandtschaft 2. Grades)	1,5–1,8
Gutartige Brusterkrankung: Biopsie (mit jedem histologischen Befund)	1,5–1,8
Alter bei Menarche (< 12 Jahre vs. ≥ 14 Jahre)	1,2–1,5
Hormonersatztherapie (HET)	1,0–1,5

18.1.6 Alkohol

Fünfzig epidemiologische Untersuchungen bestätigen Hinweise auf eine Risikoerhöhung auf das bis zu 2-Fache bei regelmäßig erhöhtem Alkoholkonsum. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ist ebenfalls erkennbar (Smith-Warner et al. 1998)

Tab. 18.2 gibt einen Überblick über die etablierten Risikofaktoren.

18.1.7 Ionisierende Strahlung

Nach den Atombombenabwürfen in Japan stieg das Brustkrebsrisiko, des Weiteren finden sich erhöhte Mammakarzinomraten nach therapeutischer Bestrahlung unter Belastung der Brustdrüse (z. B. Mantelfeld bei M. Hodgkin). Die Strahlenempfindlichkeit ist jedoch altersabhängig, unter 20 Jahren ist sie am höchsten (Gerber 2001).

18.1.8 Elektromagnetische Felder

Neben Hirntumoren und Leukämie wurde auch Brustkrebs als mögliche Folge bei Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern (EMF) diskutiert. Ein eindeutiger Zusammenhang konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden (Erren 2001).

Tab. 18.3 Histologische Klassifikation der Mammakarzinome. (WHO 1981)

1	Nichtinvasive Karzinome
1.1	Intraduktales Karzinom,
1.2.1	Papilläres Karzinom
1.2.2	Morbus Paget
1.3	Lobuläres Carcinoma in situ
2	Invasive Karzinome
2.1	Invasives duktales Karzinom
2.2	Invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente
2.3	Invasives lobuläres Karzinom
2.4	Invasives papilläres Karzinom
2.5	Invasives kribriformes Karzinom
2.6	Medulläres Karzinom
2.7	Muzinöses Karzinom
2.8	Tubuläres Karzinom
2.9	Adenoidzystisches Karzinom
2.10	Sekretorisches Karzinom
2.11	Zystisches hypersekretorisches Karzinom
2.12	Apokrines Karzinom
2.13	Plattenepithelkarzinom
2.14	Metaplastisches Karzinom
2.15	Karzinosarkom
2.16	Adenosquamöses Karzinom
2.17	Mukoepidermoides Karzinom
2.18	Siegelringzellkarzinom
2.19	Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
2.20	Karzinom mit endokriner Differenzierung
2.21	Glykogenreiches Klarzellkarzinom
2.22	Lipidreiches (bildendes) Karzinom

18.2 Pathohistogenese

Die Mehrzahl der Mammatumoren entstammt dem duktalen Epithel, nur wenige entstammen den Drüsenläppchen. Topographisch sind diese beiden Parenchymzonen nicht sicher zu trennen. Die Histopathogenese des Mammakarzinoms wird in das terminale duktulobuläre Segment projiziert. Dieses Segment besitzt die stärkste proliferative Aktivität und die empfindlichste Reaktion bezüglich einer Karzinomgenese (Bäsler 1994). Dieses terminale duktulobuläre Segment kennzeichnet die kleinen peripheren Milchgänge. Hier finden sich die primären linearen und mikropapillären Kanzerisierungen, die heute als Initialstadien des duktalen Karzinoms angesehen werden. Daneben gibt es Hyperplasieformen des lobulären Epithels wie das lobuläre Carcinoma in situ. Beide Karzinome entstehen somit aus einander überlappenden Kompartimenten.

Tab. 18.4 Histopathologische Subklassifikation

Tumortyp	Häufigkeit (%)
1. Komedokarzinom	30–50
2. Kribriformes Karzinom	20–28
3. Solides Karzinom	9–22
4. Mikropapilläres Karzinom	8–14
5. Papilläres Karzinom	4–7

18.3 Histologische Klassifikation

Die WHO-Klassifikation geht vom histologischen Phänotyp aus. Dementsprechend wird zwischen invasiven und nichtinvasiven Karzinomen unterschieden (Tab. 18.3). Aus morphologischer Sicht werden histopathologisch 5 Subtypen gemäß der Häufigkeit unterschieden (Tab. 18.4).

18.3.1 Nichtinvasive Karzinome

Intraduktales Karzinom (duktales Carcinoma in situ, DCIS)

Das intraduktale Karzinom oder duktale Carcinoma in situ (DCIS) tritt bevorzugt im 6. Dezennium auf. Da es sich um eine Präkanzerose handelt, entwickelt es sich ohne Therapie in 30–50 % zu einem invasives Karzinom. Die Progressionswahrscheinlichkeit ist dabei insbesondere vom Grading abhängig.

Die Inzidenz liegt bei 20 %. In 65 % finden sich mikrofokale Herde, die nur mammographisch anhand von Mikrokalzifikationen erkennbar sind.

Symptomatische Erscheinungsformen sind:

- ein palpabler Tumor in 50–65 %,
- spontane Sekretion aus der Mamille in 15 % und ein
- Morbus Paget in 8 % der Fälle.

Papilläre Karzinome.

Sie erscheinen als intraduktale Papillome oder als papilläre Karzinome (etwa 7 %).

- **Morbus Paget.**

Hierunter versteht man die kutane Manifestation eines duktalen Mammakarzinoms, bei dem in 66 % der Fälle ein intraduktales Karzinom zugrunde liegt.

Lobuläre Neoplasie

Unter der lobulären Neoplasie (LN) werden das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) und die atypische lobuläre Hyperplasie zusammengefasst. In pathologisch-anatomischen Studien wird die Häufigkeit des LCIS mit 1–2 % angegeben.

In der Gruppe der nichtinvasiven Karzinome macht die LN etwa 5–10 % aus und ist häufig durch ein multizentrisches (46–85 %) und bilaterales (30–67 %) Wachstum gekennzeichnet. Sie wird heutzutage nicht als Präkanzerose sondern vielmehr als Risikofaktor für das Auftreten eines Mammakarzinomes (beidseitig) angesehen.

18.3.2 Invasive Karzinome

Mit 60–80 % ist dies die größte Gruppe der infiltrierend wachsenden Karzinome.

Histopathologisch finden sich intraduktale, medulläre, muzinöse und lobuläre Komponenten. Zwei Drittel der invasiven Karzinome zeigen in der Peripherie intraduktales Wachstum.

18.4 Stadieneinteilung

Das klinische Stadium wird festgelegt nach klinischem Befund, Laborparametern und bildgebender Diagnostik.

Die pathologische Sicherung des Primärtumors und des axillären Lymphknotenstatus ist heute Standard. Die Stadieneinteilung wird einheitlich nach dem TNM-System vorgenommen (◘ Tab. 18.5).

◘ Tab. 18.6 gibt einen Überblick über die Stadiengruppierung

18.5 Prognosefaktoren

Lokalrezidive oder Fernmetastasen können noch 20 Jahre nach Primärtherapie auftreten.

Cave

Bis zu 50 % der primär kurativ behandelten Patientinnen erleiden Rezidive und die Mehrzahl verstirbt daran.

18.5.1 Axillärer Lymphknotenstatus / Tumorgröße

Der axilläre Lymphknotenstatus ist weiterhin der stärkste Prognosefaktor sowohl für das Rezidivrisiko als auch die Mortalität und korreliert direkt mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Die Korrelation zwischen Primärtumorgröße und Rezidiv- bzw. Überlebensraten ist immer wieder in Diskussion. Rosen et al. (1989) untersuchten 474 Patientinnen mit tumorfreien axillären Lymphknoten. Sie fanden eine Rezidivrate von 14 % bei Primärtumoren von weniger als 1 cm Durchmesser und von 31 % bei 1–2 cm. Bei negativem axillären Lymphknotenstatus kam es in 20 % zu Rezidiven. Bei positivem Befall nach alleiniger Operation liegt das Rezidivrisiko bei 60–80 %. Fischer et al. zeigten 1988 einen engen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Befall axillärer Lymphknoten.

18.5.2 Histologisches Grading

Die Grundlagen der Gradingsysteme wurden von Bloom und Richardson (1957) sowie Fisher et al. (1988) angegeben. Sie beziehen sich auf die Zellanordnung, den Grad der Zellkerndifferenzierung und die Mitoserate. Fisher und Mitarbeiter fanden signifikante Unterschiede bezüglich Gesamtüberleben und Rezidivraten zwischen Grad-1-, Grad-2- und Grad-3-Tumoren.

18.5.3 Hormonrezeptorstatus

Aufgrund der hohen therapeutischen Relevanz (Therapie mit Antiöstrogenen, Aromatasehemmern) muss bei der histologischen Sicherung eines Mammakarzinoms oder eines Rezidivtumors der Hormonrezeptorstatus standardmäßig mitbestimmt werden.

Die alleinige prognostische Bedeutung des Rezeptorstatus wird jedoch widersprüchlich diskutiert. In multivariaten Analysen zeigt nur der Progesteronrezeptorstatus eine eigenständige Relevanz für das Gesamtüberleben (Schreer 1998). Im Rahmen der NSABP-B06-Studie, in der 2853 Patientinnen mit negativen axillären Lymphknoten beobachtet wurden, fand sich ein Unterschied der Überlebensrate von 8–9 %. In Kombination mit anderen Faktoren, z. B. Tumorgröße bzw. Onkogenexpression, kann der Hormonrezeptorstatus von Bedeutung sein. (◘ Tab. 18.7)

18.5.4 Moderne Prognosefaktoren

Da seit Beginn der 90er-Jahre auch nodalnegative Mammakarzinompatientinnen einer adjuvanten Therapie zu-

Tab. 18.5 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms. (TNM 7. Auflage)

Primärtumor		
pTx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0		Kein Anhalt für Primärtumor
pTis		Carcinoma in situ. Intraduktal bzw. lobulär
pT1		Tumor < 2 cm in größter Ausdehnung
	pT1mic	Mikroinvasion: < 0,1 cm in größter Ausdehnung
	pT1a	Tumor > 0,1 cm und < 0,5 cm in größter Ausdehnung
	pT1b	Tumor > 0,5 cm und ≤ 1,0 cm in größter Ausdehnung
	pT1c	Tumor > 1,0 cm und ≤ 2,0 cm in größter Ausdehnung
pT2		Tumor > 2,0 cm und < 5,0 cm in größter Ausdehnung
pT3		Tumor > 5,0 cm in größter Ausdehnung
pT4		Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut
	pT4a	Ausdehnung auf die Brustwand
	pT4b	Ödem einschließlich Apfelsinenhaut, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
	pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	pT4d	Inflammatorisches Karzinom
Lymphknoten		
pNx		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	pN0(i+)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, aber morphologisch Nachweis von isolierten Tumorzellen
pN1	pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und < = 0,2 cm)
	pN1a	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, mindestens eine > 0,2 cm
	pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(n) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
	pN1c	pN1a und pN1b
pN2	pN2a	Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, mindestens eine > 0,2 cm
	pN2b	Klinisch erkennbare Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	pN3a	Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten, mindestens eine > 0,2 cm, oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
	pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
Fernmetastasen		
pMx		Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0		Keine Fernmetastasen
pM1		Fernmetastasen

Tab. 18.6 Stadiengruppierung. (UICC 2009)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1[a]	N0	M0
Stadium IB	T0, T1[a]	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1[a]	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1[a]	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

[a] T1 schließt T1mic ein.

geführt werden, wird neueren Prognosefaktoren höheres Gewicht beigemessen.

Proliferationsparameter.

Anhand durchflusszytometrischer Untersuchungen kann das Verhältnis der aneuploiden zur diploiden Zellfraktion (DNS-Index) sowie der Anteil von Zellen in den einzelnen Zellzyklusphasen bestimmt werden. Diese Untersuchung erlaubt somit u. a. eine Bestimmung des Tumorzellanteils in der Synthesephase des Zellzyklus und somit eine Abschätzung der proliferativen Aktivität eines Tumors. Patientinnen mit einem diploiden Chromosomensatz und einem niedrigen S-Phase-Anteil haben eine 5-Jahresrezidivrate von 10 % verglichen mit 29 % bei Patientinnen mit diploidem Satz und hohem S-Phase-Anteil (Clark et al. 1989).

Thymidin-labelling-Index (TLI).

Hierbei wird zur Messung der DNA-Syntheseleistung eines Tumors die Inkorporation von tritiummarkiertem Thymidin in der zellulären DNA autoradiographisch gemessen. Es konnte eine prognostische Bedeutung sowohl für das Rezidiv wie für das Gesamtüberleben gezeigt werden.

Antikörper Ki 67 oder MIB 1

Der immunhistochemische Nachweis von proliferationsassoziierten Antigenen ist heute überall möglich. Alle Proliferationsmarker zeigen eine hohe Korrelation untereinander.

Tab. 18.7 Kurzfassung Lymphknoten (präoperativ/postoperativ)

N1	Beweglich axillär	pN1mic	Mikrometastasen > 0,2 mm, ≤ 2 mm
		pN1a	1–3 axillär
		pN1b	A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar[b]
N2a	Fixiert axillär	pN2a	4–9 axillär
N2b	A. mammaria interna, klinisch erkennbar	pN2b	A. mammaria interna, klinisch erkennbar, keine axillären Lymphknotenmetastasen
N3a	Infraklavikulär	pN3a	> 10 axillär oder infraklavikulär
N3b	Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar	pN3b	a) Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar oder
			b) > 3 axilläre und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar[b]
N3c	Supraklavikulär	pN3c	Supraklavikulär

[a] Als »klinisch erkennbar« werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden.
[b] Nachgewiesen durch Schildwächterlymphknotenuntersuchung.

Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorrezeptoren

Der epidermale Wachstumsfaktor EGF (»epidermal growth factor«) ist ein Polypeptid, das seine biologische Wirkung über einen eigenen, zellmembranständigen Rezeptor vermittelt.

Der Wachstumsfaktor besitzt eine strenge Homologie zu dem Produkt des Onkogens HER-2. Der EGF-Rezeptor scheint bisher bezüglich der Prognoseabschätzung ein schwacher Indikator zu sein. Ob er im Rahmen neuerer Therapieformen eine prädiktive Wertigkeit besitzt, bleibt abzuwarten.

Onkogene und Tumorsuppressorgene

Gene, die bei Überexpression oder Amplifikation Zellen in einen malignen Phänotyp überführen können, werden Onkogene genannt. Tumorsuppressorgene sind an reparativen Vorgängen innerhalb der zellulären DNA beteiligt. Eine maligne Transformation tritt erst durch einen funktionalen Ausfall ein.

HER-2/neu

HER-2/neu ist der bekannteste Vertreter beim Mammakarzinom, dessen Produkt eine große Homologie zum EGF-Rezeptor zeigt. In 20–30 % der Mammakarzinome findet sich das HER-2/neu-Onkogen. Dessen Überexpression geht mit einer erhöhten Aggressivität der Erkrankung sowie einer Herunterregelung des Hermonrezeptorstatus einher (Konecny et al. 2003). Nachdem bei Mammakarzinomen mit Überexpression von HER-2 ein Antikörper gegen HER-2 (Trastuzumab, Herceptin®) initial erfolgreich in der metastasierten Situation eingesetzt wurde (Cobleigh et al. 1998; Shak et al. 1998), besitzt dieser zwischenzeitlich auch einen festen Stellenwert in der adjuvanten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie (Smith et al. 2007).

p53

Der wichtigste Vertreter der Tumorsuppressorgene ist das p53. Es findet sich bei etwa 30–40 % aller Mammakarzinome und geht mit einer schlechten Prognose einher.

Proteasen

Voraussetzung für die Metastasierung ist die proteolytische Abspaltung von Tumorzellen vom Primärtumor. Hauptvertreter dieser matrixdegradierenden Proteasen sind der Urokinase-Plasminogen-Aktivator (UPA) sowie sein Inhibitor, der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1). Erhöhte Konzentrationen beider Proteolysefaktoren haben prognostische Bedeutung beim Mammakarzinom (Look et al. 2002). In einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie konnte die prognostische Validität dieser Faktoren für nodal-negative Patientinnen bestätigt werden (Harbeck et al. 2009), welche daher in unklaren Situationen bereits als entscheidende Faktoren bei der Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie verwandt werden. Da die Bestimmung allerdings anhand von Tumorfrischgewebe erfolgen muss, ist diese bisher noch nicht flächendeckend sicher möglich.

18.6 Diagnostik

Die initiale Verdachtsdiagnose wird häufig von der Patientin selbst aufgrund eines suspekten Palpationsbefundes gestellt.

Die weitere Abklärung eines suspekten Tastbefunds beinhaltet neben einer eingehenden körperlichen Untersuchung und einer bildgebenden Abklärung mittels Mammographie, Sonographie, MRT schließlich immer eine histologische Sicherung.

Die S3-Leitlinie empfiehlt zur Früherkennung eine jährliche klinische Brustuntersuchung, die Brust-Selbstuntersuchung sowie ab dem 50. Lebensjahr die Mammographie.

Tipp

Bei Risikopatientinnen sollte bereits in frühem Alter eine engmaschige Vorsorge einsetzen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann eine Hilfestellung bei Verdacht auf Multizentrizität geben sowie bei Patientinnen mit Verdacht auf Lokalrezidiv, bei denen Mammographie und Mammasonographie nicht aussagekräftig sind. Außerdem scheint die MRT gerade bei jungen Frauen mit dichtem Drüsengewebe eine deutlich höhere Sensitivität als andere bildgebende Verfahren zu besitzen. Dennoch sollte die MRT besonderen Indikationen vorbehalten bleiben, da gerade die Spezifität der Untersuchung im Vergleich zur konventionellen Röntgen-Mammographie teilweise deutlich reduziert ist (Kuhl 2007).

Jede suspekte Mammaläsion sollte mittels Biopsie bezüglich der Dignität geklärt werden. Bei nicht tastbaren Läsionen sollten stereotaktische oder ultraschallgeführte Biopsieverfahren eingesetzt werden. Bei unklarem oder suspektem Befund bzw. erhöhtem Risiko sollten neben der klinischen Untersuchung folgende nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Methoden zur Anwendung kommen (Sickles 2000):

Zusätzliche Untersuchungen bei unklarem Befund bzw. erhöhtem Risiko

- Mammographie (2 Ebenen)
- Mammasonographie
- Magnetresonanztomographie (in Zweifelsfällen)
- Pneumozystographie (Ausnahme)
- Galaktographie (bei Mamillensekretion)
- Feinnadelpunktion
- Stanzbiopsie

Weiterführende diagnostische Maßnahmen bei gesichertem Mammakarzinom

- Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen
- Abdomensonogramm
- Knochenszintigramm mit gezielter Röntgenkontrolle der mehrspeichernden Areale
- Labor: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Kalzium, alkalische Phosphate, Transaminasen, GGT, Kreatinin, Tumormarker (CEA, CA 15-3), Hormonrezeptor- und HER-2-Status, fakultativ Prognosefaktoren

Tipp

- Die Durchführung der Staging-Untersuchungen ist gemäß S3-Leitlinie im Stadium 0/IA nicht zwingend erforderlich.

18.6.1 Mammographie-Screening

In den letzten Jahren wurde in Deutschland ein flächendeckendes Screening-Programm eingeführt. Mit dem Ziel der Entdeckung von Mammakarzinomen in präinvasiven oder frühen Stadien im Sinne einer sekundären Prävention wendet sich dieses an Frauen im Alter von 50–69 Jahren. In 2-jährigen Abständen erfolgt dabei eine Röntgen-Mammographie. Aktuelle Auswertungen ergeben eine relative Reduktion der Mortalität von 16–25 % durch das Screening, auch wenn dies absolut gesehen lediglich einer Risikoreduktion von 0,1 % entspricht Hinzu kommt die zusätzliche Strahlenbelastung durch die regelmäßige Mammographie (ca. 4 mSv) und das damit verbundene potentielle Risiko einer strahlenbedingten Tumorinduktion. Auch wenn dies überwiegend als vernachlässigbar eingestuft wird bleibt das Screenig daher nicht unumstritten (Becker und Junkermann 2008). Da die Röntgen-Mammographie die bisher einzige Methode ist, deren Einsatz nachgewiesenermaßen zu einer Reduktion der Mortalität führt, bleibt der mögliche Stellenwert anderer Untersuchungsverfahren wie MRT und Sonographie im Rahmen des Screenings unklar.

18.6.2 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Der axilläre Lymphknotenstatus ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren beim Mammakarzinom. Allein zur Festlegung der weiteren Therapie ist daher eine verlässliche Beurteilung notwendig. Allerdings weisen 50 % aller operierten Mammakarzinome und sogar 70 % der T1-Tumoren einen negativen Nodalstatus auf. Eine axilläre Lymphknotendissektion (ALD) stellt bei diesen Patientenkollektiven also eine Übertherapie dar. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wurde daher als toxizitätsarme Alternative eingeführt und stellt heutzutage den Standard bei frühen, klinisch nodal negativen Mammakarzinomen dar.

Unter der Vorstellung eines geordneten Lymphabflusses aus der Brust über einen erstdrainierenden Wächterlymphknoten erfolgt die Darstellung entweder nach peritumoraler Farbstoffinjektion oder durch Applikation eines radioaktiven Tracers.

Die Sensitivität für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird zwischen 82 % und 100 % angegeben und ist bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle gleichwertig zur ALD (Veronesi et al. 2003; Sanghani et al. 2009). Gleichzeitig ergibt sich eine signifikante Reduktion des klinischen Toxizitätsrisikos (insbes. Lymphödem des Armes) auf wenige Prozent (Zavagno et al. 2008).

Ursachen für Versager sind Eigenschaften des Primärtumors (Multizentrizität, peritumorale vaskuläre Invasion) oder fehlende lymphatische Kapazität des erstdrainierenden Lymphknotens (Lipodystrophie, kompletter Tumorbefall) mit sekundärer Ausbildung von Umgehungskreisläufen. Auf eine axilläre Lymphadenektomie kann immer dann verzichtet werden, wenn die SLN-Biopsie tumorfrei ist, andernfalls sollte eine komplettierende ALD angestrebt werden.

18.7 Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Das Ziel einer brusterhaltenden Operation muss immer eine komplette Tumorresektion bei bestmöglichem kosmetischen Ergebnis sein.

Für die Wahl des geeigneten Operationsverfahrens spielt nicht nur die absolute Größe des Tumors eine Rolle, sondern auch das Verhältnis von Tumor- und Brustgröße. Falls ein brusterhaltendes Vorgehen möglich ist, können folgende Operationsverfahren unterschieden werden:

- »wide local excision« (Tumorektomie, Lumpektomie),
- Segmentresektion und
- Quadrantenresektionen.

Kontraindikationen für eine brusterhaltende Therapie:

- Multizentrisches Karzinom
- Makroskopischer Tumorrest
- Diffuser Mikrokalk
- Ausgedehnte Lymphangiosis
- Inflammatorisches Karzinom

Tipp

Voraussetzung für die Mammabestrahlung nach brusterhaltender Operation sollte eine eindeutige R0-Resektion, d. h. Tumorentfernung im Gesunden sein.

18.7.1 Nichtinvasive Karzinome

Die In-situ-Karzinome teilen sich in 2 Subklassen auf:

- das duktale Carcinoma in situ (DCIS, 90–95 % aller In-situ-Karzinome) und
- die lobuläre Neoplasie (LN) / das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS).

Diese beiden Untergruppen stellen sowohl morphologisch als auch im Hinblick auf Diagnostik, biologische Wertigkeit und therapeutische Konsequenzen 2 voneinander zu trennende Entitäten dar.

Duktales Carcinoma in situ

Die Standardtherapie des duktalen Carcinoma in situ (DCIS) war bis in die Mitte der 80er-Jahre die Mastektomie.

Hierdurch wurden Heilungsraten von etwa 98 % erzielt. Gleichzeitig setzte sich in der Therapie des kleinen Mammakarzinoms immer mehr ein brusterhaltendes Vorgehen durch. Hierdurch ergab sich therapeutisch eine paradoxe Situation, da nichtinvasive Karzinome aggressiver therapiert wurden als invasive Karzinome. Dementsprechend wurde die brusterhaltende Therapie auch in das Behandlungskonzept nichtinvasiver Mammakarzinome eingeführt. Im NSABP-B-17-Trial wurde der Wert einer adjuvanten Bestrahlung der Restbrust mit 50 Gy nach brusterhaltender Therapie bei komplett resezierten Patientinnen mit einem DCIS untersucht. Die aktualisierten 8-Jahresergebnisse zeigten, dass mit einer adjuvanten Bestrahlung (Dosis 50 Gy) sowohl die Rate an invasiven als auch an nichtinvasiven Inbrustrezidiven signifikant gesenkt werden konnte (Fisher et al. 1998). Dieser Effekt ließ sich in allen Subkollektiven nachweisen. Diese Ergebnisse konnten in einer großen Phase-III-Studie der EORTC - Trial 10853 (Julien et al. 2000) in Bezug auf die Rezidivrate invasiver Karzinome bestätigt werden. In der Nachfolgestudie, dem NSABP-B-24-Trial, wurde der Effekt einer zusätzlichen Gabe von Tamoxifen 20 mg pro Tag über 5 Jahre bei Patientinnen mit brusterhaltend operiertem DCIS und adjuvanter Bestrahlung mit 50 Gy überprüft (Fisher et al. 1999). Nach 5 Jahren zeigte sich im Tamoxifenarm eine signifikant niedrigere Rate an Brustkrebsereignissen als im Plazeboarm (8,2 % vs. 13,4 %). Eine Metaanalyse dieser Studien unter Einschluss Weiterer - UKCCR (Houghton et al. 2003), SWE-DCIS (Emdin et al. 2006) - erhärtete den Stellenwert der Radiatio, indem sie eine Halbierung der Rate sowohl an invasiven als auch an nichtinvasiven Karzinomen aufzeigen konnte, allerdings ohne Einflussnahme auf das Überleben (Viani et al. 2007).

Silverstein et al. (1996, 1999, 2003) erarbeiteten in einer retrospektiven Untersuchung pathohistologische Prognosekriterien, um die Therapieentscheidung beim DCIS zu unterstützen. Basierend auf dem Alter, der Tumorgröße, dem Resektionsrand und einer pathomorphologischen Klassifikation werden Punkte von 1–3 verteilt (Tab. 18.8). Anhand der Punktesumme (Van Nuys Prognostic Index, VNPI) sollen weitere Therapieentscheidungen abgeleitet werden können. In einer nachträglichen pathohistologischen Aufarbeitung der NSABP-B-17-Daten konnten diese Prognosekriterien jedoch nur partiell nachvollzogen werden (Fisher et al. 1999). Entsprechend sollten therapeutische Schlussfolgerungen aus dem VNPI mit Bedacht erfolgen. Der Versuch, im Rahmen einer prospektiven Studie auf eine adjuvante Bestrahlung in prognostisch günstigen Fällen zu verzichten, führte zu einer unerwartet hohen 5-Jahres-Rezidivrate von 12 %, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste (Wong et al. 2006). Aufgrund der Tatsache, dass bisher keine Subgruppen eindeutig indentifiziert werden konnten, die nicht von einer zusätzlichen Bestrahlung profitieren, lautet die aktuelle Empfehlung sowohl der S3-Leitlinienkommission als auch der DEGRO (Sautter-Bihl et a. 2007) eine adjuvante Bestrahlung der Brust generell durchzuführen. Eine alleinige Operation sollte aktuell nur in Einzelfällen durchgeführt werden.

Tab. 18.8 Modifizierter Van Nuys Prognostic Index. (Nach Silverstein et al. 2003)

Score (Punkte)	1	2	3
Tumorgröße (mm)	≤ 15	16–40	> 40
Distanz Resektionsrand (mm)	≥ 10	1–9	< 1
Pathologische Klassifikation	Non high-grade (G 1/2), ohne Nekrosen	Non high-grade (G 1/2), mit Nekrosen	High-grade (G3), mit Nekrosen
Alter	> 60	40–60	<40

Cave
Auch wenn das Ausmaß des Effektes der adjuvanten Radiatio beim DCIS von individuellen Faktoren abhängt, gibt es bisher keine Subgruppen bei denen generell auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden kann.

Der anzustrebende freie Resektionsrand ist beim DCIS seit langem Gegenstand der Diskussion. Insbesondere die niedriggradigen Karzinome weisen häufig ein multifokales Wachstum auf. Daher wird bisher ein relativ grosser Sicherheitssaum von 5–10 mm gefordert. Eine aktuelle Metaanalyse (Dunne et al. 2009) ergab jedoch, dass unter der Bedingung einer erfolgenden Bestrahlung Säume von 2 mm ausreichen dürften.

Lobuläre Neoplasie

Die lobuläre Neoplasie (LN) ist weder von ihrem biologischen Verhalten noch von den therapeutischen Konsequenzen her mit dem duktalen Carcinoma in situ vergleichbar (Untch et al. 2001).

Cave
Es ist weder klinisch noch mammographisch entdeckbar, weshalb seine Diagnose fast immer zufällig aufgrund einer aus anderen Gründen eingeleiteten Biopsie erfolgt.

Tab. 18.9 Ergebnisse von prospektiv-randomisierten Studien: Vergleich von Operation und Radiotherapie (BET) gegenüber Mastektomie (ME)

	Patientinnen (*n*)	Stadium	Lokoregionäre Rezidivrate (%)		Mortalität (%)		Nachbeobachtungszeit (Jahre)
			BET	ME	BET	ME	
Milan I	701	I	8,5	2,3	44,3	43,6	20
Inst. G. Roussy	179	I	13,6	16,5	27,3	36,3	15
NSABP-B06	1217	I–II	20,5	14,8	50,5	50,8	20
NCI	237	I–II	25,6	9,5	43,0	39,7	18,4
EORTC	868	I–II	17,0	10,7	46,4	39,3	10
DBCG	793	I–III	7,1	10,2	42,2	49,4	20

BET Brusterhaltende Therapie. *ME* Mastektomie.

Das Auftreten einer Brustkrebserkrankung in der biopsierten Mamma liegt bei 5–20 %, das Auftreten in der kontralateralen Mamma wird mit 10–25 % angegeben und liegt somit in einer ähnlichen Größenordnung wie in der biopsierten Brust.

Nur in etwa 25 % der Fälle wird hierbei ein lobulärer Subtyp eines Mammakarzinoms gefunden. Dementsprechend ist das Brustkrebsrisiko beidseitig erhöht und bei der Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms herrscht der duktale Subtyp vor. Daher wird die LN im Gegensatz zum DCIS derzeit nicht als Präkanzerose, sondern eher als Risikofaktor für die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms angesehen.

Cave
Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens und des oft beidseitigen und multizentrischen Auftretens mit den daraus resultierenden Schwierigkeiten bei der Zielvolumendefinition wird eine adjuvante Strahlentherapie der Restbrust nach chirurgischer Resektion der LN derzeit nicht empfohlen.

18

18.7.2 Invasive Karzinome

Die Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group führte Anfang der 90er-Jahre eine umfassende Metaanalyse aus mehreren prospektiv-randomisierten Studien durch, in denen eine brusterhaltende Operation mit Nachbestrahlung mit einer alleinigen Mastektomie verglichen wurde.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebensrate konnte nicht nachgewiesen werden Die lokale Rezidivrate lag für die Mastektomie bei 6,2 % und bei der brusterhaltenden Therapie bei 5,9 %. In eine Metaanalyse von Jatoi et al. wurden die aktualisierten Ergebnisse der 6 größten randomisierten Studien eingebracht, mit einem Beobachtungszeitraum von inzwischen teilweise über 20 Jahren (Tab. 18.9). Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben verzeichnet werden. Allerdings war die lokale Rezidivrate der brusterhaltend therapierten Tumoren in 4 der 6 Studien signifikant erhöht (Jatoi u. Proschan 2005) Dies dürfte allerdings wenig verwundern, da mit der Zeit auftretende Zweittumore, welche natürlich nur in der erhaltenen Brust entstehen können, häufig nicht von Lokalrezidiven zu trennen sind.

Die Konsensuskonferenz des NCI (USA) zur Behandlung des kleinen Mammakarzinoms (Stadien I und II) schlussfolgerte, dass im Hinblick auf das Gesamtüberleben eine brusterhaltende Therapie mit Axilladissektion einer modifiziert radikalen Mastektomie gleichwertig ist und somit in den meisten Fällen die Therapie der Wahl darstellt.

Bei brusterhaltender Operationstechnik ist die postoperative homogene Bestrahlung der Mamma Standard. In einer Metaanalyse der EBCTCG unter Einschluss von 78 randomisierten Studien mit 42000 behandelten Patientinnen konnte zum Einen eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate nach vollständiger Tumorentfernung durch die adjuvante Strahlentherapie aufgezeigt werden. Für die nodal-negativen Patientinnen ergab sich eine Reduktion der Lokalrezidivrate nach 10 Jahren von 29,2 % auf 10 %, für die nodal-positiven Patientinnen sogar von 46,5 % auf 13,1 %. Zum anderen konnte aber auch eine signifikante Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität um 5–7 % nachgewiesen werden. Dies gilt insbesondere für die Patientinnen, bei denen durch die adjuvante

Bestrahlung eine Reduktion des Rezidivrisikos von über 10 % erzielt wird. Dies stützt die Theorie einer möglichen sekundären Metastasierung aus lokoregionären Rezidiven, welche durch eine adjuvante Radiotherapie vermieden werden (Clarke et al. 2005). Einzelne vergleichende Studien sind in ◘ Tab. 18.10 aufgeführt.

Interessanterweise besteht der Effekt der Radiatio unabhängig von einer zusätzlich durchgeführten Chemotherapie oder antihormonellen Therapie (Nielsen et al. 2006; Sartor et al. 2005).

Wiederholt wurden Studien durchgeführt mit dem Ziel der Identifikation von Subgruppen, bei denen trotz brusterhaltender Operation auf die adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden kann. Bereits die NSABP-B-21-Studie konnte selbst bei prognostisch exzellenten Stadien den signifikanten Effekt der Bestrahlung auch zusätzlich zur antihormonellen Therapie aufzeigen. Aktuelle Studien wie die von Holli unter Einschluss von Patientinnen über 50 Jahre, mit hormonrezeptor-positiven Tumoren < 2 cm, nicht vorliegender Entdifferenzierung und weitem Resektionsrand von mind. 1 cm bestätigen diese Ergebnisse erneut (Holli et al. 2009). Der relative Nutzen der adjuvanten Radiatio steht also für alle Patientinnen außer Frage, auch wenn die absoluten Unterschiede bei prognostisch positiven Subgruppen geringer ausfallen.

◘ Tab. 18.10 Brusterhaltende Operation mit oder ohne Strahlentherapie. (Perez u. Brady 2008)

Autoren	Rezidivrate Operation allein (%)	Rezidivrate Operation und Strahlentherapie (%)
Clark et al. 1996	25,7	5,5
Fisher et al. 2002	40,9	12,4
Fisher et al. 2002	16,5	2,8
Liljegren et al. 1994	24	8,5
Veronesi et al. 2001	23,5	5,8
Winzer et al. 2004	27,8	3,2

Tumorbett-Boost

Da 70 % der intramammären Rezidive im Tumorbett auftreten, ist eine Dosisaufsättigung dieser Region zwischen 10 und 16 Gy notwendig. Die Lyoner Studie (Romestaing et al. 1997) und die EORTC-Studie 22881-10882 belegen den Nutzen der Boostbestrahlung im Hinblick auf die Senkung der Lokalrezidivrate. Bartelink et al. veröffentlichten 2007 die 10-Jahres-Ergebnisse der EORTC-Studie von Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I und II im Zustand nach Lumpektomie, Axillendissektion und R0-Situation (Bartelink et al. 2007) In Gruppe A erhielten 2657 Patientinnen ausschließlich eine homogene Mammabestrahlung mit 50 Gy. In Gruppe B (2661 Patientinnen) erfolgte zusätzlich eine Dosisaufsättigung im Tumorbett mit 16 Gy. Nachdem in einer früheren Analyse eine signifikante Reduktion der Rezidivraten nur für die jüngeren Patientinnen gezeigt werden konnte, war diese nun in allen Altersgruppen zu verzeichnen (◘ Abb. 18.1). Die 10-Jahreslokalrezidivrate betrug in Gruppe A 10,2 %, in Gruppe B 6,2 %. Der größte Benefit der Boostbestrahlung fand sich aber weiterhin bei den Patientinnen unter 40 Jahren mit 10-Jahreslokalrezidivraten von 23,9 % versus 13,5 %. Aus diesem Grund wird aktuell auch von der S3-Leitlinie die Boostbestrahlung generell empfohlen, lediglich bei Patientinnen über 60 Jahren ohne Aufweisen zusätzlicher Risikofaktoren scheint der Nutzen sehr begrenzt zu sein. Es ist zu beachten, dass eine Boostbestrahlung nicht unbedingt eine knappe oder inkomplette Tumorresektion ausgleichen kann. Eine weitere Auswertung der EORTC-Studie 22881-10882 zeigte zwar in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss des Resektionsstatus auf die lokale Kontrolle, im Gegensatz zur Patientengruppe mit ausreichendem Sicherheitssaum (> 2 mm) verlor die Boostbestrahlung in der Gruppe mit knappen oder positiven Rändern jedoch ihre Signifikanz (Jones et al. 2009). Auch eine Erhöhung der Boostdosis von 10 Gy auf 26 Gy konnte bei R1-resezierten Tumoren die lokale Kontrolle nicht signifikant verbessern, bei im Vergleich zu komplett resezierten Tumoren insgesamt fast doppelt so hohen Rezidivraten (Poortmanns et al. 2009).

Ausgeprägte Fibrosen scheinen durch die Boostbestrahlung mit 16 Gy etwas häufiger aufzutreten (4,4 % vs. 1,6 %), eine deutliche Erhöhung des Risikos wurde aber insbesondere bei der hohen Boostdosis von 26 Gy gesehen (13 %).

Hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit und des metastasenfreien Überlebens ergab sich bisher kein Unterschied.

Allgemein kann die Empfehlung zur Boostbestrahlung wie folgt ergehen: Sofern keine Möglichkeit zur intraoperativen Boostbestrahlung besteht sollte bei oberflächlichen bzw. peripher gelegenen Tumoren eine perkutane Boostbestrahlung mit Elektronen bevorzugt werden. Eine interstitielle Boosttechnik mittels CLDR-, HDR- oder PDR-Afterloading sollte primär bei tiefer gelegenen Tumoren oder voluminösen Mammae angewandt werden (Hammer 2002).

Homogene Bestrahlung der Mamma ohne Boost

Bayerl et al. (2000) berichten in einer retrospektiven Multizenterstudie von 270 Patientinnen mit lokal begrenzten

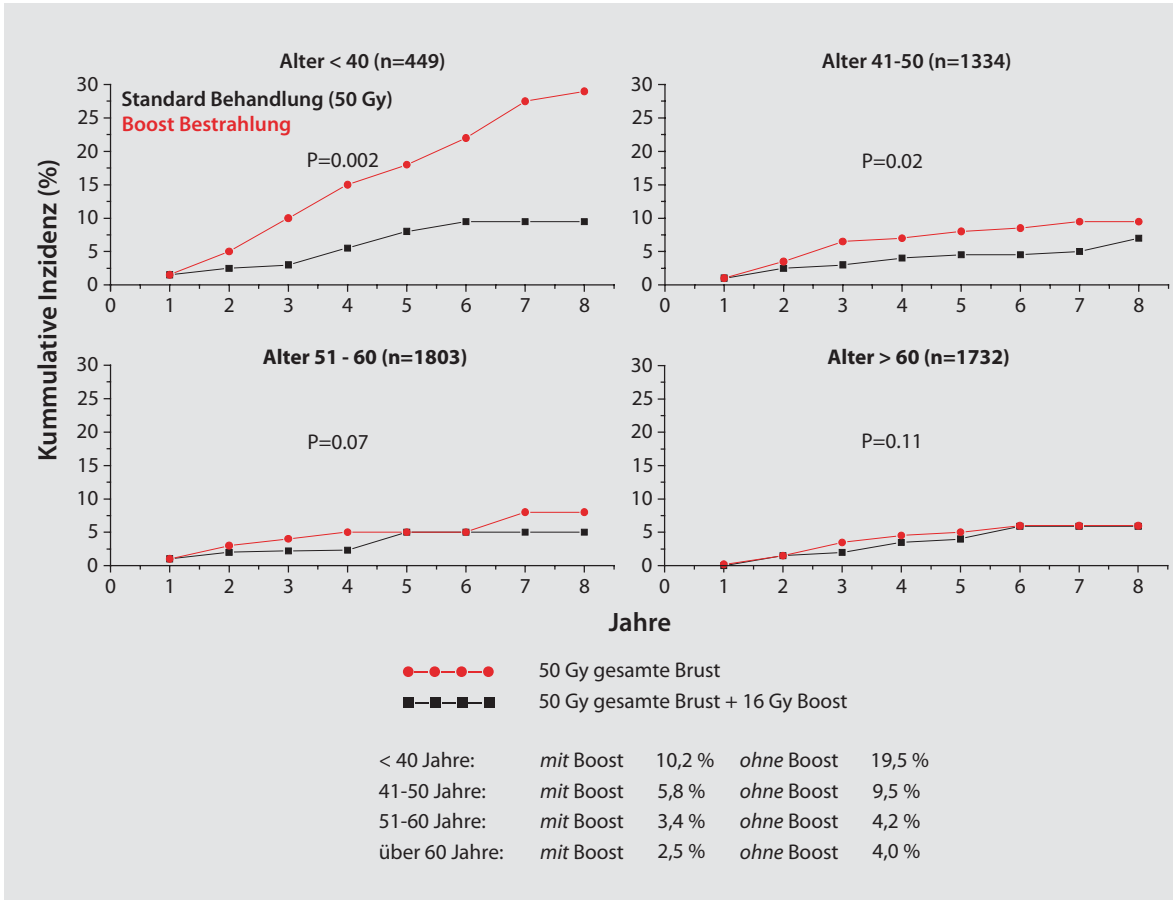


Abb. 18.1 Lokalrezidivrate bei brusterhaltender Operation mit Gesamtdosis 50 Gy gegen 50 Gy plus 16 Gy Boost nach Altersgruppen (A: < = 40 Jahre, B: 41–50 Jahre, C: 51–60 Jahre, D: > 60 Jahre). (Bartelink et al. 2007)

Tab. 18.11 Homogene Bestrahlung der Brust mit 56 Gy ohne Boost

	(%)
Lokalrezidivrate (23–78 Monate)	4,5
Lokale Rezidivfreiheit nach 5 Jahren	96,8
Lokale Rezidivfreiheit nach 10 Jahren	89
Kosmetisches Ergebnis sehr gut bis gut	77

Mammakarzinomen, die eine homogene Nachbestrahlung mit 56 Gy ohne Boost erhielten (Tab. 18.11).

Von den Patientinnen entwickelten 4,5 % zwischen 23 und 78 Monaten nach Therapieende ein Lokalrezidiv. Die Rate lokaler Rezidivfreiheit betrug nach 5 Jahren 96,8 % und nach 10 Jahren 89 %. Die Fernmetastasierung lag bei 15,6 %. Nebenwirkungen waren von geringer Ausprägung. Das kosmetische Ergebnis wurde mit 73 % bis 81 % als gut bis sehr gut beurteilt (Petrova-Schumann u. Lukas 2002).

Eine adjuvante Chemotherapie und eine subkutane Rekonstruktion des Brustgewebes (Verschiebeplastik) hatten keinen Einfluss auf die Kosmetik.

Teilbrustbestrahlung

Es besteht heutzutage allgemeiner Konsens über die Notwendigkeit einer adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Operation. Inwiefern diese jedoch zwingendermaßen in Form der bisher üblichen Ganzbrustbestrahlung (»whole breast radiotherapy«, WBRT) zu erfolgen hat, ist aktuell eine der meist diskutierten Fragestellungen. Aus pathologischen Serien ist bekannt, dass selbst in einem Abstand von mehr als 2 cm vom Primärtumor in über 50 % der Fälle noch Tumorzellen lokalisert sind (Holland et al. 1985). Dies ist bisher das Hauptargument die Bestrahlung als WBRT durchzuführen. Klinisch treten die meisten Lokalrezidive, insbesondere bei den prognostisch guten Subgruppen, in der Mehrzahl der Fälle jedoch in unmittelbarer Nähe zum ehemaligen Tumorbett auf. Daher stellt sich die Frage inwiefern bei diesen Patientinnen

die WBRT evtl. eine Übertherapie darstellt und eine alleinige Teilbrustbestrahlung nicht äquieffektiv sein könnte. Ein besonderer Vorteil ergibt sich zusätzlich durch die bei kleinen Bestrahlungsvolumina mögliche Akzelerierung mit deutlicher Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit. Im besten Falle kann diese Form der Therapie in einer einzelnen Fraktion bereits intraoperativ erfolgen. In den letzten Jahren wurden daher diesbezüglich mehrere prospektiv randomisierte Studien initiiert, welche die konventionelle WBRT mit einer akzelerierten Teilbrustbestrahlung vergleichen. Technisch kommen hierbei Verfahren, wie sie üblicherweise auch bei der Boostbestrahlung verwandt werden, zum Einsatz. Bespielhaft seien hier die TARGIT-Studie (50 kV Photonen, intraoperativ) und die ELIOT-Studie (Elektronen, intraoperativ) genannt. Die ersten Daten aus einer solchen Phase-III Studie wurden 2007 von Polgar et al veröffentlicht. Bei den 258 behandelten Patientinnen (unifokaler T1-Tumor, weitem Resektionsrand, negativem Nodalstatus bzw. pN1mic, G1–2) war die Lokalrezidivrate nach einem medianen Verlauf von über 5 Jahren in beiden Armen vergleichbar (4,7 % vs. 3,4 %), die Kosmetik war im Teilbrust-Arm sogar besser. Diese Ergebnisse finden Bestätigung in den 4-Jahresdaten der deutlichen größeren TARGIT-Studie (2232 randomisierte Patientinnen) (Vaidya et al. 2010) mit sehr geringen lokalen Rezidivraten von ca. 1 % in beiden Armen. Für bestimmte Patientenkollektive scheint die Teilbrustbestrahlung also durchaus eine probate Alternative zur herkömmlichen WBRT zu sein. Es bleibt jedoch die langfristige Entwicklung der Ergebnisse abzuwarten, bis dahin sollte diese Therapieform weiterhin nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Hypofraktionierte Bestrahlung

In konventioneller Fraktionierung von 1,8-2 Gy beträgt die Gesamtbehandlungszeit der Bestrahlung ca. 5–7 Wochen. Durch Erhöhung der Einzeldosis lässt sich die Bestrahlung bei gleichbleibender biologischer Effektivität theoretisch deutlich verkürzen. Bisher wurden höhere Einzeldosen in der Brust aufgrund des Risikos verstärkter Spätnebenwirkungen und somit schlechter kosmetischer Ergebnisse vermieden. Mittlerweile sind allerdings Daten aus mehreren randomisierten Studien publiziert worden. Die meisten Patienten wurden in den britischen START-A und START-B Protokollen behandelt (Bentzen et al. 2008), insgesamt wurden in beide Studien mehr als 4400 Patientinnen eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte zwischen einer konventionellen und einer hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung (START-A: 25 × 2 Gy–50 Gy vs. 13 × 3,2 Gy–41,6 Gy vs. 13 × 3 Gy–39 Gy, START-B: 25 × 2 Gy–50 Gy vs. 15 × 2,7 Gy–40 Gy). Nach Verlaufsbeobachtungen von über 5 Jahren waren die Ergebnisse sowohl bezüglich der erfassten Rezidivraten (2-5 %) als auch der Toxizität vergleichbar ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes. Ähnliches zeigen auch die 10-Jahresergebnisse der kanadischen Studie von Whelan et al.(2010) in der im experimentellen Arm eine Gesamtdosis von 42,5 Gy in 16 Fraktionen appliziert worden war. Allerdings fand sich in einer Subgruppenanalyse ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko bei den höhergradigen Tumoren nach hypofraktionierter Bestrahlung (16 % vs. 5 %). Kritisch anzumerken ist außerdem, dass in allen Studien die Patientinnen im Standardarm nicht regelmäßig eine Boostbestrahlung erhielten. Da insbesondere frühe Stadien des Mammakarzinomes eingeschlossen wurden und bisher noch keine Verlaufsbeurteilungen über mehr als 10 Jahre erfolgt sind, sollte dieses Behandlungsschema im Moment nicht allgemein als gleichwertiger alternativer Standard angesehen werden. Bei älteren Patienten mit Niedrigrisikoerkrankung kann ein solches Konzept aber durchaus auch heute bereits eine Alternative darstellen.

18.8 Adjuvante Strahlentherapie nach modifiziert radikaler Mastektomie

18.8.1 Operationsverfahren

Als operatives Standardverfahren wird aktuell eine modifiziert radikale Mastektomie (MRM) durchgeführt.

Diese Operationstechnik beinhaltet eine komplette Entfernung der Brustdrüse unter Mitnahme der Faszie des M. pectoralis major und eine En-bloc-Lymphadenektomie der Axilla im Level I (lateral des M. pectoralis minor) und II (interpectoral). Das resezierte axilläre Fettgewebe sollte mindestens 10 Lymphknoten enthalten. Der Level III (Apex axillae, medial des M. pectoralis minor) wird nur bei pathologischem Tastbefund ausgeräumt, um die Gefahr eines postoperativen Lymphödems zu vermindern. Die beiden klassischen Operationstechniken nach Patey und Auchincloss/Madden unterscheiden sich nur dadurch, dass der M. pectoralis minor bei der Operationstechnik nach Patey entfernt wird, während Auchincloss/Madden diesen Muskel erhalten. In palliativen Situationen wird häufig eine einfache Mastektomie durchgeführt. Die früher übliche radikale Mastektomie nach Halstet, Rotter und Heidenhain ist aufgrund ungünstiger Kosmetik und erhöhter Morbidität bei fehlender positiver Beeinflussung des Gesamtüberlebens verlassen worden (Fisher et al. 2002).

18.8.2 Studienergebnisse

Die Rolle einer adjuvanten Radiotherapie nach Mastektomie wurde in einer großen Vielzahl klinischer Studien untersucht.

Tab. 18.12 Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben mit und ohne Bestrahlung in Abhängigkeit vom Nodalstatus

	1-3 befallene axilläre LK				> 3 befallene axilläre LK			
	Lokoregionäre Rezidivrate (%)		OS (%)		Lokoregionäre Rezidivrate (%)		OS (%)	
	M	M + RT	M	M + RT	M	M + RT	M	M + RT
DBCG 82b+c (Overgaard 2007)	27	4	48	57	51	10	12	27
British Columbia Trial (Ragaz 2005)	21	9	50	57	41	16	17	31

M Mastektonie, RT adjuvante Bestrahlung, OS Gesamtüberleben

Für die Analyse und Interpretation dieser Studien ist es wichtig zu unterscheiden, ob eine alleinige Radiotherapie oder eine Radiotherapie in Kombination mit einer sequentiellen systemischen Therapie (Chemotherapie, antihormonelle Therapie) appliziert wurde. In der Mehrzahl der Studien, die zwischen den 50er- bis 70er-Jahren initiiert wurden, beinhaltete das Studienkonzept vornehmlich eine alleinige adjuvante Radiotherapie. Diese Studien belegten eine effektive Senkung der lokoregionären Rezidivrate; jedoch konnte kein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (Cuzick et al. 1994).

Im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes wurde in neueren prospektiv-randomisierten Studien in »High-risk-Situationen« (Stadium II/III) oder bei nodalpositiven Patientinnen eine adjuvante Radiotherapie mit einer sequentiellen systemischen Therapie kombiniert. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine lokoregionäre Bestrahlung nach modifiziert radikaler Mastektomie nicht nur die lokoregionäre Kontrollrate, sondern auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert (Ragaz et al. 2005; Nielsen et al. 2006). Die Metaanalyse der EBCTCG konnte zeigen, dass dieser Vorteil bei allen Patienten, ausgenommen denen mit nodal-negativer Erkrankung und kleinen Tumoren, zu sehen ist (Clarke et al. 2005). Am ausgeprägtesten war die Senkung der lokalen Rezidivraten nach 15 Jahren bei Vorliegen von mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten (von 40,6 % auf 12,9 %), aber auch die Subgruppe mit 1–3 befallenen axillären Lymphknoten konnte von einer zusätzlichen Bestrahlung profitieren, hier betrugen die Rezidivraten 24,3 % ohne Bestrahlung versus 5,3 % mit Bestrahlung. Auch die Subgruppenanalysen der dänischen DBCG 82 b+c sowie des British Columbia Trial unter gesonderter Betrachtung der Patienten mit 1–3 befallenen Lymphknoten bestätigten den signifikanten Effekt der Bestrahlung sowohl auf die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe(Overgaard et al. 2007; Ragaz et al. 2005) (Tab. 18.12). Prospektiv wird der Einsatz der alleinigen Thoraxwandbestrahlung bei pN1a aktuell auch in der SUPREMO-Studie untersucht.

Bei den nodal-negativen Patientinnen wurde allerdings in der Metaanalyse der EBCTCG sogar ein signifikant negativer Effekt der Bestrahlung auf das Gesamtüberleben nachgewiesen (Steigerung der Mortalität nach 15 Jahren um 3,6 %). Daher sollte in dieser Konstellation die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung streng bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren gestellt werden. Zählte zu diesen bisher insbesondere eine Tumorgröße von über 5 cm (T3), wird dieser Risikofaktor zwischenzeitlich in Frage gestellt. Mehrere retrospektive Untersuchungen bestehender Patientenkollektive fanden bei isoliert vorliegendem T3-Status keinen signifikanten Effekt der Bestrahlung (Floyd et al. 2009). Vielmehr scheinen andere Faktoren das Rezidivrisiko zu erhöhen. Eine Metaanalyse von Rowell konnte als prädiktive Faktoren neben einer Tumorgröße über 3 cm insbesondere das Vorliegen eine lymphovaskulären Invasion (LVI), ein hohes Grading (G3), knappe Resektionsränder und ein Alter unter 50 Jahren identifizieren. Bei Vorliegen von 2 oder mehr dieser Risikofaktoren lag das Rezidivrisiko bei über 15 %. Die Bestrahlung konnte dagegen das lokoregionäre Rezidivrisiko um 83 % und das Gesamtüberleben um 16 % senken (Rowell 2009). Die Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung der Thoraxwand sollte in dieser Situation also durchaus erwogen werden.

18.8.3 Indikation zur adjuvanten Bestrahlung nach MRM

Prinzipiell sollte allen Patientinnen, die aufgrund der klinischen und pathohistologischen Befundkonstellation ein erhöhtes lokoregionäres Rezidivrisiko aufweisen, eine adjuvante Radiotherapie empfohlen werden.

Basierend auf den Einschlusskriterien der oben genannten Studien können relativ klare Therapieempfehlungen für nodalpositive Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren ausgesprochen werden. Bei nodalnegativen Patientinnen oder bei Risikokonstellationen, die in den vorliegenden Studien nicht untersucht wurden oder nur selten auftraten, ist die Datenlage noch nicht fundiert und daher die Interpretation schwieriger. So ist es zu verstehen, dass derzeit voneinander abweichende Empfehlungen zur adjuvanten Bestrahlung nach modifiziert radikaler Mastektomie gegeben werden.

Tipp

Nach einer einfachen Mastektomie sollte, sofern es im onkologischen Gesamtkonzept sinnvoll erscheint, eine adjuvante Bestrahlung empfohlen werden.

Die S3-Leitlinie der DKG sowie die Degro –Leitlinie (Sautter-Bihl et al. 2008) sehen aktuell folgende Indikationen zur Postmastektomiebestrahlung:

Sichere Indikationen

- T3- und T4-Karzinom
- R1- oder R2-Resektion
- Mehr als 3 befallene Achsellymphknoten
- Gemäß DEGRO-Leitline besteht auch die Indikation bei 1-3 axillären Lymphknoten

Die unklare Situation bei pT3 pN0 hat bisher noch keinen Eingang in die Leitlinie gefunden. Allerdings hat die AGO-Leitlinie die bisher eindeutige Empfehlung zur Postmastektomiebestrahlung in diesem Stadium zurückgenommen.

Mögliche Indikationen

- Lymphangiosis, Hämangiosis
- Malignitätsgrad G3
- Alter < 40 Jahre bzw. prämenopausal
- T2-Tumor > 3 cm
- Knapper Resektionsrand < 1 mm
- Infiltration der Pektoralisfaszie

Liegen mehrere dieser Risikofaktoren vor, ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko zu rechnen, und die Bestrahlung kann indiziert werden.

Liegen kleinvolumige Risikoareale vor, kann die Indikation für einen Boost bestehen, z. B. bei fraglich tumorfreien Resektionsrändern, R1-Resektion, bei lokalisierbarer Infiltration der Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur oder Thoraxwand. Das Problem liegt in erster Linie in der postoperativen Lokalisierbarkeit dieser Risikoareale, besonders bei gleichzeitig erfolgter Rekonstruktion bzw. beim Wiederaufbau der abladierten Mamma.

18.8.4 Bestrahlung und Brustrekonstruktion

Bezüglich einer Rekonstruktion mit «rectus abdominis flap«(TRAM-Flap) empfehlen Tran et al. (2001) nach Mastektomie bei fortgeschrittenem Stadium zunächst die Bestrahlung der Thoraxwand und im Anschluss daran die Rekonstruktion. Während die akuten Nebenwirkungen (Thrombose, Flap-Nekrose, Flap-Verlust oder Wundheilungsstörung) in beiden Therapiearmen gleich sind, zeigt sich bezüglich der Spätreaktionen (Flap-Kontraktur, Fettnekrose, Volumenverlust) ein signifikanter Unterschied. Wenn die TRAM-Flap-Rekonstruktion vor der Strahlentherapie erfolgte, lag die Komplikationsrate bei 87,5 %. Dagegen zeigten sich bei Rekonstruktionen nach Strahlentherapie nur 8,5 % Spätkomplikationen. Auch nach Einlage von Gewebeexpandern oder Implantaten vor Bestrahlung werden in der Folge gehäuft Kapselfibrosen beschrieben (Tallet et al. 2003). Daher sollte bei Wunsch nach Brustaufbau dieser sekundär nach Bestrahlung erfolgen.

18.9 Adjuvante Bestrahlung der Lymphabflusswege

Allgemein besteht eine Indikation Bestrahlung der Lymphabflusswege bei nodal-positiven Patienten. Basis sollte in der Regel eine komplette Axilladissektion mit mindestens 10 entfernten Lymphknoten sein.

Im Gegensatz zur Bestrahlung der Brust oder der Thoraxwand existieren bezüglich der Bestrahlung des Lymphabflusses bisher keine prospektiv randomisierten Studien. Empfehlungen basieren hauptsächlich auf retrospektiven Auswertungen von Studien zur Strahlentherapie nach Mastektomie (Overgaard et al. 2007; Ragaz et al. 2005; Clarke et al.2005). Interessanterweise wurden in den Studien, die nach Mastektomie einen Überlebensvorteil zeigten, die regionären Lymphabflusswege mitbestrahlt. Auch in den Subgruppenanalysen mit 1–3 befallenen Lymphknoten (▶ Kap. 18.8.2) waren die regionären Lymphabflusswege in der Regel Teil des Zielvolumens. Inwiefern der Überlebensvorteil aber durch die lymphatische Bestrahlung bedingt war bleibt letztendlich unklar.

18.9.1 Indikation zur Bestrahlung der supraklavikulären Lymphknoten

Es besteht allgemeiner Konsens, dass das Befallsrisiko der supraklavikulären Lymphknoten vom Ausmaß des axillären Befalls abhängt. Ab 4 befallenen Lymphknoten in der Axilla dürfte das Risiko bei 15 % und höher liegen (Strom et al. 2005). Aber auch bei weniger als 4 befalle-

nen Lymphknoten besteht teilweise ein nicht zu vernachlässigendes Rezidivrisiko. Truong et al. konnten in einer retrospektiven Auswertung von 5688 Patientinnen als Risikofaktoren Alter < 50 Jahre, hohes Grading (G3) sowie Hormonrezeptornegativität identifizieren. Bei diesen Patientinnen konnte durch eine zusätzliche nodale Bestrahlung das lokoregionäre Rezidivrisiko signifikant gesenkt werden (Truong et al. 2009)

Gemäß der S3-Leitlinie besteht die Indikation zur Bestrahlung der Supraklavikularregion bei folgenden Voraussetzungen:

- Befall von mehr als 3 axillären Lymphknoten
- Befall von Level III der Axilla
- Indikation zur Bestrahlung der Axilla

Die Leitlinie der DEGRO (Sautter_Bihl et al. 2008) empfiehlt zusätzlich eine individuelle Indikationsstellung bei 1-3 befallenen axillären Lymphknoten.

18.9.2 Indikationen zur Bestrahlung der axillären Lymphknoten

Axillarezidive sind nach adäquat durchgeführter Axilladissektion selten. Die EORTC untersucht zurzeit in einer randomisierten Studie - AMAROS / EORTC 10981-22023 (Straver et al. 2010) - bei positivem Sentinellymphknoten den Stellenwert einer axillären Bestrahlung alternativ zu einer komplettierenden Axilladissektion. Dass bereits ab einem mikroskopischen Lymphknotenbefall des Wächterlymphknotens (pN1mic) nicht auf eine weitere Lokaltherapie der Axilla (Dissektion oder Bestrahlung) verzichtet werden kann, legen retrospektive Daten von 2592 behandelten Patientinnen nahe. Wurde auf die weitere Behandlung verzichtet, lag das Rezidivrisiko in der Axilla bei 6,2 % mit komplettierender OP oder Bestrahlung signifikant niedriger bei 1,2 %. Der ledigliche Nachweis isolierter Tumorzellen im Wächterlymphknoten (pN0(i+)) war allerdings auch ohne weiterführende Therapie mit einem niedrigen axillären Rezidivrisiko verbunden (Tjan-Heijnen et al. 2009).

Daher besteht die Indikation zur Axillabestrahlung nur bei folgenden Voraussetzungen (S-3 Leitline):

- Resttumor in der Axilla
- Eindeutigem klinischem Befall oder positivem Sentinellymphknotenstatus und nicht erfolgter oder inkompletter Axilladissektion

18.9.3 Indikationen zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten

Die Empfehlungen zur Bestrahlung der parasternalen Lymphabflusswege gehen stark auseinander. Eine histologische Sicherung aus dieser Region ist extrem selten. Es konnte anhand von Studien nachgewiesen werden, dass die Mammaria-interna-Metastasierung mit Alter, Tumorgröße und axillärer Metastasierung, nicht jedoch mit der Lokalisation des Primärtumors korreliert. Retrospektive Analysen von Fowble et al. (2000) und Recht et al. (1999) bei Mammakarzinompatientinnen, die auch systemisch therapiert wurden, ergaben bei extrem niedrigem Risiko eines Mammaria-interna-Rezidivs keinen sicheren Vorteil für die Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten, auch nicht bei medialem oder zentralem Tumorsitz.

Ergebnisse randomisierter Studien zum Stellenwert der Strahlentherapie der parasternalen Lymphknoten liegen noch nicht vor. In der bis 2003 rekrutierenden EORTC 22922/10925 Studie wurden 4004 Patientinnen mit zentralem/medialem Tumorsitz und/oder positiven axillären Lymphknoten zwischen einer Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege (parasternal und supraklavikulär) oder keiner Bestrahlung dieser Region randomisiert. Die Bestrahlung der Primärtumorregion (Mamma, Thoraxwand) erfolgte gemäß Standard. Während die Ergebnisse zum Effekt noch ausstehen, wurde bereits über eine signifikante Zunahme der Lungentoxizität durch die zusätzliche Bestrahlung berichtet (4,3 % vs. 1,3 %) (Matzinger et al. 2010).

Sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der Empfehlung der DEGRO wird die routinemäßige Bestrahlung der Parasternalregion daher generell nicht mehr empfohlen, allerdings mit dem Hinweis auf eine mögliche individuelle Indikationsstellung insbesondere bei Vorliegen von Indikationen zur Bestrahlung der supra-/infraclavikulären Lymphabflusswege oder großen, zentral oder medial gelegenen Primärtumoren. Einzige feste Indikation ist der nachgewiesene Befall der parasternalen Lymphknoten.

Einen Überblick über Zielvolumina nach brusterhaltender Operation und Axillendissektion gibt ◘ Tab. 18.13.

18.10 Durchführung der Radiotherapie

Tipp

Die Bestrahlung sollte möglichst 4–6 Wochen nach Operation bzw. 3–4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie beginnen.

Ein verzögerter Beginn ist mit einer Erhöhung der Rezidivrate verbunden (Gold et al. 2008). Es existieren jedoch auch Daten nach denen eine Erhöhung der Rezidivrate erst nach 20 Wochen eintritt. Dies bedeutet jedoch nicht, dass nach diesem Zeitraum eine adjuvante Bestrahlung nicht mehr wirksam sei, liegen die Raten an Tumorrezidi-

Tab. 18.13 Zielvolumina nach brusterhaltender Operation und Axilladissektion. (Grundlage: 7. Aufl. TNM-System)

	Brust bzw. Brustwand	Supra- bzw. infraklavikulärer Lymphabfluss	Parasternaler Lymphabfluss
N0	+	–	-
N1mic/a/c	+	(+)	(+)
N2a/3a/3c	+	+	(+)
N1b/2b	+	(+)	+
N3b	+	+	+

ven doch immer noch niedriger als ohne jegliche adjuvante Bestrahlung (Olivotto et al. 2009).

Bezüglich der Sequenz von Chemotherapie und Strahlentherapie scheint es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben, Rezidivrisiko oder das Metastasierungsrisiko zu geben. Gemäß S3-Leitlinie sollte die Entscheidung vom vorherrschenden Risikoprofil abhängig gemacht werden, in der Regel erfolgt die Radiatio im Anschluss an die Chemotherapie. Die simultane Radiochemotherapie ist prinzipiell zwar möglich, geht aber mit doch deutlich erhöhter Toxizität einher, weshalb die Kombinationstherapie, gerade aufgrund der heutzutage häufig verwandten Anthrazykline bzw. Taxane, eher die Ausnahme sein sollte (Toledano et al. 2006).

Die simultane antihormonelle Therapie mit Tamoxifen stellt jedoch in der Regel kein Problem dar, auch wenn einzelne Arbeiten erhöhte pulmonale Fibroseraten für möglich halten (Hoeller et al. 2007). Auch die simultane Gabe von Trastuzumab scheint vertretbar zu sein, hierbei sollte allerdings aufgrund der Kardiotoxizität der Substanz auf eine besondere Herzschonung geachtet werden.

18.10.1 Bestrahlung der Mamma

Zielvolumen

Das Zielvolumen der Mamma und der Thoraxwand umfasst die gesamte Brustdrüse mit einem Sicherheitssaum von 2 cm zu allen Seiten. Der Lungensaum sollte 2 cm nicht überschreiten. Ziel einer optimalen Bestrahlungsplanung sollte sein:

- dass die Strahlenbelastung der Lunge und des Mediastinums minimiert wird,
- dass Feldanschlüsse zu benachbarten Feldern exakt sind und
- dass bei täglichen Bestrahlungen eine einfache und zuverlässig reproduzierbare Lagerung der Patientin gewährleistet ist.



Abb. 18.2 Patientenlagerung zur Mammabestrahlung

Kraniale Feldgrenze Zweiter Interkostalraum (sie sollte stets so festgelegt werden, dass jederzeit ein Supraklavikularfeld angeschlossen werden kann).

Kaudale Feldgrenze Mammaumschlagfalte mit 1 cm Sicherheitssaum.

Mediale Feldgrenze Ipsilaterale Sternumgrenze.

Laterale Feldgrenze Mittlere bzw. hintere Axillarlinie. Inwieweit die Drainageausführungsgänge im Bestrahlungsvolumen enthalten sein müssen, wird kontrovers diskutiert.

Bestrahlungstechnik und Dosierung Nach brusterhaltender Operation erfolgt eine homogene Bestrahlung des Zielvolumens mit 5-mal 1,8–2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50–50,4 Gy.

Die Patientin liegt in Rückenlage. Der Arm ist um 90° abduziert und im Ellenbogengelenk nach ventral abgewinkelt. Zur Stabilisierung ist die Hand an einem am Tisch befestigten Stab fixiert. Der Kopf ist leicht zur Gegenseite gedreht (Abb. 18.2).

Individuell unterschiedlich kann ein Schaumstoffkeil unter den Rücken gelegt werden, damit das Sternum parallel zur Tischoberfläche verläuft. Hier sind klinikinterne Lagerungshilfen bei der Planung zu berücksichtigen. Auch die Armhalterung kann variieren.

Auf die Haut aufgetragene Laserlinien bzw. Laserpunkte garantieren eine tägliche Lagereproduktion. Die Grundplanung erfolgt am Therapiesimulator mittels Bleidrahtmarkierung der medialen und lateralen Feldbegrenzung. Durch Gantrywinkeldrehung unter Durchleuchtung werden die beiden Bleidrahtmarkierungen zur Deckung gebracht. Somit wird der optimale Einstellwinkel festgelegt (Abb. 18.3, Abb. 18.4).



Abb. 18.3 Mediale und laterale Bleidrahtmarkierung zur Festlegung des Gantrywinkels

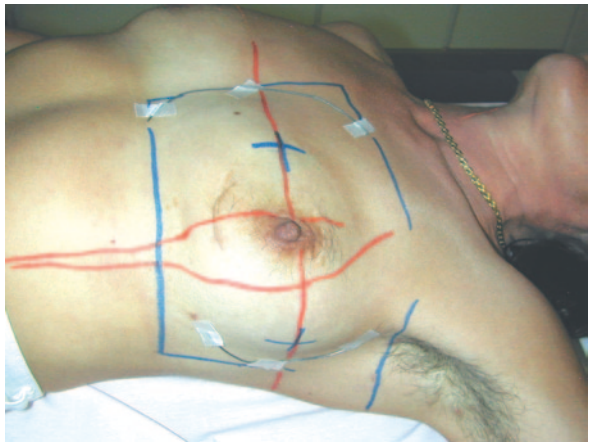


Abb. 18.4 Auf der Haut markiertes Bestrahlungsfeld mit roten Laserlinien zur Lagerungsreproduktion

Tipp

Eine CT-gesteuerte Bestrahlungsplanung ist wünschenswert, entweder als primäre Planung am CT oder mittels CT-Option am Simulator.

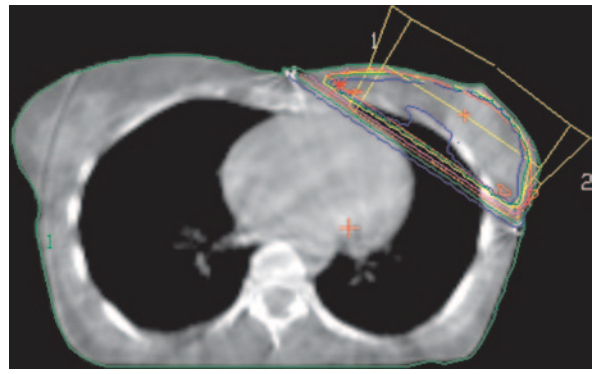


Abb. 18.5 CT-Planung der linken Mamma (Isodosenverteilung) am Therapiesimulator

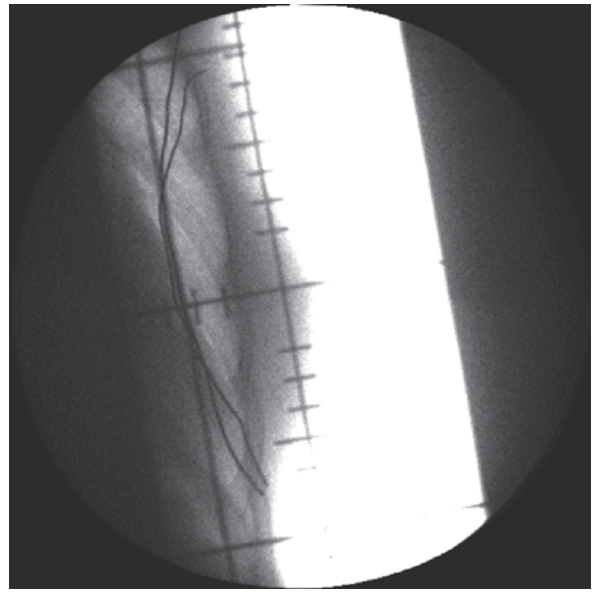


Abb. 18.6 Röntgenaufnahme am Therapiesimulator

Die zweite Möglichkeit hat den Vorteil, in bleibender Armposition planen zu können (Abb. 18.5).

Die Dokumentation mittels Simulatorröntgenaufnahme (Abb. 18.6) oder digitaler Archivierung und die Anfertigung von Verifikationsaufnahmen oder Portalvision-Bildern am Linearbeschleuniger ist unerlässlich (Abb. 18.7).

Dosiert wird auf einen Referenzpunkt, der in Brustmitte mindestens 2 cm unter der Haut zu wählen ist. Die Dosisinhomogenität sollte innerhalb des Zielvolumens in einer 2-D-Planungsschicht und bei Verwendung von Kobalt-60-Gammabestrahlung +/–19 % und bei Verwendung einer Photonenstrahlung mit 4–6 MV + 7 % bzw. -5 % nicht übersteigen (ICRU 50). Bei der 3-D-Planung zeigen sich in den Isodosenplänen auch höhere Maxima. Hot spots von mehr als 1,5 cm (ICRU 50) sollten aber immer unter 15 % liegen. Eine invers geplante intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung in Vierfeldertechnik ist in der adjuvanten Situation beim Mammakarzinom einsetzbar. Es kann bei anatomischen Besonderheiten eine hochgradige Dosisreduktion an der ipsilateralen Lunge sowie am Herzen die Folge sein (Thilmann et al. 2002).

Dem Anschluss zwischen Thoraxwandbestrahlung und Bestrahlung der Mammaria-interna- bzw. supra- und infrakavikulären Lymphknoten ist besondere Beachtung

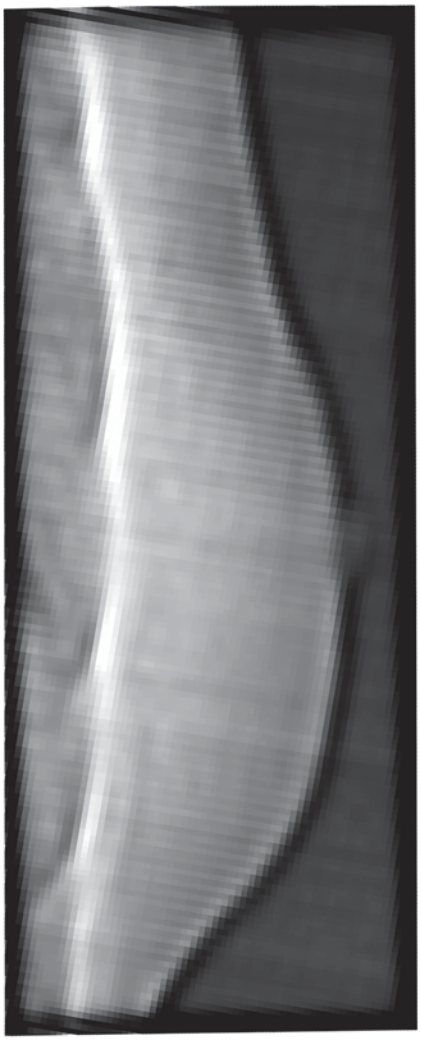


Abb. 18.7 Bestrahlungsfelddokumentation mittels Portal Vision am Linearbeschleuniger

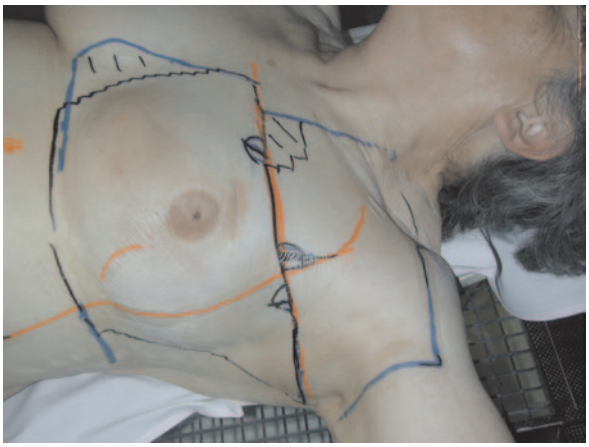


Abb. 18.8 Hautmarkierung zur parallelen Bestrahlung der linken Mamma und der linken Axilla unter Einschluss der linken Supraklavikulargrube mit asymmetrischem Feldanschluss

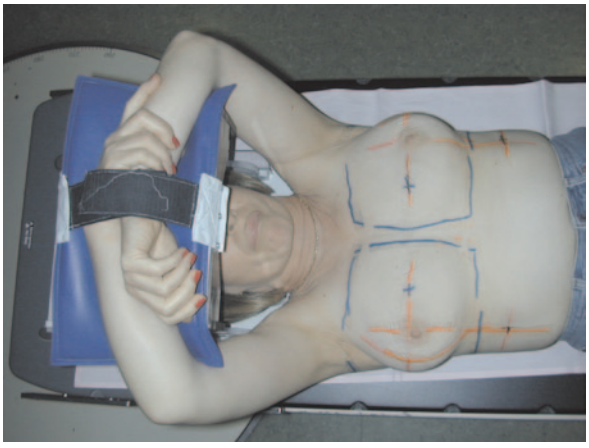


Abb. 18.9 Hautmarkierung einer parallelen Bestrahlung beider Mammae

zu schenken, um Dosislücken oder Dosisüberschneidungen zu vermeiden. Kippung des Supraklavikularfeldes nach kranial (und lateral zur Schonung des Rückenmarks), Auslenkung des Tisches zum parallelen Ansatz von Tangenten- und Supraklavikularfeldern (Anschluss mit asymmetrischen Blenden) oder besonders der Einsatz von Halfbeamfeldern sind vorteilhaft (Abb. 18.8, Abb. 18.9).

Der Referenzpunkt für die Dosisangabe liegt im Maximum der Tiefendosisverteilung. Die Dosis im Zielvolumen sollte zwischen 95 % und 107 % liegen. Man kann die Gewebetiefe mit Ultraschall oder CT bestimmen. Eine intraoperative Clipmarkierung kann für die Boostbestrahlung hilfreich sein (Abb. 18.10).

Die Höhe der Boostdosis kann individuell vom R-Status abhängig gemacht werden:

Boostbestrahlung

Photonen-, Elektronen- und Mixed-beam-Boost

Eine Boostbestrahlung mit Photonentangenten führt oftmals zu einer homogenen Bestrahlung großer Mammaanteile mit einer Gesamtdosis von 56–60 Gy. Durch die Anwendung einer Mixedbeamtechnik können konformalere Dosisverteilungen erreicht werden. Allerdings ist die gängigste und in den meisten Zentren auch routinemäßig eingesetzte Technik die Dosisaufsättigung des Tumorbettes mittels Elektronen. Der Vorteil dieser Technik ist, dass das Tumorbett konformal erfasst wird und das restliche Mammagewebe gut geschont werden kann. Es werden zwischen 10 und 16 Gy zusätzlich appliziert. Die Energiewahl hängt von der präoperativen Tumorgröße und -lage in der Mamma ab. Sie liegt zwischen 4 und 20 MEV. Es sollte eine Feldgröße gewählt werden, die einen Sicher-

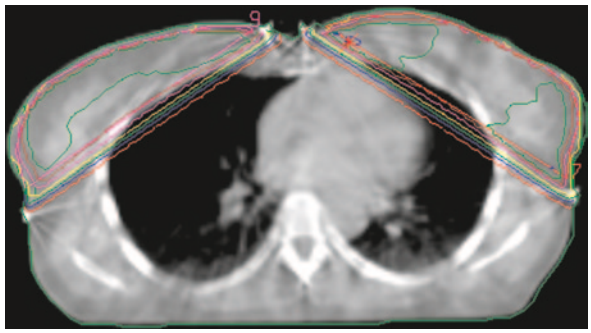


Abb. 18.10 CT-Plan einer parallelen Bestrahlung beider Mammae

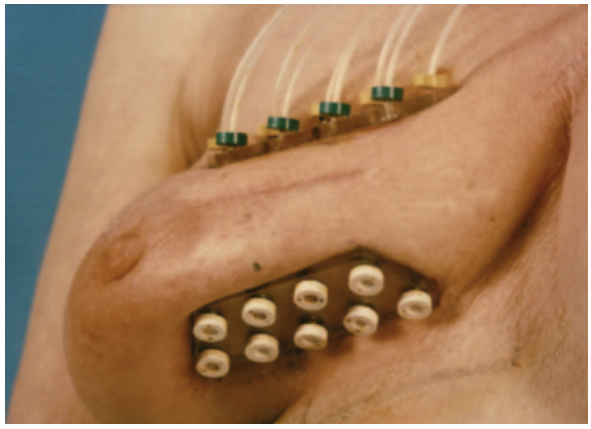


Abb. 18.11 Mammaimplantat mit flexiblen Afterloadingschläuchen.

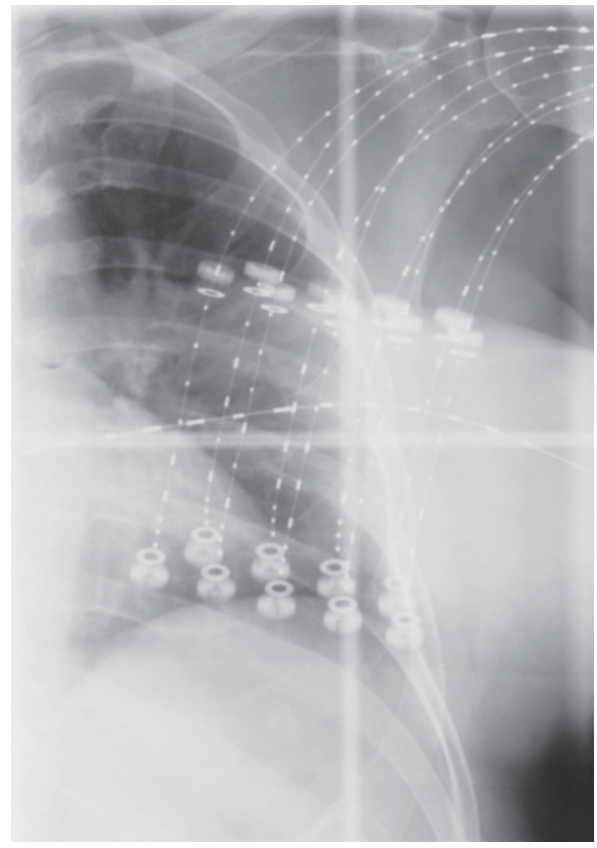


Abb. 18.12 Isozentrische Simulationsaufnahmen eines Mammaimplantates. Die Hautoberfläche in Implantatnähe wird durch Metallscheiben an den Einstichstellen und durch eine auf die Hautoberfläche geklebte Dummykette markiert.

heitssaum von 2 cm beinhaltet. Ist das Mammavolumen sehr klein, empfiehlt sich eher eine homogene Bestrahlung der gesamten Mamma mit 56 Gy.

Interstitieller Boost in Afterloadingtechnik

Die Applikation eines interstitiellen Brachytherapie-Boosts kann in Vollnarkose oder unter lokaler Anästhesie erfolgen (Abb. 18.11; Harms 2002). Das klinische Zielvolumen umfasst das Tumorbett mit einem ausreichenden Sicherheitssaum, der sich an den anatomischen Gegebenheiten (Abstand Thoraxwand und Haut) und dem Lokalrezidivrisiko orientiert. Die Lokalisation des Tumorbettes sollte anhand der Narbe, der prätherapeutischen Mammographien und mittels Ultraschall oder CT erfolgen. Dennoch kann es in einem nennenswerten Prozentsatz der Fälle zu einem »geographical miss« kommen, weshalb eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbettes sicherlich die verlässlichste Methode darstellt. Um das Tumorbett mit ausreichendem Sicherheitsabstand einfassen zu können, wird in der Mehrzahl der Fälle ein Implantat eingebracht, das sich aus etwa 4 bis 15 starren Hohlnadeln oder hohlen Plastikschläuchen zusammensetzt und meist aus 2 Ebenen aufgebaut ist. Die Bestrahlungsplanung erfolgt anhand von isozentrischen Röntgenaufnahmen oder auf der Basis von Computertomogrammen (Abb. 18.12). Aufgrund jahrzehntelanger Erfahrungen markiert die Continuous-low-dose-rate(CLDR)-Brachytherapie mit radioaktiven Linienquellen (meist ^{192}Ir) sicherlich den Goldstandard für den interstitiellen Mamma-Boost. In den letzten 20 Jahren wurden neue Afterloadinggeräte mit schrittbewegten Quellen (Ir^{192}, 360 keV) mit hoher Dosisleistung entwickelt – High-dose-rate(HDR)- und Pulsed-dose-rate(PDR)-Brachytherapie. Die Verwendung eines ferngesteuerten Afterloaders, der nur noch eine einzelne schrittbewegte Quelle anstelle eines Sortimentes an radioaktiven Linienquellen verwendet, ist kosteneffektiv und ermöglicht die Applikation optimierter zeitlicher und räumlicher Dosisverteilungen (Hennequin et al. 1999; Harms et al. 2002). Die bisher veröffentlichten Ergebnisse zur kombinierten HDR-Brachy- und -Teletherapie schei-

nen mit den CLDR-Daten zum Mamma-Boost vergleichbar zu sein; jedoch müssen noch längere Nachbeobachtungszeiten abgewartet werden, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen (Jacobs 1988; Hammer et al. 1994; Manning et al. 2000). Mögliche radiobiologische Nachteile der HDR-Brachytherapie, die sich durch die hohe Dosisleistung und die Applikation hoher Einzeldosen ergeben, sind derzeit noch unter Beobachtung (Wazer et al. 2001). Im Vergleich zur HDR- und CLDR-Brachytherapie verbindet PDR die radiobiologischen Vorteile einer protrahierten Bestrahlung niedriger Dosisleistung mit den technischen Vorteilen einer schrittbewegten Quelle. Harms et al. (2002) berichteten über die Möglichkeit einer Boosttechnik mittels gepulster Brachytherapie bei invasivem Mammakarzinom mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko nach brusterhaltender Therapie. Die bisherigen Ergebnisse einer prospektiven Studie waren vielversprechend und zeigten 5- und 8-Jahres-Überlebensraten von 95 % bzw. 93 %. Die kosmetischen Ergebnisse wurden von 90 % der Patientinnen (102 von 113) als exzellent oder gut bewertet.

Intraoperative Boostbestrahlung (IORT)

Der Vorteil der intraoperativen Bestrahlung liegt, zumindestens theoretisch, in der besseren geographischen Erfassung des Zielvolumens, der höheren biologischen Effektivität durch die hohen Einzeldosen und der Verkürzung des Zeitraumes, den residuelle Tumorzellen zur erneuten Proliferation haben. Nachteile sind das fehlende Vorliegen eines endgültigen Pathologiebefundes bezüglich des Resektionsstatus und das unvermeidliche Intervall zur sich anschließenden Ganzbrustbestrahlung. Technisch können für die IORT verschiedene Verfahren zum Einsatz kommen, am häufigsten eingesetzt werden die Elektronenbestrahlung, die kV-Photonenbestrahlung oder die Brachytherapie. Mittlerweile liegen für diese Verfahren mehrjährige Verlaufsberichte vor, die sehr geringe Lokalrezidivraten erwarten lassen, ohne eindeutige Bevorzugung eines bestimmten Verfahrens (Wenz et al. 2010; Reitsamer et al. 2006). Entsprechend wird die IORT auch als mögliches Boostverfahren in den Leitlinien der DEGRO empfohlen.

18.10.2 Adjuvante Bestrahlung der Thoraxwand nach modifiziert radikaler Mastektomie (MRM)

▪ Zielvolumen

Das klinische Zielvolumen umfasst die gesamte Thoraxwand, die von der abladierten Brust ursprünglich bedeckt wurde, inklusive Ablationsnarbe und Haut.

Kraniale Feldgrenze Diese orientiert sich an der kontralateralen Mamma (Klavikulaoberkante); sie verläuft auf Höhe des zweiten Interkostalraums, falls ein Supraklavikularfeld angeschlossen wird.

Kaudale Feldgrenze Diese liegt auf Höhe der ursprünglichen Submammärfalte mit 1 cm Sicherheitssaum.

Mediale Feldgrenze Sie liegt an der ipsilateralen Sternumgrenze bis Sternummitte.

Laterale Feldgrenze Diese befindet sich auf Höhe der mittleren Axillarlinie.

▪ Bestrahlungstechnik und Dosierung

Nach modifiziert radikaler Mastektomie erfolgt eine homogene Bestrahlung der Thoraxwand über isozentrische Tangenten mit 5-mal 2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Zur Dosishomogenisierung können Keilfilter eingesetzt werden.

Tipp

Werden statt der tangentialen Photonenfelder direkte Elektronenfelder gewählt, sollte die Dicke der Brustwand mit Ultraschall oder CT ausgemessen werden, um die Elektronenenergie entsprechend zu adjustieren.

Bolusmaterial kann verwendet werden, um eine Unterdosierung der Haut zu vermeiden. Bei inkompletter oder knapper Resektion sollte eine Boostbestrahlung appliziert werden. Eine Boost-Dosis von 10–16 Gy kann kleinvolumig über tangentiale Photonenfelder oder mit Elektronen gegeben werden. Die Patientinnenlagerung, Strahlenqualität und die simulationsgestützte bzw. dreidimensionale Bestrahlungsplanung entsprechen der homogenen Bestrahlung der Brust im Rahmen des brusterhaltenden Therapiekonzepts. Es sollte ein Lungensaum von möglichst nicht mehr als 2 cm erfasst werden.

18.10.3 Bestrahlung der Lymphabflusswege

▪ Lymphabflüsse und Lymphknoten der Mamma, schematisch

1. Nodi lymphatici axillares
2. Nodi lymphatici infraclaviculares
3. Nodi lymphatici parasternales
4. Nodi lymphatici interpectorales
5. Nodi lymphatici supraclaviculares
6. Nodi lymphatici paramammarii

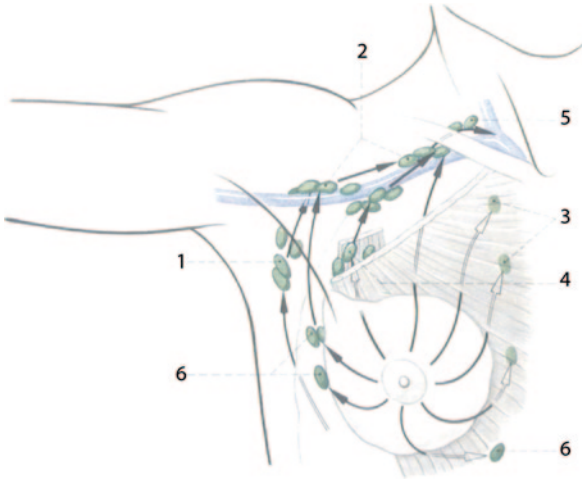


Abb. 18.13 Lymphabflusswege der Mamma

Bestrahlung der supraklavikulären und axillären Lymphknoten

Zielvolumen

Das Zielvolumen der supraklavikulären Lymphknoten beinhaltet die supraklavikulären Lymphknoten und die Lymphknoten der Axillaspitze (Level III; Abb. 18.13).

Feldgrenzen

- Kranial: 1 cm kaudal der Schulterhautgrenze
- Kaudal: 2. Interkostalraum
- Medial: ipsilaterale seitliche HWS-Begrenzung mit Gantrykippung nach lateral zur Myelonschonung
- Lateral: Einschluss des Apex axillae mit Level III und teilweise Level II, ossär bis zum Korakoid

Bestrahlungstechnik und Dosierung

Die Energie beträgt 4–6 MV mittels Linearbeschleuniger mit opponierenden Feldern. Die Dosis von 46 Gy bis maximal 50 Gy sollte im Referenzpunkt, dem halben a. p.-Durchmesser, erreicht werden. Die Einzeldosis pro Tag von 2 Gy sollte nicht überschritten werden. Die Toleranzdosis TD 5/5 beträgt für den Plexus brachialis 50 Gy. Zu berücksichtigen sind die unterschiedlichen Durchmesser zur Vermeidung einer Überdosierung. Bei ausschließlich ventralem Bestrahlungsfeld liegt der Referenzpunkt bei 3 cm Herdtiefe. Hier sollten 50 Gy nicht überschritten werden. Bei höherer Gesamtdosis wird eine Reduzierung der Einzeldosis auf 1,8 Gy pro Tag empfohlen.

Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten

Zielvolumen.

Die Lymphknoten der A. mammaria interna liegen in den ersten 5 bis 6 Interkostalräumen, etwa 3–4 cm von der Sternummitte entfernt. Die Metastasierung nimmt von kranial nach kaudal ab.

Feldgrenzen

- Kranial: kaudal des Sternoklaviculargelenks parallel zur Oberkante der Mammatangente
- Kaudal: Unterrand des Sternalansatzes der 6. Rippe
- Medial: 5 cm von Sternummitte
- Lateral: kontralateraler Sternumrand
- Dorsal: nach CT-Befund, jedoch mindestens 1 cm dorsal der Sternumrückfläche

Bestrahlungstechnik und Dosierung

- Verwendung von direkten Stehfeldern mit 50 Gy
- 50 % Photonenenergie (4–6 MV)
- 50 % Elektronenenergie (10–16 MeV)

Das Zielvolumen sollte von der 90–95 %-Isodose umschlossen sein, bezüglich der Elektronen von der 80 %-Isodose (Abb. 18.11). Auch hier wäre ein Erreichen der 95 %-Isodosen mit einem Maximum von 107 % wünschenswert. Eventuell können die ipsilateralen, parasternalen Lymphknoten auch in die Thoraxwandbestrahlung integriert werden. Die Gesamtdosis beträgt 50 Gy bezogen auf den Referenzpunkt, der an der Dorsalseite des Sternums liegt, die Fraktionierung 5 * 1,8 Gy oder 5 * 2 Gy pro Woche.

Tipp

Die Bestrahlungsplanung sollte mittels Computertomographie erfolgen.

Im Bereich des inneren unteren Quadranten kann bei Brusterhaltung eine Unterdosierung resultieren.

Sautter-Bihl demonstrierte auf dem DEGRO-Kongress in Berlin 2002 Bestrahlungsvarianten der Mammaria-interna-Lymphknotenkette (Abb. 18.14).

- Technik A: Mixed beam (28 Gy Elektronen, 20 Gy Photonen),
- Technik B: Mixed beam mit an die Tangente angepasstem Winkel,
- Technik C: flache Tangente mit individuellem Lungenblock.

18.10.4 Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT)

Mit Hilfe der Mehrfelder-IMRT lässt sich in anatomisch kritischen Situationen (z. B. Trichterbrust) durch eine vielfach konformalere Anpassung des Hochdosisbereiches an das Zielvolumen eine deutlich verbesserte ipsilaterale

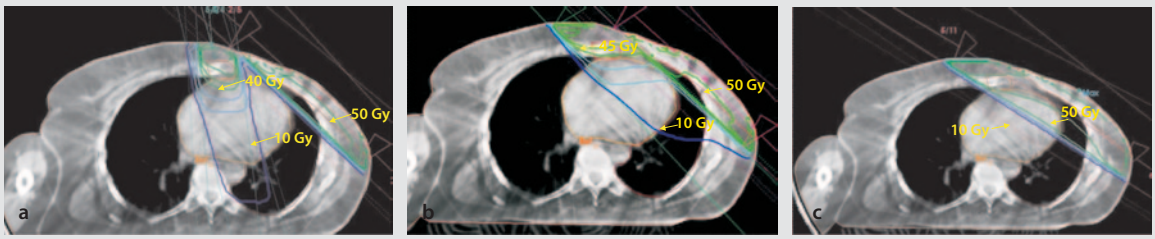


Abb. 18.14 **a** Technik A, **b** Technik B, **c** Technik C

Lungenschonung und Herzschonung erreichen als unter Verwendung der konventionellen 3D-Planung (Beckham et al. 2007). Allerdings geschieht dies zum Preis einer Erhöhung der integralen Gesamtdosis des Normalgewebes. Somit erfährt Gewebe, welches üblicherweise nicht im primären Strahlenfeld liegen würde, in diesem Falle zumindest eine Niedrigdosisbelastung (z. B. kontralaterale Mamma). Da die langfristigen Folgen einer Niedrigdosisbelastung (z .B. Kardiotoxizität, Tumorinduktion) für die unterschiedlichsten Organe nicht eindeutig bekannt sind sollte der Einsatz der IMRT zur Bestrahlung des Mammakarzinomes individuell sorgfältig abgewogen werden (Lohr et al. 2009).

18.11 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Sack beschreibt (Sack u. Thesen 1996), dass die kosmetischen Ergebnisse bei brusterhaltender Therapie von zahlreichen Faktoren abhängig sind wie:

- operative Technik,
- Chemotherapie und
- Strahlentherapie.

Zu beachten sind außerdem:

- Schnittführung in der Mamma,
- Verhältnis zwischen Tumorgröße und Brustgröße und
- Ausmaß der Axillenausräumung.

Negative Einflussfaktoren auf die Kosmetik

- Großes Mammavolumen
- Falsche Strahlenqualität
- Inhomogene Dosisverteilung
- Zu hohe Einzel- bzw. Gesamtdosis
- Falsche Technik der Boostbestrahlung
- Adjuvante simultane Chemotherapie

Typische akute Strahlenreaktionen

- Erythem der Haut
- Leichte Ödembildung der bestrahlten Brust
- Ösophagitis und Tracheitis bei Bestrahlung der parasternalen Lymphabflusswege

Selten sind diese Nebenwirkungen therapiebedürftig, sie heilen meist innerhalb weniger Wochen spontan ab.

Cave
Subakut kann es etwa 6–10 Wochen nach Strahlentherapieende zur symptomatischen Pneumonitis (Klassische Symptomtrias: Reizhusten, Temperaturerhöhung, (Belastungs-) Dyspnoe) im tangential getroffenen Lungenabschnitt kommen.

Bei einer retrospektiven Analyse fanden Lind et al. (2002) in 0,9 % eine radiogenbedingte Pneumonitis bei alleiniger Bestrahlung der operierten Mamma. Die Patientinnen, bei denen zusätzlich die Lymphabflusswege bestrahlt wurden, zeigten in 4,1 % Pneumonitiden.

Spätfolgen der Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

- Fibrose der Brust: 2–5 %
- Myositis der Brustmuskulatur: bis 5 %
- Lymphödem der Mamma: 2–3 %
- Hautnekrosen: 1–2 %
- Radionekrosen der Rippen: 1–4 %
- Strahlenpneumonitis: 2–4 %
- Armplexusläsionen: 1 %
- Pleuraerguss: 1 %
- Perikardfibrose: 1 %

Tab. 18.14 St.-Gallen-Empfehlungen zur systemischen Therapie. (Nach Goldhirsch et al. 2009)

Behandlungsmodalität	Indikation	Kommentar
Endokrine Therapie	Jeder positive ER-Status[a]	
Anti-Her2 Therapie	Her2/neu positiv[a]	
Chemotherapie		
	Her2/neu positiv[a]	Chemotherapie + Trastuzumab
	Triple-Negativität[a, b]	
	ER + und Her2/neu -[a]	Abhängig v. Risiko (Tab. 18.15)

[a] Patienten mit Tumoren < 1 cm ohne axillären Nodalbefall und ohne andere prädiktive Faktoren für ein erhöhtes Metastasierungspotential (z .B. Gefäßinvasion) benötigen evtl. keine adjuvante Systemtherapie. Ist der Tumor jedoch hormonempfindlich sollte eine antihormonelle Therapie in Betracht gezogen werden.

[b] Medulläre, apokrine und adenoid-zystische Karzinome benötigen trotz Triple-Negativität aufgrund des geringen Risikos keine Chemotherapie. Voraussetzung ist das fehlende Vorhandensein eines Nodalbefalls bzw. anderer Hinweise für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko.

ER: Östrogenrezeptor

Bei optimal durchgeführten Bestrahlungstechniken (Linearbeschleuniger, CT-Planung) dürften diese Nebenwirkungen deutlich geringer ausfallen.

Lymphödeme des Armes sind heute bei reduzierter Bestrahlungsfrequenz der Axilla eher postoperativ zu deuten. Das absolute Risiko für Zweitmalignome ist so niedrig, dass dies keinen Einfluss auf die Wahl der Therapiestrategie hat.

18.11.1 Pflege der Haut

Die althergebrachte Meinung, Wasserkontakt der Haut im Bestrahlungsgebiet während der Therapie sei zu vermeiden, muss der Vergangenheit angehören.

Roy, Fortin und Larochelle (2001) haben eine randomisierte Studie durchgeführt, bei der zwischen striktem Waschverbot und normaler Hautpflege unterschieden wurde. Während die konventionelle Gruppe mit Waschverbot lediglich bei Toxizitätsgrad 1 günstiger abschnitt, zeigte die Gruppe mit normaler Hautpflege bei allen anderen Toxizitätsgraden weniger Nebenwirkungen. Die trockene Desquamation trat bei der Gruppe mit Waschverbot in 33 % auf, dagegen nur in 14% bei normaler Hautpflege.

18.12 Überwachung während der Strahlentherapie

- 1- bis 2-mal pro Woche Feldkontrolluntersuchung an der Patientin durch den Arzt,
- wöchentliche Blutbildkontrollen,
- Abschlussuntersuchung bei Bestrahlungsende und
- Einleitung von regelmäßigen Nachuntersuchungen.

18.13 Prinzipien der adjuvanten systemischen Therapie

Die Basis der systemischen Therapie des Mammaskarzinomes bildet die zytostatischen Chemotherapie sowie die endokrine antihormonelle Therapie. In den letzten Jahrzehnten sind weitere vielversprechende Therapieansätze hinzugekommen, insbesondere die Antikörpertherapie, die Bisphosphonate und die zielgerichteten Therapien.

Cave
In der nicht-metastasierten Situation sollte praktisch jede Patientin in irgendeiner Form eine adjuvante Systemtherapie erhalten.

Die St. Gallen-Konsensus-Konferenz erstellt im 2-Jahresrhythmus aktuelle Therapieempfehlungen insbesondere zur adjuvanten systemischen Therapie basierend auf den aktuellen internationalen Forschungsergebnissen. Die gravierendste Änderung der Aktualisierung 2009 betraf die Indikationsstellung. Die Bildung von Risikogruppen anhand mehrerer Faktoren und entsprechende Zuordnung von Therapien wird nicht mehr als angemessen angesehen. Stattdessen gibt es nun für die Therapieformen endokrine Therapie, Anti-Her2neu-Therapie und Chemotherapie voneinander unabhängige Faktoren (Tab. 18.14, Tab. 18.15)

18.13.1 Hormontherapie

Die Durchführung einer endokrinen Therapie erfolgt in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus der Tumorzellen. Eine Hormonempfindlichkeit ist gegeben, wenn entweder der Östrogenrezeptor (ER) oder der Progesteronrezeptor (PgR) immunhistochemisch in mindestens 10 % der Zellen vorhanden sind, wobei dem ER der höhere Stellenwert zuzukommen scheint. Eine fragliche Hormonempfindlichkeit besteht bei Vorliegen in 1–9 % der Zellen. In beiden Fällen ist in der Regel eine endokrine Therapie indiziert. Als eindeutig hormonrezeptornegativ gilt ein Tumor bei komplett fehlendem Vorliegen beider Rezeptoren, in diesem Fall ist eine endokrine Therapie nicht indiziert.

Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung einer ggf. zusätzlich notwendigen Chemotherapie sollte die endokrine Therapie nicht hierzu parallel sondern sequentiell erfolgen (Albain et al. 2009). Bezüglich der simultanen Gabe zur Strahlentherapie sind die Daten widersprüchlich, letztendlich ist sowohl der parallele als auch der sequentielle Einnahmebeginn möglich. Die Form der endokrinen Therapie ist abhängig vom Menopausenstatus.

Prämenopause

Hormonelle Therapien sind bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren zytostatischen Behandlungen ebenbürtig.

Eilertsen et al. verglichen 1999 bei über 700 Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall bzw. Tumoren von > 5 cm die Wirksamkeit der Ovarektomie mit einer sechsmonatigen zytostatischen Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluoruracil (CMF)-Therapie. Nach 68 Monaten zeigte sich folgendes Ergebnis: Wiederauftreten der Erkrankung bei Ovarektomie 67 %, bei CMF 66 %; Anteil der überlebenden Patientinnen nach Ovarektomie 78 % und nach CMF 82 %. Ähnliche Ergebnisse brachte die ZEBRA-Studie an 1600 Patientinnen, bei der das ovarialfunktionsunterdrückende Medikament Goserelin (2 Jahre) mit CMF (1 Jahr) verglichen wurde (Kreienberg 2002). Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus profitierten erwartungsgemäß wesentlich mehr von der Chemotherapie als von der Ovarialfunktionssuppression.

Eine österreichische Studie an über 1000 Patientinnen verglich die Kombination von Goserelin mit Tamoxifen gegenüber CMF. Hier ergab sich bei der Hormontherapie ein signifikant besseres Ergebnis nach 48 Monaten sowohl bezüglich der lokalen Rezidivrate als auch bezüglich des rückfallfreien Überlebens (Jakesz et al. 2002). Zu gleichen Ergebnissen kam auch eine französische Studie. In keiner der Studien schnitt der Chemotherapiearm besser ab (Kreienberg 2002).

Die Basis der endokrinen Therapie besteht bei prämenopausalen Frauen in der Gabe von Tamoxifen 20mg/d über 5 Jahre. Ohne zusätzliche Chemotherapie scheint die Gabe von GnRH-Analoga bzw. eine Ovarablation zusätzlich wirksam zu sein. Erfolgt eine zusätzliche Chemotherapie ist die Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Gabe kein Standard, außer bei jungen Frauen unter 40 Jahren. Eine alleinige Therapie mit Aromatasehemmern ist in der Prämenopause kontraindiziert.

Postmenopause

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonpositiven Tumoren war Tamoxifen bis vor wenigen Jahren die Therapie der Wahl. Durch mehrere Studien zum Einsatz von Aromatasehemmern hat sich die Indikationsstellung jedoch grundlegend verändert. Durch randomisierte Studien zur alleinigen Aromatasehemmergabe versus Tamoxifengabe, jeweils über 5 Jahre, konnte für die Aromatasehemmer ein signifikanter Vorteil bezüglich der lokalen Rezidivraten bzw. des rezidivfreien Überlebens nachgewiesen werden (Howell et al. 2005; Mauriac et al. 2007). Das Gesamtüberleben war allerdings nicht signifikant different. Ein ähnlicher Effekt auf die Rezidivfreiheit wurde aber auch in Studien nachgewiesen, in denen die Aromatasehemmer nicht bereits von Beginn an (»upfront«), sondern erst sequentiell nach 2–3 Jahren Tamoxifengabe verabreicht wurden (Coombes et al. 2007; Jakesz et al. 2005). Das Ausmaß der Rezidivreduktion, verglichen mit Tamoxifen alleine, lag bei ca. 3–5 %. Generell sollte daher jede postmenopausale Patientin im Rahmen ihrer antihormonellen Therapie mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. Inwiefern diese Therapie vorzugsweise upfront oder sequentiell mit Tamoxifen erfolgen soll, ist bisher jedoch unklar. Insgesamt sollte die endokrine Therapie aber auch hier über einen Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt werden. Selbst Patientinnen die bisher lediglich eine 5-jährige Tamoxifenbehandlung erhielten,

Tab. 18.15 St.-Gallen-Empfehlungen zur systemischen Therapie bei ER + und Her2/neu

	Relative Indikation für eine chemoendokrine Therapie	Ungeeignete Faktoren für die Indikationsstellung	Relative Indikation für eine alleinige endokrine Therapie
Östrogen (ER)-/Progesteron (PgR)-Rezeptoren	Niedriger ER/PgR-Status		Hoher ER/PgR-Status
Grading	G3	G2	G1
Proliferationsrate	Hoch	Mittel	Niedrig
Nodalstatus	Positiv (>= 4 LK)	Positiv (1-3 LK)	Negativ
Gefäßinvasion	Vorhanden		Fehlend
Tumorgröße	> 5 cm	> 2–5 cm	<= 2 cm
Patientenwunsch	Maximale Therapie		Vermeidung chemotherapie-bedingter Nebenwirkungen
Gensignaturen	Hoch	Mittel	Niedrig

profitieren von einer erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie mit Aromatasehemmern durch weitere Senkung der Rezidivraten (Goss et al. 2005).

18.13.2 Zytostatische Therapie

Der Nutzen einer adjuvanten zytostatischen Therapie ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren. Die wichtigsten Kriterien sind nach den aktuellen St.-Gallen-Empfehlungen der Hormonrezeptorstatus, der Her2/neu-Status, das Grading, die Proliferationsrate, der Nodalstatus, die Tumorgröße und das Vorliegen bestimmter Gensignaturen (◘ Tab. 18.14, ◘ Tab. 18.15).

Eindeutig indiziert ist die Chemotherapie bei Hormonrezeptor-negativen und/oder Her2/neu-postiven Patientinnen. In den übrigen Fällen muss bei Vorliegen von Risikofaktoren der Nutzen einer Chemotherapie diskutiert werden. Hier kann als Entscheidungshilfe die Bestimmung von uPA und PAI-1 dienen (▶ Kap. 18.5.4). In Einzelfällen kann auch das internetbasierte Kalkulationsprogramm »ADJUVANT online« helfen das individuelle Rezidivrisiko bzw. den Nutzen der verschiedenen Systemtherapien zu bestimmen. Allerdings ist diese Software nur für Patientinnen zwischen 35 und 70 Jahren validiert, außerdem berücksichtigt diese Software weder den Her2/neu-Status noch die Gefäßinvasion.

Der Beginn einer adjuvanten zytostatischen Therapie sollte 3-6 Wochen nach Operation erfolgen, eine Pause von mehr als 12 Wochen kann mit einer Wirkungsabschwächung einhergehen (Lohrisch et al. 2006). Dies gilt zumindest sofern keine zusätzliche Strahlentherapie geplant ist. Im anderen Falle sollte das vorherrschende Rezidivrisiko ausschlaggebend sein, bei hohem Lokalrezidivrisiko (insbes. inkomplette Resektion) kann es durchaus sinnvoll sein die Bestrahlung der Chemotherapie voranzu stellen. Eine simultane Radiochemotherapie geht dabei mit einer Erhöhung der Toxizität einher (Toledano et al. 2006).

Therapieschema

Nodal-negative Patienten

Das altbekannte CMF-Protokoll ist heute obsolet. Eine Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(EBCTCG) von 11 randomisierten Studien zeigte allerdings einen signifikanten Überlebensvorteil für die anthrazyklinhaltigen Therapieschemata. Daher stellen 6 Zyklen einer anthrazyklinhaltigen Dreifachkombination (z B. FEC oder FAC) heutzutage beim nodal-negativen Mammakarzinom den Standard dar. Bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline kann das TC-Schema (Docetaxel/Cyclophosphamid) eine Alternative sein. Taxane können aber auch in Kombination mit Anthrazyklinen bei sehr hohem Rezidivrisiko indiziert sein. Die GEICAM-9805 Studie konnte bei diesen Patientinnen mit dem TAC-Schema das Rezidivrisiko gegenüber FAC signifikant senken, auch wenn das Gesamtüberleben bisher nicht beeinflusst wurde (Martin et al. 2008)

Nodal-positive Patienten

Bei den nodal-positiven Patienten geht eine taxanhaltige Chemotherapie eindeutig mit einer signifikanten Verbesserung sowohl des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens einher (Martin et al. 2005). Übliche Therapieschemata sind 6×TAC, 3×FEC / 3×Doc oder 4×AC / 4×Doc. Bei ausgedehntem Nodalbefall (ab 4 befallenen Lymphknoten) ist durch eine dosisdichte Therapie (z. B. 9×ETC) im Vergleich zum üblichen Intervall eine weitere Steigerung der Überlebensraten möglich (Citron et al. 2003).

18.13.3 Antikörpertherapie

Brustkrebszellen können spezifische Wachstumsfaktorrezeptoren besitzen, die mit Antikörpern behandelbar sind. Ein Drittel aller Mammakarzinompatientinnen weisen erb-B2-Rezeptoren auf, gegen die der Antikörper Trastuzumab (Herceptin) eingesetzt werden kann. Seit 2006 ist die adjuvante Trastuzumab-Therapie bei Her2/neu-positiven Tumoren über 1 cm Größe, unabhängig vom Nodalstatus oder Alter der Patientin, zugelassen. Die Therapie erfolgt über ein Jahr, aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab erfolgt der Beginn aber erst nach Abschluss der anthrazyklinhaltigen Chemotherapie. Zu Taxanen wird Trastuzumab dagegen bereits erfolgreich in Kombination verabreicht. Eine simultane Gabe zur Bestrahlung ist möglich, allerdings sollte hier, insbesondere bei linksseitigem Mammakarzinom, auf eine maximale Herzschonung geachtet werden.

18.13.4 Bisphosphonate

Neben der Wirksamkeit der Bisphosphonate in der Therapie von Knochenmetastasen konnten neue Studien zeigen, dass diese Substanzgruppe in der Adjuvanz auch einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben aufweist. Basierend auf den Ergebnissen der ABCSG-12 Studie sollte prämenopausalen Frauen, die eine alleinige adjuvante endokrine Therapie erhalten, die adjuvante Gabe von Zoledronat alle 6 Monate für die Dauer der endokrinen Therapie angeboten werden (Gnant et al. 2009). Gleiches gilt für primär mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) behandelte postmenopausale Frauen. Bei diesen konnte die Bisphosphonatgabe im Rahmen der ZO-

FAST Studie zu einer signifikanten Senkung der Rezidiv- und Metastasierungsrate führen (Eidtmann et al. 2010).

18.14 Karzinomrisiko für die kontralaterale Brust

In einer Übersichtsarbeit von Unnithan u. Macklis (2001) wird nach einem mittleren Follow up von 4,25 Jahren bei 4 % der Patientinnen nach Strahlentherapie ein Karzinom in der kontralateralen Mamma diagnostiziert.

Nur 2 % derer, bei denen postoperativ keine adjuvante Therapie erfolgte, entwickelten ein kontralaterales Karzinom.

18.15 Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Lokal fortgeschrittene Tumore werden in der Regel primär systemisch mit dem Ziel der Tumorverkleinerung und nachfolgender Resektabilität therapiert. Eine präoperative Strahlentherapie kann die Resektabilitätsraten wohl weiter erhöhen, die eigentliche Resektion aber nicht ersetzen. In schlecht auf die neoadjuvante Systemtherapie ansprechenden Patienten kann auch eine kombinierte Radiochemotherapie erfolgen(S3-Leitlinie, DEGRO-Leitlinie).

Die Strahlentherapiedosis sollte im Bereich der Lymphabflusswege etwa 46–50 Gy und an der Mamma 56–60 Gy betragen. Lokale Kontrollraten lagen in früheren Statistiken zwischen 13 % und 72 % (Atkins u. Horrigan 1961; Fletcher 1972).

Die Indikationsstellung zur postoperativen Radiotherapie orientiert sich am prätherapeutischen Stadium, auch wenn durch die neoadjuvante Therapie z. B. eine komplette Tumorregression erreicht wurde. Gerade in diesen Fällen kann eine zusätzliche Bestrahlung sogar einen besonderen klinischen Benefit für die Patienten bedeuten (McGuire et al. 2007).

18.15.1 Inflammatorisches Mammakarzinom

Das inflammatorische Mammakarzinom ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 30–50 % eine besonders aggressive Form des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms.

Es zeichnet sich durch eine sehr hohe lokale Rezidivrate nach Mastektomie und das rasche Auftreten von Fernmetastasen aus. Klinisch zeichnet es sich durch eine diffus wachsendes Karzinom in Verbindung mit einem Hauterythem und –ödem (»Peau d'orange«) aus. Eine primäre Resektabilität ist in der Regel nicht gegeben, daher erfolgt als Primärtherapie eine anthrazyklinhaltige Kombinationschemotherapie, ggf. in Kombination mit Trastuzumab und/oder Taxanen. Bei Ansprechen auf die systemische Therapie schließt sich die Ablatio und Axilladissektion an, gefolgt von einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie der Thoraxwand, ggf. auch der Lymphabflusswege. Bei Nichtansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie kann auch eine neoadjuvante Strahlentherapie zum Erreichen einer Operabilität vorgenommen werden (Sinclair et al. 2010).

18.15.2 Das lokale Rezidiv beim Mammakarzinom

Ein Lokalrezidiv sollte durch eine optimale Primärtherapie möglichst verhindert werden, da es die Prognose verschlechtert.

Beim isolierten Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen ist eine konsequente Lokaltherapie (Operation, Strahlentherapie) indiziert. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Lokaltherapie betragen etwa 30 % (Dunst et al. 2002). Unter einem Lokalrezidiv versteht man entweder ein intramammäres Rezidiv nach brusterhaltender Therapie und Nachbestrahlung bzw. ein Brustwandrezidiv nach Mastektomie. Man weiß heute, dass das Lokalrezidiv als früher Indikator einer disseminierten Metastasierung aber auch Ursache einer Metastasierung sein kann. D. h., Metastasen können nicht nur aus dem Primärtumor, sondern auch aus dem Lokalrezidiv entstehen. Bei Diagnose eines Lokalrezidivs bestehen bereits bei etwa 30 % hämatogene Fernmetastasen. Die übrigen Patientinnen können durch lokale Therapie geheilt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 10 % und 60 %.

Therapieoptionen

- **Operation.**

Grundsätzlich sollte die R0-Resektion angestrebt werden. Bei intramammären Rezidiven ist die Mastektomie der Standard. Bei Brustwandrezidiven ist auch bei kleinen Knoten die sorgfältige und weite Resektion nötig.

- **Radiotherapie.**

Wenn bei der Primärtherapie noch keine Strahlentherapie erfolgte, sollte eine Nachbestrahlung angeschlossen werden. Harms et al. (2003) haben in einer Übersichtsarbeit die strahlentherapeutischen Optionen bei vorbestrahlten Thoraxwandrezidiven untersucht. In der Literatur sind zwischenzeitlich mehrere Auswertungen von Patientenkollektiven, bei denen eine Re-Bestrahlung der Thoraxwand durchgeführt wurde, zu finden. Nach einer

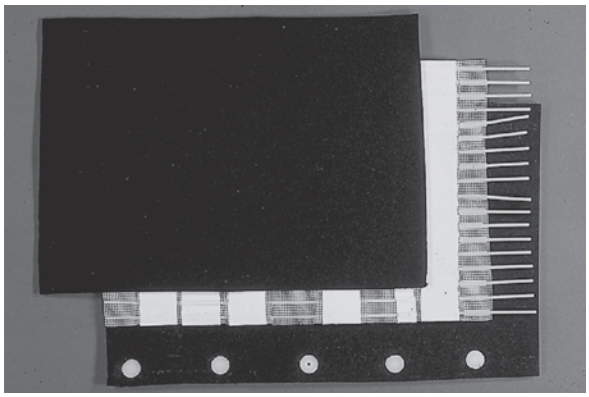


Abb. 18.15 PDR-Brachytherapie der Thoraxwand mit großflächigen Hautmoulagen

Elektronen-Re-Bestrahlung wurden komplette Remissionsraten bei 41 %–74 % der Patienten beobachtet. Trotz kumulativer medianer Gesamtdosen von 106 Gy traten Grad III oder IV-Toxizitäten lediglich in 4,9 % der Fälle auf (Wahl et al. 2008). In den Patientenkollektiven, die mit brachytherapeutischen Techniken unter Verwendung großer Hautmoulagen (Abb. 18.15) therapiert wurden, lag die komplette Remissionsrate zwischen 79 % und 82 % (Abb. 18.16). Schwere Grad-IV-Komplikationen wurden in weniger als 10 % der Fälle beobachtet. Harms et al. schlussfolgerten, dass durch eine Re-Bestrahlung der Thoraxwand eine hohe lokale Kontrollrate bei akzeptablen Nebenwirkungen erzielt werden kann. Diese Daten entkräften das strahlentherapeutische Dogma, eine Re-Bestrahlung der Thoraxwand nach Applikation therapeutischer Dosen sei nicht möglich.

Hormontherapie.

Die Hormontherapie kann die Lokalrezidivrate nach Therapie eines Lokalrezidivs weiter senken und ist bei rezeptorpositiven Patientinnen indiziert.

Chemotherapie.

Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie ist bisher nicht belegt.

18.16 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Das metastasierte Mammakarzinom ist ein vielschichtiges Krankheitsbild, das einer individuellen Behandlung bedarf. Es handelt um eine chronisch verlaufende, nicht heilbare Erkrankung. Die Indikation muss daher symptomorientiert sein.

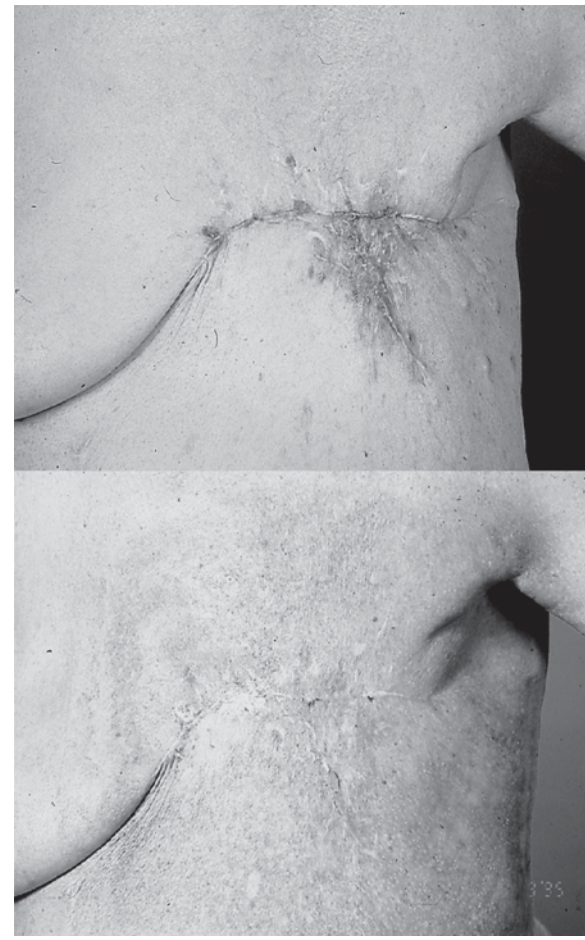


Abb. 18.16 *Oben* Noduläres Thoraxwandrezidiv im Bereich der Ablationsnarbe mit Ausbildung einer disseminierten Hautmetastasierung. *Unten* Komplette Tumorremission nach Rebestrahlung der Thoraxwand mit pulsed dose rate (PDR)-Brachytherapie

18.16.1 Radioonkologische Aspekte

Knochenmetastasen

Ossäre Metastasen treten im Verlauf bei ca. 20 % der Patienten auf. Die häufigsten Gründe für eine strahlentherapeutische Intervention sind folgende:

- Schmerzen
- Frakturgefahr
- Myelonkompression
- Zustand nach Stabilisierungsoperation

Therapieziele

- Schmerzlinderung
- Rekalzifizierung
- Dekompression
- Verhinderung lokaler Tumorprogression nach Osteosynthese

Tab. 18.16 DEGRO-Leitlinie zur Behandlung ossärer Metastasen

Ziel: Schmerzreduktion
Einzeitbestrahlung 1×8 Gy (CAVE: Risiko der Myelonschädigung bei > 8 Gy)
Ziel: Stabilisierung, gute Prognose
Fraktioniertes Schema (z .B. 10–12×3 Gy)
Oligometastasen
Höherdosiertes fraktioniertes Schema (z. B. 20–25×2 Gy)

Fraktionierungsschemata

- 1 * 8 Gy
- 20 * 2 Gy Fraktionierung täglich (5-mal pro Woche)
- 15 * 2,7 Gy Fraktionierung tägl. (5-mal pro Woche)
- 10 * 3 Gy Fraktionierung
- 5 * 4 Gy Fraktionierung alle 3 Tage
- 5 * 5 Gy Fraktionierung alle 3 Tage

Tendenziell scheint eine ausgeprägtere Fraktionierung mit einem gewissen Vorteil bezüglich der Rekalzifizierung und einem längeren Anhalten des therapeutischen Effektes einherzugehen, bezogen auf den rein analgetischen Effekts gibt es keine Unterschiede (Sze et al. 2003). Bezüglich chronischer Spätreaktionen zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Eine partielle Schmerzlinderung wird bei 90 % der Patientinnen beobachtet und bei 54 % eine komplette Schmerzremission (Sayer et al. 2002). Das mediane Überleben bei ausschließlich ossärer Metastasierung liegt bei etwa 50 Monaten. Die Schmerzreduktion tritt etwa 2 Wochen nach Therapiebeginn ein, eine Rekalzifizierung ist nach 2–3 Monaten erreicht. Eine dauerhafte Schmerzkontrolle ergibt sich bei 80–90 %.

Tipp

Bei diffuser Skelettmetastasierung mit Schmerzen kann eine Teilkörperbestrahlung rasche Linderung bringen.

Die obere Halbkörperbestrahlung umfasst Thorax und proximales kraniales Stammskelett, die untere Halbkörperbestrahlung Becken und proximales unteres Stammskelett.

Die DEGRO hat eine Leitlinie zur Behandlung von Knochenmetastasen (Tab. 18.16) bzw. der metastatischen Myelonkompression (Tab. 18.17) erstellt (Souchon et al. 2009).

Tab. 18.17 DEGRO-Leitlinie zur Therapie der metastatischen Myelonkompression

Instabilität, knöcheren Myelonkompression und/oder Parese/Paraplegie
Unmittelbare chirurgische Intervention (innerhalb 24-48 Stunden) und postoperative RT
Myelonkompression ohne neurologische Defizite
Ambulante Patienten: Strahlentherapie
Bei Analgesie als zusätzlich erwünschtem Effekt: kurzes Therapieschema mit erhöhten Einzeldosen
Bei Rekalzifizierung als zusätzlich erwünschtem Effekt: fraktionierte Bestrahlung mit konventionellen Einzeldosen
Akuter Beginn der Parese/Paraplegie
Chirurgische Dekompression gefolgt von RT
Primäre RT falls Dekompression nicht möglich
Inoperabilität
RT, Fraktionierung abhängig von Lebenserwartung
Nach chirurgischer Dekompression
RT
Rezidiv im vorbestrahlten Bereich
Operation (falls möglich)
Re-Bestrahlung unter Verwendung von Hochpräzisionsverfahren

Hirnmetastasen

Bei 15–40 % der Patientinnen treten Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf auf.

Die palliative Therapie hat zum Ziel, eine Kontrolle der meist begleitend vorliegenden neurologischen Funktionsstörungen zu erreichen. Die Prognose ist ungünstig. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei etwa 6 Monaten. Einzelne Patientinnen mit günstigen Prognosefaktoren können auch länger überleben. Generelle Optionen sind die Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy (5 * 3 Gy pro Woche) bzw. 40 Gy (5 * 2 Gy pro Woche), sowie die Radiochirurgie und die neurochirurgische Resektion bei solitären kleinen Metastasen. Eine eindeutige Überlegenheit neurochirurgischer oder strahlentherapeutischer Verfahren konnte bisher nicht gezeigt werden, vielmehr erzielen beide Verfahren ähnliche Ergebnisse. Welche Therapieoptionen sinnvoll sind, hängt neben der Metastasenlokalisation auch von weiteren Faktoren wie der Symptomatik, dem Ausmaß der Metastasierung, dem Karnofsky-Index oder der extrakraniellen Tumorkontrolle ab. Bei etwa 80 % ergibt sich eine Verbesserung der neurologischen Beschwerden.

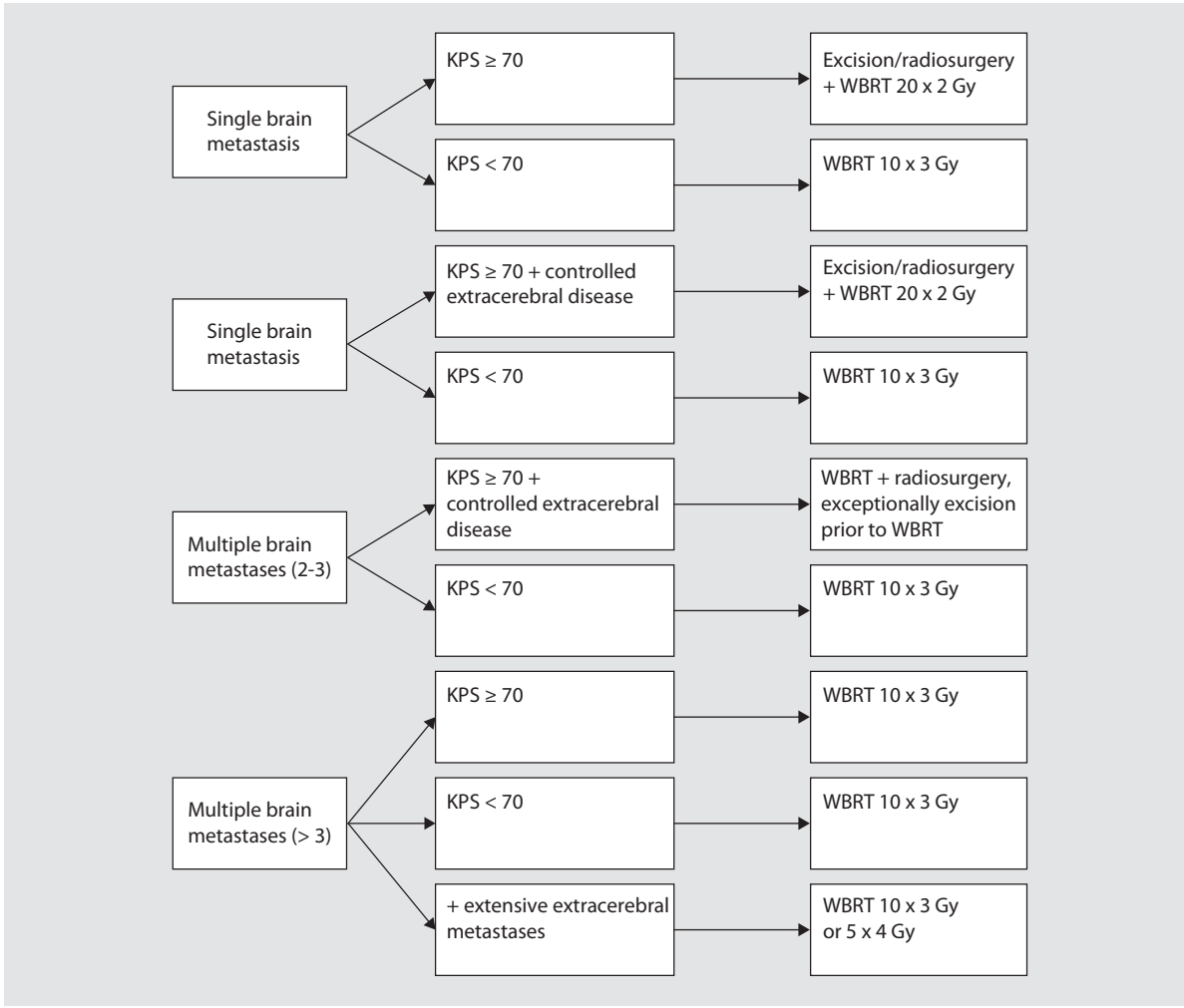


Abb. 18.17 Behandlungsalgorithmus Hirnmetastasen. (Feyer et al. 2010)

Die DEGRO hat eine Leitlinie zur Behandlung von Hirnmetastasen des Mammakarzinomes veröffentlicht, der Behandlungsalgorithmus kann Abb. 18.17 entnommen werden (Feyer et al. 2010).

18.16.2 Systemtherapie

Endokrine Therapie

Außer bei dringendem Remissionsdruck sollte bei hormonrezeptor-positiven Tumoren primär eine endokrine Therapie erfolgen. In der Postmenopause kann diese Therapie mit Antiöstrogenen (z. B. Tamoxifen) oder Aromatasehemmern erfolgen, abhängig von der evtl. bereits erfolgten Vortherapie. Der primäre Einsatz der Aromatasehemmer scheint bezüglich des Ansprechens etwas effektiver zu sein (Bonneterre et al. 2001). Eine Gestagengabe sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils erst nach Versagen der anderen endokrinen Therapien erfolgen. In der Prämenopause kommen dieselben Substanzen zur Anwendung, in der Regel erfolgt hier jedoch eine Kombination mit einem GnRH-Analogon (z. B. Goserelin).

Zytostatische Therapie

Eine palliative Chemotherapie ist bei hormonrezeptor-negativen Tumoren, fehlendem Ansprechen auf die endokrine Therapie, starken Beschwerden oder rascher Progredienz der Erkrankung indiziert. Zwar gehen Kombi-

Tab. 18.18 Nachsorgeuntersuchungen bezogen auf die klinische Kontrolle und die Mammographiefrequenz. (S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft)

Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom			
	Nachsorge		**Früherkennung**
Jahre nach Primärtherapie	1, 2, 3	4, 5	6 und weitere Jahre
Anamnese, körperliche Untersuchung, Aufklärung bzw. Information	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Ausnahme: Mammographie)	Nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv bzw. Metastasen		
Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Mammographie			
	1.–3. Jahr	**Ab 4. Jahr**	
Brusterhaltende Operation			
Befallene Brust	Mind. Einmal jährlich (alle 6 Monate insbesondere bei schwer zu beurteilenden Narbenverhältnissen)	Einmal jährlich	
Kontralaterale Brust	Einmal jährlich		
Mastektomie	Einmal jährlich		

nationschemotherapien im Vergleich zu Monotherapien mit höheren Ansprechraten einher, allerdings ist dies auch mit einer größeren Toxizität verbunden, ohne dabei das Gesamtüberleben zu verbessern. Außer bei dringendem Remissionsdruck sind daher Monotherapien vorzuziehen. Bei Her2/neu-positiven Tumoren sollte außerdem eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab bzw. Lapatinib erfolgen. In der Erstlinientherapie ist in Kombination mit Taxanen außerdem der antiangiogene Antikörper Bevacizumab zugelassen, im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie lassen sich hierdurch weitere Verbesserungen sowohl des Ansprechens als auch des progressionsfreien Überlebens erreichen (Miller et al. 2007).

Bisphosphonate

Bei Vorliegen von Knochenmetastasen sollte eine Therapie mit Bisphosphonaten erfolgen. Durch Osteoklasteninhibition und folgliche Reduktion der Knochenresorption lassen sich skelettbezogene Ereignisse (z. B. Knochenschmerzen, Frakturen, usw.) signifikant reduzieren (Kohno 2008). Die Gabe erfolgt in der Regel täglich per os oder 4-wöchentlich intravenös.

18.17 Nachsorge

Die Nachsorge nach einer Mammakarzinomerkrankung beginnt 3 Monate nach Abschluss der Primärbehandlung.

Sie ist neben der Verlaufskontrolle auch ein Beitrag zur physischen, psychischen und psychosozialen Rehabilitation. Sie sollte symptomorientiert sein und den individuellen Bedürfnissen angepasst werden.

Im Rahmen eines arbeitsteilig organisierten Gesamtkonzepts der Nachsorge hat der Radioonkologe die unverzichtbare ärztliche Pflicht, sich regelmäßig über die lokalen Ergebnisse seiner Tätigkeit zu informieren; er muss sich vergewissern, dass kein Lokal- oder lokoregionäres Rezidiv vorliegt, ob und wie ausgeprägt Spätfolgen der Strahlentherapie zu registrieren sind, und wie das kosmetische Ergebnis zu bewerten ist (Müller 2002).

Vom Strahlenschutzgesetz her ist der Radioonkologe verpflichtet, die Nachsorgeuntersuchung durchzuführen. Die Deutsche Krebsgesellschaft gibt in ihrer interdisziplinären nationalen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom die in Tab. 18.18 aufgeführten Empfehlungen heraus.

Abschließend folgt ein Flowsheet zum Mammakarzinom (Abb. 18.18).

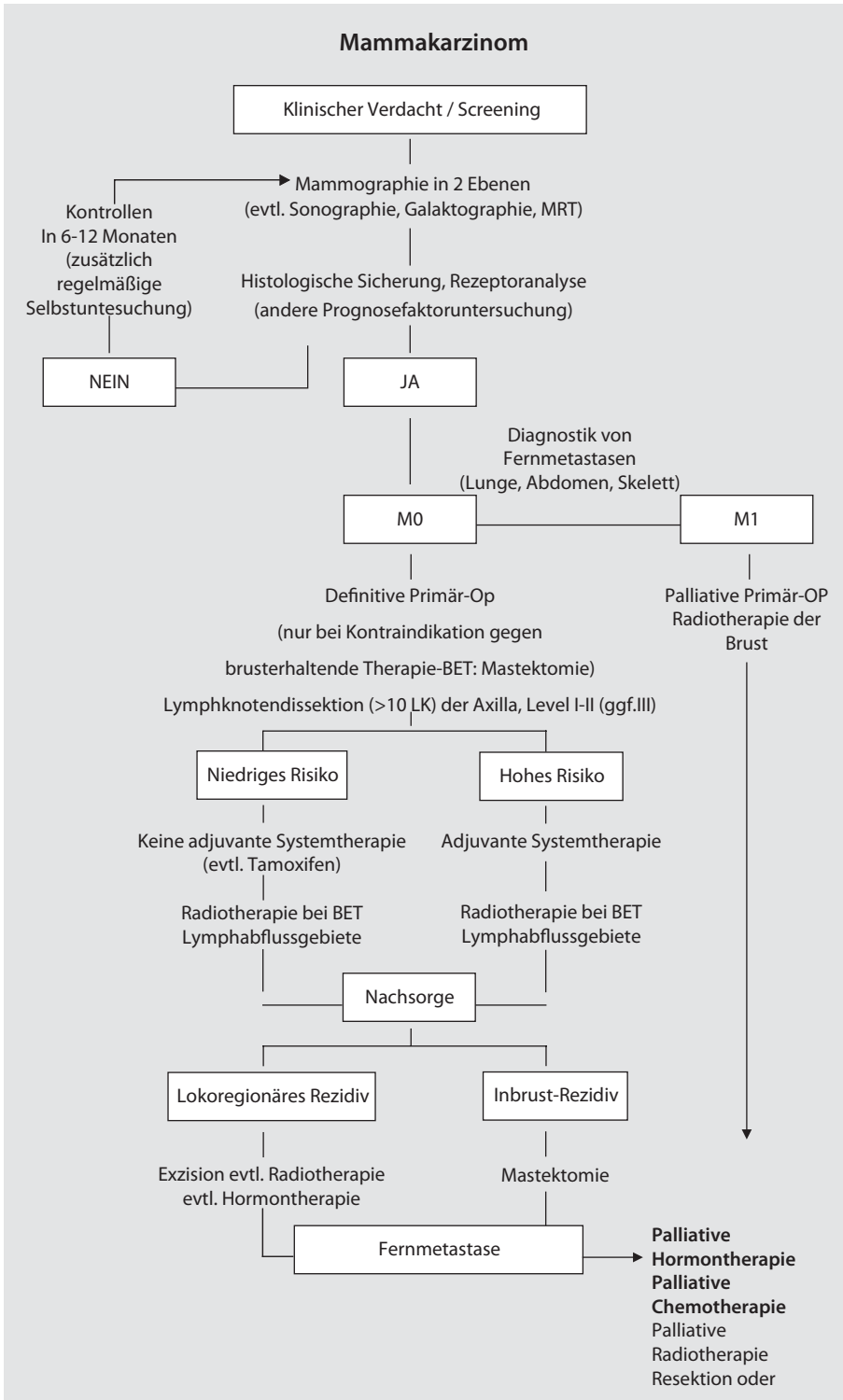


Abb. 18.18 Flowsheet: Mammakarzinom

Literatur

Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. (2009) Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 374(9707):2055–2063

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 291(14):1701–1712

Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am. J. Hum. Genet; 72(5):1117–1130

Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. (1996) Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J. Clin. Oncol 14(5):1558–1564

Atkins HL, Horrigan WD (1961) Treatment of locally advanced carcinoma of the breast with roentgen therapy and simple mastectomy. AJR 85:865–869

Bartelink H, Horiot J, Poortmans PM, et al. (2007) Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 25(22):3259–3265

Bartelink H, Horiot JC, Poortmanns P et al. (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 11;345(19):1378–1387

Bäsler R (1994) Pathologie des Mammakarzinoms. In: Klinische Onkologie 94/95. Schweizerische Rundschau für Medizin, Praxis Verlag Hallwag, S 216–233

Baum M (2001) The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women. Breast Cancer Res Treat 69(3):Abstract 8

Bayerl A, Frank D, Lenz A et al. (2001) Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost beim Mammakarzinom. Strahlenther Onkol 1:25–32

Becker H, Chang-Claude J (1996) Estimating population-specific disease risks for a given family history with an application to breast cancer. Fenet Epidemiol 13:229–242

Becker N, Junkermann H (2008) Betrachtungen aus epidemiologischer Sicht: Nutzen und Risiko des Mammografiescreenings. Dtsch Arztebl 105(8): 131–136

Becker N, Wahrendorf J (1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981–1990. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 366–370

Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, et al. (2007) Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:918–924

Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, et al. (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 371(9618):1098–1107

Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, et al. (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008;9(4):331–341

Beral V. (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362(9382):419–427

Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al. (2008) Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol 47(4):672–681

Block G, Patterson B, Suber A (1992) Fruit, vegetables and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 18:1–29

Bloom HJG, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 11:359–377

Boccardo F et al. (1999) LHRH-agonist (LHRH-A) + tamoxifen (TAM) versus LHRH-A alone in premenopausal women with advanced breast cancer (ABC): Results of a meta-analysis of four trials. Proc ASCO, abstract 416

Boccardo F et al. (2001) Sequential Tamoxifen and Aminoglutethimide versus Tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study. J Clin Oncol 19(22):4209–4215

Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, et al. (2001) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 92(9):2247–2258

Buttgereit U (1998) Lokalrezidivhäufigkeit des Mammacarcinoms bei brusterhaltender Operationstechnik und eingeschränktem Bestrahlungsvolumen. Inauguraldissertation der Medizin. Fakultät der Universität Freiburg

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N. Engl. J. Med.;348(17):1625–1638

Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J. Clin. Oncol 21(8):1431–1439

Clark RM, Whelan T, Levine M et al. (1996) Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillar dissection for node-negative breast cancer: An update. J Natur Cancer Inst 88:1659–1664

Clarke M, Collins R, Darby S, et al. (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 366(9503):2087–2106

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy NJ et al. (1998) Efficacy and safety of Herceptin (Human Anti-HER-2 antibody) as a single agent in 222 women with HER-2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc ASCO 17:97a

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 347:1713–1727

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. (2007) Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 369(9561):559–570

Cuzick J, Stewart H, Rutquist L et al. (1994) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. JCO 12:447–453

Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR (2009) Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J. Clin. Oncol 27(10):1615–1620

Dunst J, Eiermann W, Rauschecker HF, Winzer K-J, Wörrmann B (2002) Das lokale Rezidiv beim Mammakarzinom. Der Onkologe 8:867–873

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trails. New Engl J Med 333:1444–1455

Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. (2010) Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. Ann Oncol 21 (11):2188–2194

Ejlertsen B (1999) Comparable Effect of Ovarian Ablation (OA) and CMF Chemotherapy in Premenopausal Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients (PRP).ASCO Annual Meeting. Abstract 248

Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. (2006) SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. Acta Oncol 45(5):536–543

Erren TC (2001) A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. Bioelectromagnetics Suppl. 5: S105–119

Feyer P, Sautter-Bihl M, Budach W, et al. (2010) DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol 186(2):63–69

Fischer B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R and other contributing NSABP investigators (1988) Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicator of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B06. J Clin Oncol 6:1076–1087

Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. (1995) Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N* Engl J Med 333(22):1456–1461

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4141–4149

Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. (1998) Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16:441–452

Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. (1999) Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. Lancet 353:1993–2001

Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N (2002) Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. NEJM 347:567–575

Fletcher GH (1972) Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. Cancer 29:549–551

Floyd SR, Taghian AG (2009) Post-mastectomy radiation in large node-negative breast tumors: does size really matter? *Radiother Oncol*. 2009;91(1):33–37

Fowble B, Hanlon A, Freedmann G et al. (2000) Internal mammary node irradiation either decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:883–894

Gerber B (2001) Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko Dtsch Arztebl 98(24): A1612–1619

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N. Engl. J. Med 360(7):679–691

Gold HT, Do HT, Dick AW (2008) Correlates and effect of suboptimal radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ or early invasive breast cancer. Cancer 113(11):3108–3115

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann. Oncol;20(8):1319–1329

Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. (2005) Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J. Natl. Cancer Inst 97(17):1262–1271

Haffty B, Buchholz T, Perez C (2008) Breast Tumors: Early Stage Breast Cancer. In: Perez CA, Brady LW (Hrsg) Principles and practice of radiation oncology. 5. Auflage Lippincott, Philadelphia, pp 1175–1291

Hammer J, Seewald DH, Track C et al. (1994) Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. Radiology 193:573–577

Hammer J, Track C, Seewald DH, Spiegl K, Feichtinger J, Weis E (2002) 192-Ir HDR brachytherapy or electron beam boost or no boost in breast conserving therapy: a retrospective comparison. Strahlenther Oncol 178 (Sondernr. 1):3

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al. (2009) Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts*)* 27(15S):511

Harms W, Krempien R, Grehn C, Hensley F, Berns C, Wannemacher M (2003) Rebestrahlung der Thoraxwand bei lokal rezidivierenden Mammakarzinomen. Zentralbl Gynäkol

Harms W, Krempien R, Hensley F, Berns C, Fritz P, Wannenmacher M (2002) 5-year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost after breast-conserving therapy in patients at high risk for local recurrence from breast cancer. Strahlenther Oncol 11:607–614

Hennequin C, Durdux C, Espie M et al. (1999) High-dose-rate brachytherapy for early breast cancer: an ambulatory technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:85–90

Hoeller U, Borgmann K, Feyer P, Souchon R. (2007) On the interaction of adjuvant radiotherapy and tamoxifen treatment for breast cancer. Strahlenther Onkol 183(10):535–544

Höffken K (2002) Neue TNM-Klassifikation bei Brustkrebs. Onkologe 8:789

Hofmann W, Schlag PM, Scherneck S (1998) Genetische Prädisposition beim Mammacarcinom. Onkologe 4:868–877

Holland et al. (1985) Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinoma. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 56 (5):979–990

Holli K, Hietanen P, Saaristo R, et al. (2009) Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. J. Clin. Oncol. 2009 27(6):927–932

Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benitez J. (2006) Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. Oncogene;25(43):5837–5845

Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benitez J. (2006) Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. Oncogene 25(43):5837–5845

Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. (2003) Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcino-

ma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet 62(9378):95–102

Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365(9453):60–62

Jacobs H (1988) Experiences with interstitial HDR afterloading therapy in genital and breast cancer. Sonderb Strahlenther Onkol 82:266–270

Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. (2002) Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer–Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J. Clin. Oncol. 20(24):4621–4627

Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366(9484):455–462

Jatoi I, Proschan MA (2005) Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. Am. J. Clin. Oncol. 28(3):289–294

Jones HA, Antonini N, Hart AAM, et al. (2009) Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J. Clin. Oncol. 27(30):4939–4947

Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al. (2000) Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. Lancet 355:528–533

Kaufmann M, Jonat W, v. Minckwitz G (2001) Aktuelle Empfehlung zur Therapie primärer Mammakarzinome. Dt Ärzteblatt 33:1839–1841

Kohno N. (2008) Treatment of breast cancer with bone metastasis: bisphosphonate treatment - current and future. Int. *J.* Clin. Oncol. 13(1):18–23

Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. (2003) Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J. Natl. Cancer Inst 95(2):142–153

Kreienberg R (2002) Mammakarzinom-Statements. Forum 1/02:36–41

Kuhl C. (2007) The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology 244(2):356–378

Kurtz J (2001) Which patients don't need a tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy? Strahlenther Onkol 177:33–36

Lancaster JM, Wooster R, Manjion J et al. (1996) BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers. Nab Genet 13/2:238–240

Lee SA, Ross RK, Pike MC. (2005) An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. Br. J. Cancer. 92(11):2049–2058

Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al. (1994) Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. J. Natl. Cancer Inst. 86(9):717–722

Lind PA et al. (2002) Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/– regional radiation therapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(1): 137–143

Lohr F, Heggemann F, Papavassiliu T et al. (2009) Is cardiotoxicity still an issue after breast-conserving surgery and could it be reduced by multifield IMRT? Strahlenther Onkol. Apr;185(4):222–230

Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. (2006) Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J. Clin. Oncol 24(30):4888–4894

Look MP, van Putten WLJ, Duffy MJ, et al. (2002) Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. J. Natl. Cancer Inst. 94(2):116–128

Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV (1994) Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. J Natl Cancer Just 86/12:921–925

Manning M, Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK et al. (2000) Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1301–1306

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 352(22):2302–2313

Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. (2008) Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 100(11):805–814

Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, et al. (2010) Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). Acta Oncol. 49(1):24–34

Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, et al. (2007) Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann. Oncol. 18(5):859–867

McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. (2007) Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 68(4):1004–1009

Miller K, Wang M, Gralow J, et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 357(26):2666–2676

Müller RP (2002) Strahlentherapie des Mammakarzinoms. In: Kreienberg et al. (Hrsg) Management des Mammakarzinoms, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 205–221

National Cancer Institute (2013) Breast Cancertreatment (PDQ): Health professional version.http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional. Zugegriffen:06. April 2013

Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. (2006) Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J. Clin. Oncol. 24(15):2268–2275

Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, et al. (2009) Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. J. Clin. Oncol. 27(1):16–23

Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. (2007) Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol. 82(3):247–53

Petrova-Schumann K, Lukas P (2002) Kosmetische Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms nach postoperativer homogener Photonenbestrahlung mit 56 Gy. Strahlenther Oncol 178 (Sondernr. 1):4

Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. (2003) Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy

versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. Cancer. 98(4):697–702
Polgár C, Fodor J, Major T, et al. (2007) Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma–5-year results of a randomized trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69(3):694–702
Poortmans PM, Collette L, Horiot J, et al. (2009) Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. Radiother Oncol. 90(1):80–85
Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. (2005) Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 97(2):116–126
Recht A, Gray R, Davidson NE et al. (1999) Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 17:1689–1700
Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, et al. (2006) The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. Int. J. Cancer. 118(11):2882–2887
Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, et al. (2008) Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. Breast Cancer. 15(1):40–46
Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. (1997) Role of 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial, Lion/France. J Clin Oncol 15:963–968
Rosen PP, Groshen S, Sanjo PE, Kinne DW, Hellmann S (1989) A long-term follow-up study of survival in Stage I (T_1 N_0 M_0) and Stage II (T_1 N_1 M_0) breast carcinoma. J Clin Oncol 7:355–366
Rowell NP (2009) Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. Radiother Oncol. 91(1):23–32
Roy I, Fortin A, Larochelle M (2001) The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. Radiother Oncol 58(3):333–339
Sack H, Thesen N (1996) Brustdrüse, In: Scherer E, Sack H (Hrsg) Strahlentherapie Radiologische Onkologie, Kap. 34. S 661–681
Sanghani M, Balk EM, Cady B (2009) Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 115(8):1613–1620
Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, et al. (2005) Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. J. Clin. Oncol. 23(1):30–40
Sauer R (2000) Adjuvante Radiotherapie nach brusterhaltender Operation des Mammakarzinoms. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the art. Zuckschwerd, München Bern Wien San Francisco, S 225–233
Sautter-Bihl M, Budach W, Dunst J, et al. (2007) DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(12):661–666
Sautter-Bihl M, Hültenschmidt B, Melcher U, Ulmer U (2002) Radiotherapy of internal mammary lymph nodes in breast cancer. Strahlenther Oncol 1:18–24
Sautter-Bihl M, Souchon R, Budach W, et al. (2008) DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther Onkol. 184(7):347–53
Sayer HG, Claßen J, Budach W, Höffken K (2002) Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Onkologe 8:874–879
Schreer J (1998) Früherkennung und Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. Onkologe 10:902–913
Shak S, Paton V, Bajamonde A et al. (1998) Addition of Herceptin (Humanized Anti HER2 Antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2 + MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. Proc, ASCO 17:98 a
Sickles E (2000) Breast imaging: from 1965 to the present. Radiology 215:1–16
Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. (1996) A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 77:2267–2274
Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. (1999) The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. NEJM 340:1455–1461
Silverstein MJ. T (2003) he University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. 186(4):337–343
Sinclair S, Swain SM. (2010) Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. Cancer 116(11 Suppl):2821–2828
Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. (2007) 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 369(9555):29–36
Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. (1998) Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. JAMA;279(7):535–540
Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, et al. (2009) DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). Strahlenther Onkol. 185(7):417–424
Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. (2010) Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J.* Clin. Oncol 28(5):731–737
Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. (2010) Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. Ann. Surg. Oncol. 17(7):1854–1861
Strom EA, Woodward WA, Katz A, et al. (2005) Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63(5):1508–1513
Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD (2003) Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy–a systematic review of randomised trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 15(6):345–352
Tallet AV, Salem N, Moutardier V, et al. (2003) Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and esthetic results. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57(1):136–142
Thilmann C, Zabel A, Kuhn S et al. (2002) Invers geplante intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung bei einer Patientin mit rechtsseitigem Mammakarzinom und Trichterbrust. Strahlenther Onkol 11:637–643
Tjan-Heijnen VC, Pepels MJ, de Boer M, et al. (2009) Impact of omission of completion axillary lymph node dissection (cALND) or axillary radiotherapy (ax RT) in breast cancer patients with micrometastases (pN1mi) or isolated tumor cells (pN0[i+]) in the sentinel lymph node (SN): Results from the MIRROR study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 27(18S):CRA506
Toledano A, Garaud P, Serin D, et al. (2006) Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65(2):324–332

Tran NV, Chang DW et al. (2001) Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. Plast Reconstr Surg 108 (July):78–82

Truong PT, Jones SO, Kader HA, et al. (2009) Patients with t1 to t2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 73(2):357–364

Unnithan J, Macklis R (2001) Contralateral breast cancer risk. Radiother Oncol 60:239–246

Untch M, de Waal JC, Dimpfl T et al. (2003) Klinik der In-situ-Karzinome. Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. (2010) Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 376(9735):91–102

van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. (2009) Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J. Natl. Cancer Inst. 92(14):1143–1150

Van Dyngen JA, Bartelink H, Fentismann JS et al. (1992) Factors influencing local relapse and survival and results of salonge treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TMM stage and II breast cancer. Eur J Cancer 28A:801–805

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 347(16):1227–1232

Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. (2001) Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol. 12(7):997–1003

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N. Engl. J. Med. 349(6):546–553

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. (2007) Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol. 2:28

Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, et al. (2008) Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70(2):477–484

Wazer DE, Lowther D, Boyle T et al. (2001) Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:107–111

Wenz F, Welzel G, Blank E, et al. (2010) Intraoperative Radiotherapy as a Boost During Breast-Conserving Surgery Using Low-Kilovoltage X-Rays: The First 5 Years of Experience With a Novel Approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77

Whelan TJ, Pignol J, Levine MN, et al. (2010) Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N. Engl. J. Med. 362(6):513–520

Winzer K, Sauer R, Sauerbrei W, et al. (2004) Radiation therapy after breast-conserving surgery; first results of a randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. Eur J Cancer 40 (7):998–1005

Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. (2006) Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol. 24(7):1031–10366

Wong JS, O'Neill A, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Silver B, Harris JR (2000) The relationship between lymphatic vessel invasion, tumor size, and pathologic nodes status: can we predict who can avoid a third field in the absence of axillary dissection? Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(1):133–137

Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. (2008) A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann. Surg. 247(2):207–213

Thoraxorgane

S.E. Combs, J. Debus

19.1 Bronchialkarzinom – 558
19.1.1 Inzidenz – 558
19.1.2 Risikofaktoren – 558
19.1.3 Histologie – 558
19.1.4 Anatomie – 559
19.1.5 Diagnostik – 560
19.1.6 Klinische Untersuchung – 560
19.1.7 Radiologie – 560
19.1.8 Bronchoskopie – 561
19.1.9 Mediastinoskopie – 561
19.1.10 Thorakoskopie und Thorakotomie – 561
19.1.11 Weitere Diagnostik – 561
19.1.12 Staging – 562

19.2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Therapie-prinzipien und Bestrahlungsindikation – 562
19.2.1 Frühstadien (UICC I, II sowie III A (T3 N1 M0)) – 562
19.2.2 Fortgeschrittene Stadien UICC III – 563
19.2.3 Pancoast-Tumoren – 565
19.2.4 Metastasiert UICC IV – 565
19.2.5 Bestrahlungstechnik – 566
19.2.6 Ergebnisse nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom – 572
19.2.7 Kleinzelliges Bronchialkarzinom – 575
19.2.8 Für beide Bronchialkarzinomtypen geltende Ergebnisse – 577
19.2.9 Nebenwirkungen – 578
19.2.10 Nachsorge – 578
19.2.11 Aktuelle Trends beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom – 579

19.3 Mesotheliom – 583

19.4 Thymom – 584
19.4.1 Postoperative Strahlentherapie – 584

Literatur – 585

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_19, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Die Strahlentherapie ist eine wichtige Säule in der Behandlung von Thoraxtumoren. Abhängig von der Histologie, dem Staging sowie dem Allgemeinzustand des Patienten wird sie in kurativen oder palliativen Konzepten eingesetzt. Hierfür ist eine exakte Diagnostik und histopathologische Subklassikation von entscheidender Bedeutung. Moderne Techniken haben das Therapeutische Fenster zur Behandlung von Lungentumoren erweitert, mit Techniken wie der extrakraniellen Stereotaxie oder auch der Partikeltherapie. Häufige Konzepte enthalten eine Kombination mit Chemotherapie oder molekularen Substanzen. Nicht nur die Behandlung des Primarius, sondern auch dessen Metastasen bedürfen häufig einer strahlentherapeutischen Behandlung. Hierbei kann beispielsweise auch eine prophylaktische Strahlentherapie des Gehirns abhängig von der Histologie des Tumors einen positiven Einfluss auf das Outcome haben.

19.1 Bronchialkarzinom

19.1.1 Inzidenz

Das Bronchialkarzinom zeigt die weltweit die höchste altersstandardisierte Mortalitätsrate.Sie betrug im Jahre 2006 bei den Männern 53,7 pro 100000 Einwohner, bei den Frauen 18,1 pro 100.000 Einwohner. In Europa betrug die Inzidenz des Bronchialkarzinoms für Männer 60,8 pro 100.000 Einwohner, für Frauen 23,7 pro 100.000 Einwohner (Robert-Koch-Institut 2006). In den USA werden 222.500 Neuerkrankungen jährlich diagnostiziert, und 157.3000 Todesfälle sind auf Lungentumoren zurückzuführen (National Cancer Institute, 2010). Die kontinuierlich steigende Inzidenz bei Frauen geht mit einer leicht sinkenden Erkrankungshäufigkeit bei Männern einher.

19.1.2 Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für das Bronchialkarzinom stellt das Rauchen dar.

Aktuell wird geschätzt, dass 85–90 % Todesfälle durch Lungenkrebs auf das Rauchen zurückzuführen sind (National Institue for Clinical Excellence 2005; National Cancer Institute 2010). Das alterskorrigierte relative Risiko beträgt für Raucher mit einem Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag ungefähr 20 und es gibt Hinweise darauf, dass 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von 40 Jahren geraucht mit einem höheren Risiko verbunden sind als 40 Zigaretten pro Tag in einem Zeitraum von 20 Jahren (Peto 1986). Das Erkrankungsrisiko kann durch Beendigung des Rauchens über Jahre vermindert werden, es geht 10 Jahre nach Rauchabstinenz um 30–50 % zurück (National Cancer Institute 2002). Nach 15–20 Jahren ist das Risiko für einen ehemaligen Raucher jedoch immer noch 2- bis 3-mal höher als bei einem Nichtraucher und selbst nach 30 Jahren bleibt das relative Risiko gegenüber einem lebenslangen Nichtraucher erhöht. Das relative Risiko für Passivraucher ist etwa 1,2-fach erhöht gegenüber nichtexponierten Nichtrauchern.

Nichtraucher, die Zigarettenrauch exponiert sind, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Lungenkrebs: Mitbewohner von Rauchern haben ein ca. 20–30 % höheres Erkrankungsrisiko durch Passivrauchen (U.S. Department of Health and Human Services, 2006).

Weitere Risikofaktoren sind Exposition mit Asbest, Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Nickel, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Radon, Vinylchlorid, Dieselruß und Schweißrauch sowie die Exposition gegenüber Kühlschmiermitteln und künstlichen Mineralfasern (Jockei et al. 1995). Schätzungen haben gezeigt, dass Radon der hauptsächliche Risikofaktor für die Lungenkrebsentstehung bei Nichtrauchern ist (EPA 2013). Durch Asbest werden ca. 3–4 % der thorakalen Tumoren ausgelöst, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich Rauchen (Omenn et al. 1986).

19.1.3 Histologie

Klassischerweise erfolgte die klinische Einteilung bisher immer in 2 große Hauptgruppen:

- nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC) und
- kleinzelligen Karzinome (SCLC).

NSCLC Die Gruppe der NSCLC macht etwa 85 % aller Lungenkarzinome aus, und kann in 2 große Subgruppen unterteilt werden: Plattenepithelkarzinome und Nicht-Plattenpithelkarzinome (Adenokarzinome, Großzellige Karzinome und andere Histologien). Heute werden eine Reihe molekularer Marker zur pathologischen Klassifizierung von Lungentumoren herangezogen. Diese können auch besondere prognostische Subgruppen identifizieren; so zeichnen sich z. B. Patienten mit k-ras Mutationen durch eine schlechtere Prognose aus (Strahlenschutzkommission SSK, 2009; Menzler et al. 2006).

Plattenepithelkarzinome sind mit 30–40 % der häufigste nichtkleinzellige histologische Tumortyp. Plattenepithelkarzinome sind in über 60 % der Fälle zentral lokalisiert.

Tab. 19.1 Immunphänotypische Merkmale für die pathologisch-anatomische Diagnostik. (WHO Classification of Tumors 2004; Ordonez et al. 2005).

z. B. Neuroendokrine Tumore	Chromogranin, Synapthophysin
z. B. Kleinzellige Tumore	Keratin, EMA, TTF-1, Ki67 > 50 %, ggf. Chromogranin, ggf. NCAM
z. B. Plattenepithelkarzinome	Verhornung und/oder Interzellularbrücken, CK 5/6 und/oder p63 und/oder hochmolekulare Zytokeratine

Adenokarzinome sind der häufigste Tumortyp bei Nichtrauchern. Der Anteil an allen Lungenkrebsformen beträgt in großen epidemiologischen Studien etwa 30 %. Adenokarzinome sind bevorzugt in der Lungenperipherie mit einer charakteristischen alveolären Ausbreitung lokalisiert. Die histologische Abgrenzung primärer Lungentumoren von Metastasen anderer drüsiger Primärtumoren kann schwierig sein. **Bronchioloalveoläre Karzinome** gelten als Sonderform der Adenokarzinome und zeigen seltener Lymphknoten- und Fernmetastasen. **Großzellige Karzinome** werden als eigenständige histologische Gruppe in der WHO-Klassifikation geführt. Sie machen einen Anteil von etwa 10 % an der Gesamtzahl aus. Großzellige Karzinome mit neuroendokrinen Charakteristika sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden (Rusch et al. 1996).

SCLC **Kleinzellige Karzinome** machen etwa 20–25 % aller malignen Lungentumoren aus, bei etwa der Hälfte handelt es sich um Mischtumoren. Sie haben eine hohe Proliferationsrate und zeigen eine hohe Tendenz zur Fernmetastasierung. Die Tumoren zeigen häufig eine Koinzidenz mit paraneoplastischen Syndromen, z. B. ektoper Hormonproduktion. Trotz verschiedenartiger Expression von Antigenen in den Tumorzellen kann häufig die neuronenspezifische Enolase (NSE) als erhöht nachgewiesen und im weiteren Verlauf als Marker verwendet werden.

Aufgrund der erheblichen Unterschiede in den phänotypischen Wachstumsmustern werden jedoch heute eine Reihe pathoanatomischer Subgruppen zur Diagnose herangezogen:

pathoanatomischer Subgruppen

- Plattenepithelkarzinome mit den Varianten papillär, klarzellig, kleinzellig sowie basaloid
- Adenokarzinom mit den Varianten gemischtzellig, azinär, papillär, bronchioalveolär sowie solide Adenokarzinome mit Schleimbildung.
- Großzellige Karzinome mit den Varianten großzelliges neuroendokrines Karzinom, kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom, basaloides Karzinom, lymphoadpitheliom-ähnliches Karzinom, klarzelliges Karzinom, großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp
- Kleinzelliges Karzinom
- Adenosquamöses Karzinom
- Karzinoidtumor mit den Varianten typisch und atypisch
- Speicheldrüsentumoren mit den varianten mukoepidermoides Karzinom, adenoid-zystisches-Karzinom, epithelial-myoepitheliales Karzinom

Um eine exakte Abgrenzung primärer Lungentumoren von pulmonalen Metastasen anderer Primärtumoren zu gewährleisten, werden immunphänotypische Merkmale für die pathologisch-anatomische Diagnostik herangezogen. Tab. 19.1

19.1.4 Anatomie

Der rechte Lungenflügel ist in 3 Lappen, der linke in 2 Lappen unterteilt. Den bronchoarteriellen Einheiten folgend, werden beide Lungen in jeweils 10 Segmente unterteilt. Die **Tumorausbreitung** erfolgt über 3 Wege:

- lokal (intrathorakal) per continuitatem,
- regional (über die Lymphbahnen) und
- distant (hämatogen).

Die Lymphe der Lunge wird vorwiegend zentripetal über Bahnen abgeleitet, die entlang der Bronchiolen und Bronchien verlaufen. Bei Diagnosestellung sind in etwa 50 % der Fälle bereits die regionären Lymphknoten mitbeteiligt. Selbst bei primär operabel erscheinenden Tumoren finden sich bei der Mediastinoskopie bereits in 34 % mediastinale Lymphknotenmetastasen (Greschuchna u. Maassen 1973). Die supraklavikulären und Skalenuslymphknoten sind bei 2–37 % der Patienten befallen. Bei der hämatogenen Metastasierung werden alle Organe und Körperregionen befallen. Besonders häufig metastasieren Bronchuskarzinome

- in das Gehirn,
- die Knochen,
- in die Leber und
- die Nebennieren.

19.1.5 Diagnostik

Ziel der prätherapeutischen Diagnostik ist eine möglichst exakte Bestimmung der Tumorausbreitung, der histologischen Klassifikation und die Erfassung allgemeiner Leistungsparameter wie Karnofsky-Index, Lungenfunktion usw.

Die klinischen Symptome des Bronchialkarzinoms können durch den Primarius auftreten, durch nodale Metastasen oder Fernmetastasen, sowie durch paraneoplastische Syndrome. Zentral liegenden endobronchiale Tumoren gehen zumeist mit Husten, Hämoptysen, postobstruktiven Pneumonien sowie mit Dyspnoe einher. Bei chronischem Nikotinabusus treten diese Symptome sehr oft nicht neu auf, sonders stellen eine Exazerbation bestehender Beschwerden dar. Periphere Tumoren sind oft asymptomatisch, es sei denn sie infiltrieren die Thoraxwand und führen zu einer oft ausgeprägten Schmerzsymptomatik. Tumoren des Sulcus superior infiltrieren oft den Plexus brachialis mit Schmerzen und neurologischer Symptomatik wie Schwäche und Paresen von Schulter und Arm; oder sie infiltrieren den Sympathischen Grenzstrang (Ganglion stellatum) mit Horner's Snydrome mit ipsilateraler Ptosis, Miosis und Anhidriosis. Sehr häufig werden auch Heiserkeit (Rekurrensparese) bzw. Dysphagie (Ösophagusinfiltration) durch direkte Tumorinfiltration beobachtet. Bei einem Drittel der Patienten treten zudem systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust oder allgemeines Schwächegefühl auf.

Symptome infiltrierter Lymphknoten entstehen zumeist durch Kompression umgebender Strukturen. Durch den Primärtumor oder große Lymphknotenkonglomerate kann auch das Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflussstauung) entstehen, das auch eine strahlentherapeutische Notfallsituation darstellen kann.

19.1.6 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung ist neben Perkussion und Auskultation der Lunge die Palpation der Lymphknoten, speziell der supraklavikulären Lymphknotenregionen, wichtig. Auf mögliche paraneoplastische Syndrome wie das Lambert-Eaton-Syndrom sollte geachtet werden. Spezifische Tumormarker können für die Diagnose wie für die Verlaufskonrollte geeignet sein; hierzu zählen u. a. Plattenepithelantigene (SCC-A, CYFRA-21) und die neuronenspezifische Enolase (NSE).

19.1.7 Radiologie

Die Thoraxübersichtsaufnahme stellt häufig die Erstuntersuchung dar und wird obligat durch eine Computertomographie für die Planung der Therapie ergänzt. Sensitivität und Spezifität liegen in einer Größenordnung von 43–81% bzw. 44–87% für mediastinale Lymphknoten, wobei i.Allg. eine Größe über 1 cm für den kleineren Durchmesser als pathologisch angesehen wird (Lloyd u. Silvestri 2001; Deslauriers u. Gregoire 2000).

Der exakte Stellenwert der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der thorakalen Diagnostik ist derzeit noch in der Evaluation. Insgesamt ist die MRT-Untersuchung von einem in der Thoraxradiologie erfahrenen Radiologen zur Darstellung des Primarius sowie Infiltrationen von Nachbarorganen und einer CT in der Regel nicht unterlegen. Durch Diagnostik spezifischer klinischer Situationen jedoch liefert die MRT eine bessere Darstellbarkeit, wie etwa bei einer Thoraxwandinfiltration, Mediastinalinfiltration sowie Infiltration oder Umscheidung vaskulärer und neuraler Strukturen, von Wirbelkörpern, Spinalkanal, oder bei der Diagnostik von Pancoast-Tumoren.

Die Positronenemissionstomographie hat sich als nuklearmedizinisches Verfahren sinnvoll zur Beurteilung der Dignität eines Lungenrundherdes, zum mediastinalen Lymphknoten-Staging und in der Rezidivdiagnostik etabliert. Die diagnostische Treffsicherheit wird mit etwa 90 % angegeben (Hughes 1996). Moderne Geräte, die eine fusionierte Bildaquisition ermöglichen, übertreffen die Diagnostik mit einzeln ausgenommenen und nachträglich korrelierten PET und CT Aufnahmen, da insbesondere die bessere räumliche Zuordnung sowie z. B. die bessere Abgrenzbarkeit von Atelektasen und Tumoranteilen durch die direkte Fusion besser möglich sind ◘ Abb. 19.1 (Lardinois et al. 2003; Cerfolio et al. 2004; Halpern et al. 2005). Besonders wichtig hat sich eine FDG-PET-Untersuchung als Ganzkörperdiagnostik zum Staging erwiesen: Es konnte gezeigt werden, dass Fernmetastasen von Lungentumoren mit einer Trefferquote von über 90 % durch eine zusätzliche PET-CT Untersuchung nachgewiesen werden können; dies geht mit einer Änderung des Tumorstadiums in ca. 20 % der Patienten einher (Mayor, 2005; Weber et al. 2003). Unerwartete Fernmetastasen können hierbei auch bei niedrigen Tumorstadien nachgewiesen werden (Mac Manus et al. 2001). Im Stadium I werden ca. 7,5 %, im Stadium II 18 %, sowie im Stadium III ca. 24 % unerwartete Fernmetastasen durch eine zusätzliche PET-CT Untersuchung aufgezeigt. Bezüglich ossärer Metastasen eines Lungenkarzinoms zeigt sich die FDG-PET einer konventionellen Knochenszintigraphie überlegen (Shaw 1984, Song 2009); bei zerebralen Metastasen hat die FDG-PET eine nicht ausreichende Genauigkeit und sollte eine CT- und/oder MRT-Untersuchung zum Staging und zur Verlaufsdiagnose nicht ersetzen (Griffeth et al. 1993; Palm et al. 1999; Goeckenjahn et al., 2010).

Gerade in der Zielvolumendefinition der Strahlentherapie kann die PET-Untersuchung entscheidende

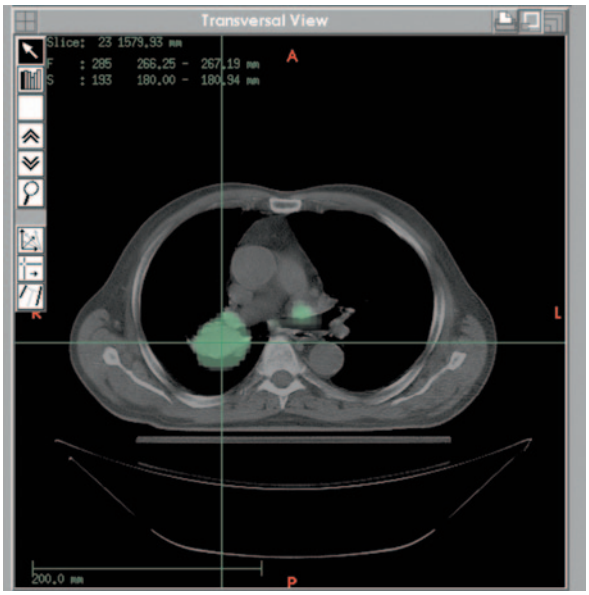


Abb. 19.1 Integration von PET_Information in die CT zur besseren Unterscheidung zwischen makroskopischem Tumor und reaktiver Lymphknotenvergrößerung des Mediastinums

Informationen über Ausdehnung und Abgrenzung z. B. von Atelektasen, sowie Lymphknotenbeteiligung geben (Abb. 19.1). Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass die Kombination von CT und FDG-PET einer alleinigen CT-Diagnostik zur Beurteilung des Primarius sowie der mediastinalen Lymphknoten überlegen ist (Lardinois et al. 2003; Cefolio et al. 2004; Halpern et al., 2005). In 5 Metaanalysen zeigte sich eine Sensitivität von 74–85 % und eine Spezifiät von 85–92 % zur Unterscheidung zwischen N0/N1 und N2/N3 (Goeckenjahn 2010). Dabei konnte gezeigt werden, dass ein unauffälliges Mediastinum in der FDG-PET Untersuchung etwa 13 % mediastinalen Lymphknotenbefall aufweist, während dies bei einer alleinigen CT-Untersuchung bei ca. 54 % liegt, was durch anschließende Medianoskopie nachgewiesen worden ist (Detterbeck et al. 2007).

19.1.8 Bronchoskopie

Neben den radiodiagnostischen Untersuchungen ist die Bronchoskopie die wichtigste Untersuchung im Rahmen der Basisdiagnostik, da mit ihrer Hilfe eine histologische Klärung und die Beurteilung der endobronchialen Ausdehnung möglich ist. In der modernen bronchoskopischen Diagnostik werden ebenfalls Fluoreszenztechniken und endobronchiale Ultraschallverfahren eingesetzt. Die Bronchoskopie ist für die genaue präoperative Festlegung der Resektionslinien unverzichtbar.

19.1.9 Mediastinoskopie

Mittels Mediastinoskopie werden vergrößerte mediastinale Lymphknoten biopsiert und histopathologisch abgeklärt. Sie hat durch die hohe Spezifität einen wichtigen Stellenwert bei der präoperativen Festlegung des Lymphknotenstatus (Catarino et al. 2006).

19.1.10 Thorakoskopie und Thorakotomie

Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) gestattet gezielte Biopsien und wird zur weiteren Abklärung unklarer Befunde eingesetzt. Voraussetzung ist ein freier, nicht durch Verwachsungen behinderter Zugang zum Pleuraraum. Gelingt mit allen angeführten Methoden die histologische Sicherung nicht, ist besonders bei einem potenziell kurativ zu behandelnden Tumor die diagnostische Thorakotomie indiziert.

Vor Beginn einer lokalen Therapie in kurativer Absicht müssen Fernmetastasen ausgeschlossen werden. Hierzu werden zusätzlich zu den lokalen Untersuchungen ein FDG-PET, eine Skelettszintigraphie und eine Oberbauchsonographie durchgeführt. Zusätzlich wird bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren, besonders wenn kurative multimodale Therapien durchgeführt werden, auch eine MRT des Kopfes zum Ausschluss von Hirnmetastasen empfohlen.

19.1.11 Weitere Diagnostik

Neben der tumorspezifischen Diagnostik ist besonders bei Patienten mit Bronchialkarzinom eine allgemeinmedizinische und pneumologische Diagnostik notwendig, da diese Patienten häufig unter einer starken Komorbidität mit eingeschränkter Lungenfunktion leiden. Abhängig vom Ausmaß der geplanten Resektion gilt eine FEV1> 2 l (für Pneumonektomie) und> 1,5 l (für Lobektomie) als akzeptabel (Thomas et al. 2000). Es ist hilfreich, die zu erwartende FEV1 nach einer Operation bzw. Strahlenbehandlung abzuschätzen, um die Indikation für die jeweilige Therapie sicherer stellen zu können. Es ist bekannt, dass die perioperativen Resektionsrisiken in Relation zum absoluten prädiktiven FEV 1 stehen, und man weiss heute, dass eine prädiktive postoperative FEV1 von 800ml ausreichend ist für eine operative Resektion (Olsen et a., 1975). Für die Abschätzung der Gesamtkonstellation sind jedoch nicht nur funktionelle Parameter, sondern auch Patientenalter und Komorbiditäten wichtig; Höheres Patientenalter alleine sollte kein Ausschluss für eine Therapie sein (Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie), sondern das Spetkrum der Begleiterkrankungen ist hier von größerer

Tab. 19.2 TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)

T1		Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
	T1a	Läsion bis 2 cm
	T1b	Läsion > 2 cm–3 cm
T2		Tumor> 3 cm ≤ 7cm mit Befall von – Hauptbronchus > 2cm entfernt von Carina oder – Viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
	T2a	Läsion bis 5 cm
	T2b	Läsion bis 7 cm
T3		T2 Tumor, Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand – Zwerchfell – Mediastinaler Pleura – Parietalem Perikard Hauptbronchus ≤ 2cm entfernt von Carina, Carina selbst frei, Atelektase oder obstruktive Entündung der ganzen Lunge Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
T4		Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum – Großen Gefässen – Trachea – Ösosphagus – Wirbelkörper – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral
M1	M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikdarerguss Tumor in der kontralateralen Lunge
	M1b	Fernmetastasen

Relevanz (Empfehlungsgrad C, S3 Leitlinie Lungenkarzinom der DKG).

19.1.12 Staging

In den letzten Jahren sind in der Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms entscheidende Änderungen vorgenommen worden. Dies ist insbesondere dann, wenn ältere Studien herangezogen werden, bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Bis 2009 erfolgte die Stadieneinteilung nach TNM und die entsprechende UICC-Klassifizierung der 6. Auflage. Ab 2010 wird die 7. Auflage herangezogen, deren Grundlage eine retrospektive Auswertung von 67000 Patienten mit Lungenkarzinomen ist, die von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) durchgeführt worden ist (Tab. 19.2, Tab. 19.3)

Die Einteilung der kleinzelligen Bronchialkarzinome erfolgte lange nur in 2 Stadien. Gegenwärtig gibt es allerdings zahlreiche Empfehlungen, auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom die TNM-Klassifikation zu verwenden

- **Limited Disease (LD)**
  Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis

- **Extensive Disease (ED)**
  Jede Ausbreitung über Limited Disease hinaus

19.2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Therapie-prinzipien und Bestrahlungsindikation

19.2.1 Frühstadien (UICC I, II sowie III A (T3 N1 M0))

Operabel

Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I und II, d.h. bei T1-T2-Karzinomen mit oder ohne peribronchialen oder ipsilateralen hilären Lymphknotenbefall (N0, N1), ist die alleinige Tumorresektion die Therapie der Wahl. Dies gilt ebenfalls noch für Patienten mit einem T3N0/1M0-Tumoren, der dem Stadium IIB bzw. III A zugeordnet wird. Auch bei T3 Tumoren, bei denen ein zweiter Tumorknoten im gleichen Lungenlappen vorliegt, gilt die Operation bei N0/1 und M0 als Therapiestandard. Diese wird in der Regel als Lobektomie mit systematischer ipsilateraler Lymphknotendissektion durchgeführt. In diesen Stadien besteht bei R0 Resektion keine Indikation zur postoperativen Radiotherapie und/oder Chemotherapie. Bei R1/2 Resektion sollte die Möglichkeit einer Nachresektion evaluiert werden, alternativ einer postoperative Strahlentherapie eingeleitet werden. Bei zusätzlich positivem N-Status sollte eine adjuvante Chemotherapie folgen. Bei R0 resezierten Tumoren sollte ab pT3, und bei positivem N-Status, eine adjuvante Chemotherapie erfolgen.

Tab. 19.3 Stadieneinteilung nach UICC 7. Auflage

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium II A	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen	N1	M0
	T3 gleicher Lappen	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral	N0	M0
	T4 Herd ipsilateral	N1	M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1a (Maligner Pleura- oder Perikarderguss, kontralaterale Metastasen)
	Jedes T	Jedes N	M1b (Fernmetastasen)

Der Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie wurde insbesondere im Stadium III evaluiert. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit N0 oder N1, aber nicht mit N2 Lymphknotenbefall. Für die Stadien I und II gibt es widersprüchliche Ergebnisse: Während Nicolson und Kollegen keinen Vorteil für das progressionsfreie Überleben zeigen konnte, konnte in der Arbeit von Shepherd et al. ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden (Pisters et al., 2007; Nicolson et al., 2007). Außerhalb von Studien jedoch besteht weiterhin keine Empfehlung zur präoperativen Chemotherapie.

Inoperabel

Patienten im Stadium I oder II, die aufgrund des Allgemeinzustandes oder aufgrund der zu erwartenden Lungenfunktion nicht operiert werden können (»funktionelle Inoperabilität«) oder die Operation ablehnen, bietet die Strahlentherapie eine effektive Behandlungsalternative. Bei stark eingeschränkter Lungenfunktion muss das individuelle Risiko auch für eine Strahlentherapie sehr differenziert eingeschätzt werden.

Eine Alternative zur operativen Resektion ist hierbei eine Einzeitbestrahlung, oder eine hypofraktionierte Hochpräzisionsstrahlentherapie, z. B. die extrakranielle Stereotaxie oder Image Guided Radiotherapy (IGRT); die Fraktionierung hängt unter anderem vom zu behandelnden Tumorvolumen und der Lokalisation des Zielvolumens ab.

19.2.2 Fortgeschrittene Stadien UICC III

T3-Tumoren

Bei T3-Tumoren und begrenztem Mediastinalbefall mit nur einer befallenen Lymphknotenstation wird noch die Resektion empfohlen (s. oben). Chirurgische Verfahren sind die Lobektomie und organerhaltende Operation (Manschettenresektion am Bronchialbaum und den Lungengefäßen) sowie die Pneumonektomie. Mit organerhaltenden Operationen gelingt es heute, die Pneumonektomie, die früher das chirurgische Standardverfahren war, bei gleicher Radikalität häufig zu vermeiden. Die Erweiterung des Eingriffs unter Mitnahme benachbarter Strukturen wie Brustwand, Mediastinalorgane und Zwerchfell wird in der Regel intraoperativ entschieden. Hierzu gehört auch die Erweiterung in die Bereiche der unteren Trachea (Bifurkationsresektion mit Plastik). Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen mit computertomographisch oder mediastinoskopisch gesicherter ausgedehnter ipsilateraler

(N2 mit mehr als einer befallenen Lymphknotenstation) oder kontralateraler mediastinaler Lymphknotenmetastasierung (N3) und bei einer Vielzahl von T4-Tumoren wird eine primäre Operation in den meisten Zentren nicht mehr durchgeführt. Grund ist, dass die damit erreichbaren 5-Jahres Überlebensraten unter 10 % liegen (Ginsberg et al. 1993).

Für diese Patienten wird der Stellenwert einer multimodalen neoadjuvanten Behandlung in Studien untersucht.

T4-Tumoren

Als potenziell resektabel werden T4-Tumoren angesehen, wenn eine Infiltration von V. cava superior, Carina, distaler Trachea oder linkem Vorhof sowie intraperikardialer Pulmonalarterie besteht. Als definitiv inoperabel gelten T4-Tumoren mit diffuser Infiltration des Mediastinums, einer Infiltration von Ösophagus, Wirbelkörpern oder Herz (außer linkem Vorhof) oder Tumoren mit malignem Pleura- oder Perikarderguss (Grunenwald et al. 2001). In diesem Patientenkollektiv wird die Wertigkeit einer neoadjuvanten Therapie in Studien untersucht. Dabei werden Patienten eingeschlossen, bei denen man nach einem Downsizing dieser Tumoren eine sekundäre Operabilität der Befunde erwartet. Komplikationen der chirurgischen Therapie sind in der Regel mit diesen Ansätzen höher und bestehen in Blutungen, Embolien, Pneumonien, Pleuraempyem, Stumpfinsuffizienzen, Wundheilungsstörungen sowie postoperativer Mortalität.

Etwa ein Drittel der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom befindet sich bei Diagnosestellung in dem lokal fortgeschrittenen Stadium, das prognostisch unterschiedliche Tumorausbreitungen einschließt. Das Stadium UICC III wird unterteilt in die o .g. Frühen Stadien (IIIA), sowie IIIB als fortgeschrittene Stadien. Insbesondere im Stadium IIIA kann jedoch eine heterogene Patientengruppe gefunden werden, insbesondere mit Bezug auf den Lymphknotenstatus zwischen IIIA1 (inzidentelle Lymphknotenmetastasen), bis IIIA3 (Präoperativer N2 Status), sowie IIIA4 mit bulky oder multilevel N2-Befall. Bei präoperativ negativen, aber intraoperativ oder mikroskopisch vorliegener Lymphknotenmetastasierung steht die Resektion im Vordergrund mit systematischer Lymphknotendissektion; bei nachgewiesenem N2 Status sollte eine mediastinale Radiotherapie der adjuvanten Chemotherapie folgen. In den Stadien IIIA3 und IIIA4 (präoperativ bekannter Lymphknotenbefall) ist eine multimodale Therapie als Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie indiziert. Im Stadium IIIB (T4 N0 oder 1) kann die Möglichkeit einer Resektion abhängig von der Tumorausdehnung evaluiert werden (s. unten).

Zusammenfassung Stadium IIIA und IIIB

Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA, die nicht resektabel sind, und im Stadium IIIB wird international (ASCO Guidelines 1997; S3-Leitlinie der DKG und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin 2010) die **Radiochemotherapie** als aktives und geprüftes Konzept empfohlen.

Chemotherapie

Der Stellenwert der Chemotherapie im Behandlungskonzept der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Sie erfolgt derzeit am häufigsten als Sequenz aus 2 bis 3 Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie, gefolgt von Radiotherapie. Zunehmend wird die Chemotherapie simultan zur Radiotherapie eingesetzt. Beim Patienten in gutem Allgemeinzustand gilt die simultane Radiochemotherapie als evidenzbasierter Standard. Man unterscheidet dabei die Induktionschemotherapie vor der Bestrahlung von der simultanen während und von der Konsolidierungschemotherapie nach der Bestrahlung. Derzeit wird in laufenden Studien untersucht, welche Kombinationsformen der Chemotherapie mit der Radiotherapie klinisch von Vorteil sind.

Da die Wirksamkeit von einigen Chemotherapeutika inklusive der Tyrosinkonaseinhibitoren sehr vom pathohistologischen Typ abhängen, wird der Begriff nichtkleinzellig nicht mehr als zeitgemäß angesehen.

Zusammenfassung postoperative Bestrahlung des NSCLC im Stadium III

Die routinemäßige postoperative Strahlentherapie aller Stadien hat bisher keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse gebracht. Sie wird gemäß der PORT Metaanalyse derzeit nur bei Patienten mit einem pathologischen Stadium pN2 bzw. pN3 oder bei inkompletter Tumorresektion (R1, R2) empfohlen (Le Pechoux 2011; PORT-Metaanalysis 2005; Douillard et al. 2008).

Prophylaktische Hirnschädelbestrahlung (PCI)

Mit der Verbesserung der lokalen Kontrolle durch radikale Therapiekonzepte tritt das Risiko der systemischen Metastasierung in den Vordergrund. Die zerebrale Metastasierung stellt bei den lokal kurativ behandelten Patienten den häufigsten Erstrezidivort dar (bis zu 50% der Fälle). In 20–28% dieser Fälle ist eine Hirnmetastase die einzige Rezidivmanifestation (Andre et al. 2001). In mehreren Studien wurde untersucht, ob in Analogie zum kleinzelligen Bronchialkarzinom eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung nicht nur die Inzidenz von Hirnmetastasen reduziert, sondern auch das Gesamtüberleben beeinflusst.

Im Rahmen der randomisierten RTOG 0214 Studie wurde der Stellenwert der PCI bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium III untersucht (Gore 2011, JCO2010). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die PCI zu einer Reduktion der Inzidenz von zerebralen Metastasen (7,7 % mit vs. 18 % ohne PCI) geführt hat, wobei das Gesamtüberleben vergleichbar war. Gleichzeitig zeigten Patienten nach PCI mehr neurokognitive Defizite (Sun 2011, JCO 2010).

Eine randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert der PCI bei operablen NSCLC Stadium IIIA; hierbei zeigte sich, dass die PCI die Wahrscheinlichkeit, dass Hirnmetastasen als "first site of failure" auftreten, von 34,7 % auf 7,8 % reduzierte; zudem zeigte sich eine signifikante Reduktion der Rate von Hirnmetastasen (9,1 % versus 27,2 % nach 5 Jahren) (Poettgen et al., JCO 2007).

19.2.3 Pancoast-Tumoren

Eine pathoanatomische Variante der Bronchialkarzinome sind die sog. "Ausbrecherkrebse", sog. Pancoast-Tumoren. Dabei handelt es sich um peripher sitzende nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, die tief in die Brustwand infiltrieren und dabei häufig zum Armplexus sowie der A. und V. subclavia reichen.

Die Strahlentherapie kann hier entweder präoperativ, oder als definitive Therapie eingesetzt werden.

Der Wert der präoperativen Strahlentherapie zur Erhöhung der Resektabilität und Verminderung des Lokalrezidivrisikos wurde schon früh erkannt (Shaw et al. 1961). Bei selektionierten resektablen Tumoren werden mit der präoperativen Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 30–50Gy in konventioneller Fraktionierung und anschließender Resektion 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 20 und 60% erzielt. Negative Prognosefaktoren beim Pancoast-Tumor sind die Infiltration der Wirbelkörper (T4-Tumoren), eine extensive Infiltration des gesamten Armplexus oder der großen Gefäße sowie das Vorliegen mediastinaler Lymphknotenmetastasen (N2). Insbesondere bei Vorliegen prognostisch ungünstiger mediastinaler Lymphknotenmetastasen aber auch größerer Wirbelkörperarrosionen wird nur in Ausnahmefällen operiert (Dartevelle et al. 1993; Ricci et al. 1989; Sundaresan et al. 1987).

Bei inoperablen Fällen sollte im Rahmen der definitiven Bestrahlung eine Gesamtdosis von 60-66 Gy angestrebt werden. Insbesondere bei den fortgeschrittenen Tumoren sollte die Kombination mit einer Chemotherapie angestrebt werden.

19.2.4 Metastasiert UICC IV

Palliative Strahlentherapie

Patienten mit nicht operablen, lokal weit fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen in reduziertem Allgemeinzustand, die nicht für eine hochdosierte Strahlentherapie oder multimodale Therapie geeignet sind, sind Kandidaten für 2 mögliche Alternativen:

- eine "Wait-and-see-Strategie" und eine palliative Strahlentherapie beim Auftreten von Symptomen oder
- eine sofortige palliative Strahlentherapie bei bestehender oder drohender Symptomatik (Gregor et al. 1993; Johnson et al. 1990; Payne 1988).

Für die palliative Strahlentherapie werden hypofraktionierte Therapieschemata empfohlen, die für die Patienten eine kurze Gesamtbehandlungszeit bedeuten (ESO Guidelines 2001). Auch bei einfachen Techniken (Steh- oder Gegenfelder) sollten physikalische Überdosierungen an Risikoorganen (Cave: Rückenmark) vermieden werden, da auch in diesem Kollektiv Patienten gefunden werden, die 5 Jahre und länger überleben.

Vom Medical Research Council in Großbritannien wurden 2 größere Therapiestudien zur Überprüfung der palliativen Wirksamkeit einer Strahlentherapie des Primärtumors und der mediastinalen Lymphknoten mit 1×10 Gy oder 2×8,5 Gy im Abstand von einer Woche durchgeführt (Bleehen et al. 1991, 1992). Bei gutem Ansprechen der Symptome wurde die Strahlenbehandlung mit 1×10 Gy von diesen Autoren empfohlen. Die Dauer der Palliation betrug bei denjenigen Patienten, die länger als 1 Jahr lebten, ungefähr 1 Jahr.

Eine palliative Strahlentherapie ist bei allen Metastasen indiziert, die Beschwerden verursachen oder den Patienten gefährden und die mit einer Strahlentherapie wirksam behandelt werden können. Obere Einflussstauung und akut einsetzende Querschnittssymptomatik sind Notfallsituationen, die einen umgehenden Beginn der Strahlentherapie notwendig machen.

Tumorbedingte Obstruktionen Tumorbedingte Obstruktionen sind in der Palliativsituation eine Domäne der interventionellen Bronchoskopie und können eine gute Indikation für den Einsatz endobronchialer Laser- oder Afterloadingapplikationen darstellen (Miller u. Phillips 1990). Endoluminale Radiotherapien haben auch in der Rezidivsituation nach Vorbestrahlung einen hohen Stellenwert zur Verbesserung der Lebensqualität. Die endoluminale Radiotherapie wird häufig mit rekanalisierenden Maßnahmen verknüpft und dient der Verhinderung der Reokklusion.

Sonderfall resektabler Primärtumor und solitäre Hirnmetastase In der seltenen Situation, dass bei Vorliegen eines resektablen Primärtumors thorakal eine solitäre Hirnmetastase diagnostiziert wird, kann eine Resektion des Lungentumors sowie der Metastase indiziert sein. Dann sollte entsprechend der Leitlinien eine postoperative Ganzhirnbestrahlung in konventioneller Fraktionierung erwogen werden. Diese Patienten haben eine ca. 20 % Chance auf Progressionsfreiheit nach 5 Jahren.

Hinweis an die Patienten. Patienten sollten dringend darauf hingewiesen werden, während und nach der Therapie nicht zu rauchen, um eine Verbesserung der pulmonalen Funktion und der Lebensqualität zu erzielen und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen zu senken (Leitlinien der ASCO 1997).

Chemotherapie

Bei palliativer Indikation sollte die Auswahl der Zytostatikakombination unter Berücksichtigung der Toxizität erfolgen.

Tipp

Platinhaltige Zweierkombinationen mit möglichst gut verträglichen und ambulant verabreichbaren Substanzen der 3. Generation (Paclitaxel, Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin) sind aggressiveren Dreierkombinationen i. Allg. vorzuziehen.

Cave

Bislang konnte eine höhere Effektivität in den Dreierkombinationen nicht gezeigt werden.

Zu den effektiven Zweierkombinationen gehören Protokolle mit Cis- oder Carboplatin und Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin, Cisplatin und Docetaxel oder Cisplatin und Vinorelbin.

Im randomisierten Vergleich erwies sich keiner der Behandlungsarme, weder in Bezug auf Lebensqualität noch auf Überleben, als signifikant den anderen überlegen (Schiller et al. 2002; Kelly et al. 2001), wobei die Toxizität mit Carboplatin und Paclitaxel am geringsten ausgeprägt war. Mit der Kombinationschemotherapie werden durchschnittliche Remissionsraten von 20 % erreicht. Die Überlebensrate der erfolgreich behandelten Patienten beträgt nach einem Jahr etwa 35 %.

Cave

Bei einer Chemotherapie im metastasierten Tumorstadium ist eine Beurteilung der Wirksamkeit nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie unverzichtbar.

Zeigt die Re-Evaluation keine Remission oder sogar einen Tumorprogress, ist die Fortsetzung der Chemotherapie, auch einer alternativen Chemotherapie, kritisch abzuwägen.

19.2.5 Bestrahlungstechnik

Lagerung

Der Patient wird in der Regel in Rückenlage mit über den Kopf angehobenen Armen bestrahlt. Individuelle Lagerungshilfen sind bei einer hochdosierten Strahlentherapie zu empfehlen, um die Reproduzierbarkeit zu erhöhen. Insbesondere kommen heute moderne bildgeführte Strahlentherapien Radiotherapy, IGRT zur täglichen Reproduzierbarkeit der Lagerung zum Einsatz, ebenso Techniken wie das Gating, um Bewegungen des Behandlungsvolumens durch z. B. die Atmung zu kompensieren.

Zielvolumen

Die Definition der Zielvolumina ist abhängig vom Behandlungsziel. In der palliativen Situation empfiehlt es sich, das Zielvolumen symptomorientiert zu beschränken, d. h. beispielsweise die Behandlung von Tracheal- und Bronchialkompressionen oder auch Gefäßkompressionen(◘ Abb. 19.2).

Ebenso müssen massive Einschränkungen der Lungenfunktionsparameter (FEV1 <1,3l) bei der Zielvolumendefinition berücksichtigt werden

Das klinische Zielvolumen umfasst die makroskopische Tumorausdehnung (Gross Tumor Volume, GTV, Primärtumor und befallene Lymphknoten); dies wird umschlossen von einem entsprechenden Sicherheitssaum (Clinical Target Volume, CTV) von 0,5–1 cm. Das Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV) beinhaltet das CTV mit einem Sicherheitsabstand, in der Regel 0,5–1 cm. Hier sollte zur effektiven Lokalkontrolle, wenn abhängig vom Tumorvolumen möglich, eine lokale Dosissteigerung erzielt werden.

Peripher liegende kleine Tumoren (T1, T2) ohne radiologischen Anhalt für mediastinalen Lymphknotenbefall erlauben den Verzicht auf die elektive Bestrahlung des Mediastinums.

Die Notwendigkeit einer elektiven Bestrahlung des Mediastinums ist zunehmend kontrovers diskutiert worden. Eine Elective Nodal Irradiation (ENI) mit Behandlung des kompletten Mediastinums bei positivem Nodalstatus ist heute nicht mehr Therapiestandard. Rosenzweig et al. (2001) fanden bei dosiseskalierter Strahlentherapie das dominante Rezidivrisiko im Bereich des makroskopischen Tumors im Verhältnis zu 15 % Erstrezidiven im Gebiet der elektiven Bestrahlung. Ebenso ist die Behand-

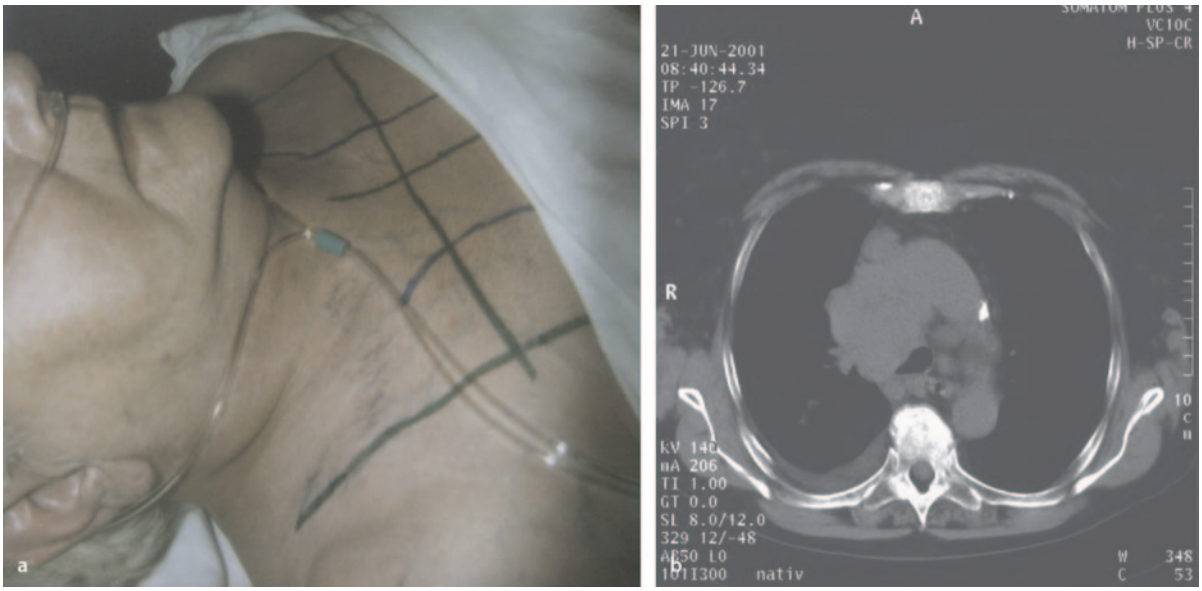


Abb. 19.2 a, b Palliativbehandlung bei oberer Einflussstauung

lung der supraklavikularen Lymphknotenstationen nicht zwingend erforderlich, kann aber insbesondere bei Oberlappentumoren und Mittellappentumoren erwogen werden. Ansonsten werden bei der konventionellen kurativen Strahlentherapie potentiell befallene Lymphknotenstationen mediastinal, peribronchiale und bronchopulmonale Lymphabflusswegen vom Primärtumor bis zum ipsilateralen Hilus, sowie ggf. die Supragruben, in Abhängigkeit von der Lage der Primärtumors sowie den radiologisch sicher befallenen Lymphknoten, einschließlich dem Primarius mit einem Sicherheitsabstand von 0,5–1 cm in ein Clinical Target Volume ($CTV_{Grundplan}$) gefasst. Die werden ebenfalls von einem entsprechenden $PTV_{Grundplan}$ umschlossen.

Bestrahlungstechnik

Die **kurative** Strahlentherapie der Lungentumoren wird heute üblicherweise mit Photonen an Beschleunigern mit einer Energie von 6 oder eher 15 MeV durchgeführt.

Die Region des Primärtumors sowie makroskopisch eindeutig befallene Lymphknoten (Boost) werden bei der Standardstrahlentherapie mit einer Dosis von 60–70 Gy in konventioneller Fraktionierung bestrahlt, nichtbefallene mediastinale Lymphknoten mit 45–50 Gy (Grundplan). Der Stellenwert einer elektiven Bestrahlung makroskopisch nichtbefallener Lymphknotenstationen wird kontrovers diskutiert, da die höhere regionale Tumorkontrolle mit einer erhöhten Toxizität einhergeht. Bei symptomatischen Patienten unter palliativer Strahlentherapie werden häufig einfache Feldanordnungen gewählt, um die Zeitdauer pro Bestrahlungsfraktion möglichst kurz zu halten. Für die kurative Therapie hingegen werden meist konformale Mehrfeldertechniken nach dreidimensionaler Bestrahlungsplanung eingesetzt. Limitierende Risikoorgane bei der thorakalen Strahlentherapie sind Rückenmark, Lunge, Herz und Ösophagus. Die Toleranzdosis (TD5/5) für die Lunge liegt bei konventioneller Fraktionierung und bei Bestrahlung eines gesamten Lungenflügels bei etwa 17,5 Gy (Emami et al. 1991). Neuere Arbeiten gehen unter Berücksichtigung von Lungenkorrekturfaktoren von einer etwas höheren Toleranzdosis - TD50/5: 28Gy – (Kwa et al. 1998) aus. Bei den Dosisangaben ist darauf zu achten, dass eine dosimetrische Korrektur der Lungendichte erfolgt. Die Gegenseite der Lunge soll geschont werden, da durch die Mitbelastung der kontralateralen Lunge die Verträglichkeit der Behandlung verschlechtert und die Gefahr der Strahlenpneumonitis und der Fibrose erhöht wird. Nach 45–50 Gy erfolgt eine Verkleinerung des Behandlungsvolumens auf das makroskopisch befallene Gebiet (Tumorregion und befallene Lymphknotenregionen; Boost). Die Bestrahlung wird dann in einer individuell angepassten Technik (z. B. Schrägfelder) bis 60 Gy oder mehr fortgesetzt. Die individuelle Feldeinblendung mittels Multileaf-Kollimator (MLC) gehört zum Standard einer modernen Strahlentherapie. (Abb. 19.3)

Moderne Beschleuniger ermöglichen eine direkte bildgeführte Strahlentherapie - IGRT, sodass die Patientenlagerung täglich vor der Bestrahlung verifiziert werden kann.

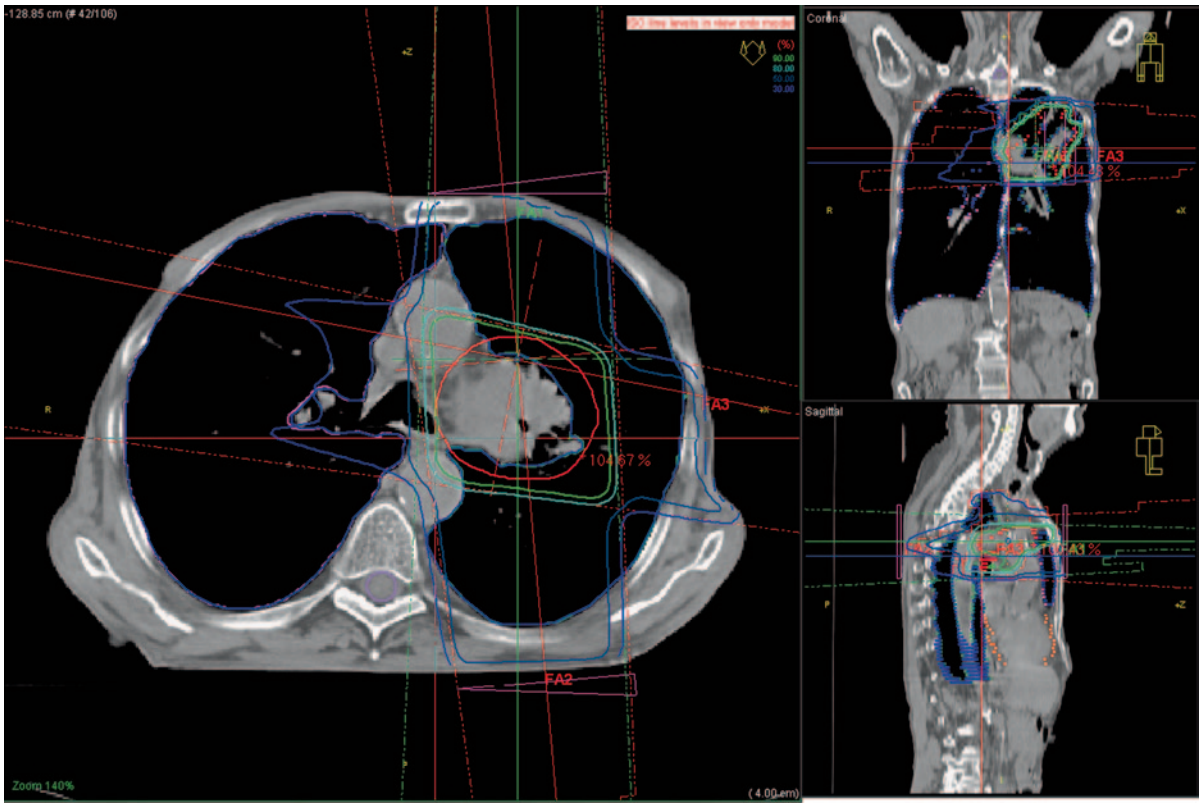


Abb. 19.3 Dosisverteilung zur primären Bestrahlung eines Plattenepithelkarzinoms im Stadium IIIB

Endobronchiale Brachytherapie

Bei der endobronchialen Brachytherapie wird unter bronchoskopischer Sicht ein Afterloadingkatheter in den zu bestrahlenden Bereich gebracht. Die Indikation hierzu besteht insbesondere bei intraluminalen Rezidiven von Bronchialtumoren.

Das Ziel der Therapie ist, nach einer Lumeneröffnung einem erneuten Verschluss der Bronchien vorzubeugen (Harms et al. 2001). Darüber hinaus kann in Frühstadien von zentral sitzenden Tumoren die endoluminale Brachytherapie auch primär in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung eingesetzt werden. In gleicher Weise wird diese Technik bei der Behandlung von Trachealkarzinomen angewendet (Harms et al. 2001). Die Methode wird heute in Form der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung durchgeführt, wobei durch Variation von Quellzeiten und -positionen eine Anpassung des Behandlungsvolumens an das Zielvolumen möglich ist. Die Brachytherapie kann auch bei lokalen Rezidiven im Sinne einer palliativen Behandlung effektiv und komplikationsarm eingesetzt werden (Hauswald et al., 2010)

Extrakranielle Stereotaxie

Das Verfahren der Stereotaxie wird schon seit vielen Jahren in der Bestrahlung von Hirntumoren eingesetzt. In den letzten Jahren ist es gelungen, diese Techniken auf extrakranielle Lokalisationen zu übertragen.

Die Technik der extrakraniellen Stereotaxie ist im ▶ Kap. 2 beschrieben. Die Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von Bronchialkarzinomen schließen in der Regel inoperable Patienten mit peripher sitzenden frühen Bronchialkarzinomen ein. Hierzu werden in 1–3 Fraktionen Dosen zwischen 24 Gy und 45 Gy verabreicht, sodass eine Biologisch Effektive Dosis (BED) von ca. 100 Gy erzielt werden kann. Die mit diesem Verfahren erreichten Tumorkontrollraten liegen typischerweise bei 80 % und sind damit besser als mit konventionell fraktionierter Bestrahlung. Typischerweise findet sich mit dieser Technik im weiteren Verlauf eine in der Regel klinisch asymptomatische fokale radiogene Fibrose. Die Technik der stereotaktischen Bestrahlung stellt somit für eine ausgewählte Gruppe von Patienten mit kleinen Tumoren einen möglichen Therapieansatz dar (Abb. 19.4)

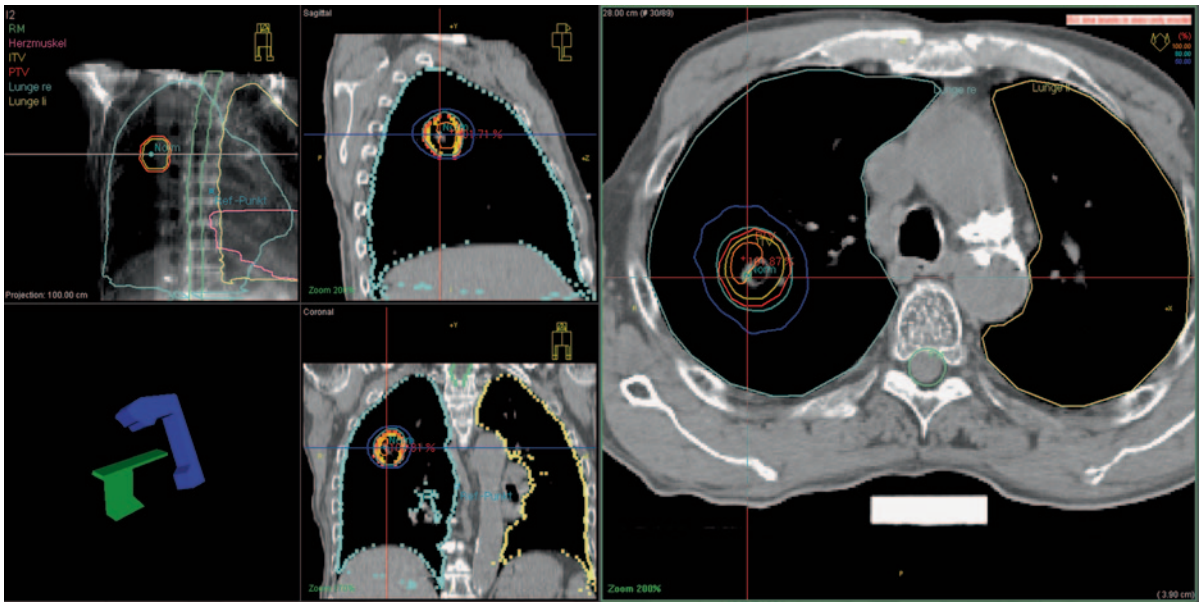


Abb. 19.4 Dosisverteilung einer extrakraniellen Radiochirurgie eines Lungenherdes als hypofraktionierte Therapie mit 8×7 Gy Einzeldosis

IMRT

Die Anwendung der IMRT-Technik wurde auch bei Patienten mit Bronchialkarzinom untersucht. Das besondere Potenzial besteht darin, dass auf makroskopische Tumorvolumina eine höhere Einzeldosis verabreicht werden und gleichzeitig die potenzielle mikroskopische Tumorausbreitung mit einer reduzierten Einzeldosis bestrahlt werden kann. Vergleichende Untersuchungen zeigen, dass man in der Lage ist, das bestrahlte Lungenvolumen und die Dosisbelastung benachbarter Risikostrukturen wie z. B. des Ösophagus zu senken. Die höhere Verfügbarkeit der IMRT in der klinischen Routine hat ihren Einsatz auch zur Behandlung des Bronchialkarzinomen erweitert, jedoch hat bisher keine Studie eine Überlegenheit der IMRT bei Patienten mit Bronchialkarzinom gezeigt.

Moderne Strahlentherapiegeräte kombinieren die Bestrahlungseinheit mit einer Bildgebungseinheit (Bildgeführte Strahlentherapie; IGRT). Hierbei ist es möglich, direkt "on-line" die Lagerung des Patienten vor jeder Bestrahlungsfraktion zu überprüfen, und ggf. Korrekturen der Position vorzunehmen. Dies kann für eine präzise und reproduzierbare Dosisapplikation verwendet werden, und bietet insbesondere für Strategien der Dosiseskalation eine Voraussetzung zur Minimierung von Nebenwirkungen. Zudem können 4D-Bildgebungen, welche die Organ- und Tumorbewegung berücksichtigen bzw. darstellen, zur Bestrahlungsplanung herangezogen werden. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass ein zusätzliches ITV (Internal Target Volume) von ca. 5 mm zusätzlich zu den standardmäßig definierten Zielvolumina (GTV, CTV, PTV) zur Kompensation der Organbewegung notwendig sein kann (Guckenberger et al. 2007). Auch während der Bestrahlung kann die Bewegung z .B. mit Oberflächendetektoren, die auf den Patienten in Form eines Gürtels angebracht werden (z. B. Anzai-System) dargestellt werden Es können aber auch interstitielle Marker in den Patienten eingebracht werden, die entweder mittels Fluoroskopie von außen dargestellt werden können, oder die spezielle Transponder beinhalten, die durch spezialisierte Detektoren von außen visualisiert werden können. Mit diesen Techniken ist es möglich, die Organbewegung während der Bestrahlung zu verfolgen, und ggf. für Therapieanpassungen zu nutzen. Techniken wie das Gating, während dessen die Bestrahlung nur dann ausgelöst wird, wenn das Behandlungsvolumen in der regelmäßigen sinusoidalen Bewegungskurve einen besonderen Platz einnimmt, oder auch Techniken, mit denen der Strahl die Bewegung des Behandlungsvolumens nachfährt.

Es ist bekannt, dass unter Strahlentherapie Veränderungen im Tumorvolumen als Zeichen eines Ansprechens auf die Therapie auftreten. Adaptive Techniken in der Strahlentherapie – Adaptive Radiotherapy (ART) – verfolgen das Konzept, im Laufe der Therapie das Behandlungsvolumen an die aktuelle Tumorkonfiguration anzupassen. Gerade im Hinblick auf Lungenkarzinome könnte eine solche Strategie Möglichkeiten für eine gezielte kleinvolumige Dosiseskalation auf Tumorresiduen ermöglichen.

Guckenberger und Kollegen evaluierten, ob eine adaptive Plananpassung an sich unter Strahlentherapie verkleinernde Tumorvolumina die potentiell mikroskopisch befallenen Herde unterdosiert, und ob dieser Ansatz einen Einfluss auf die lokale Kontrolle haben kann. In einer vergleichenden Planungsstudie an Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLC konnten Sie nachweisen, dass die mikroskopisch potentiell befallenen Areale in diesem Konzept nicht unterdosiert wurden, und dass simulierte Berechnungen anhand bekannter Modelle zur Berechnung der lokalen Kontrolle sowie der Nebenwirkungen am Normalgewebe keine Einschränkung zeigten. Im Gegenteil, konnte durch diesen adaptiven Ansatz mit der Dosissteigerung auf den residuellen Tumor die berechnete TCP (tumor control probability) um ca. 6 % (einmalige Adaption) bis ca. 8,7 % (zweimalige Anpassung von Zielvolumen und Bestrahlungsplan) gesteigert werden (Guckenberger et al., 2011). Die gleiche Arbeitsgruppe konnte darstellen, dass eine Dosiseskalation der Strahlentherapie in einer vergleichbaren Patientenpopulation klinische Vorteile bringen kann: Anhand wöchentlicher CT-Aufnahmen unter Bestrahlung konnte eine kontinuierliche Schrumpfung des CTV nachgewiesen werden; durch Planadaption konnte die Lungendosis reduziert werden, und damit die lokale Dosis von 66.8 Gy±0.8 Gy to 73.6 Gy±3.8 Gy. gesteigert werden (Guckenberger et al. 2011). Der klinische Vorteil dieser Dosissteigerung muss jedoch erst bewiesen werden, wobei eine aktuelle Arbeit zur Dosiseskalation innerhalb einer RTOG-Studie diesen Vorteil noch nicht nachweisen konnte (Bradley et al. 2011).

Partikeltherapie

Die Strahlentherapie mit geladenen Teilchen bietet sowohl physikalisch, als auch, im Falle von Schwerionen, biologische Vorteile. Durch die niedrige Dosisdeposition im Eingangskanal des Ionenstrahls und der gezielten Dosisabgabe im so genannten Bragg Peak gefolgt von seinem steilen Dosisabfall, kann die Dosis präzise auf das Zielvolumen gelenkt werden, während die Niedrig- und Mitteldosisbereiche im Normalgewebe signifikant reduziert werden können. Dies kann sowohl das Nebenwirkungsrisiko am gesunden Gewebe reduzieren, als auch durch Dosissteigerungen im Tumorbereiche die Möglichkeit einer Steigerung der lokalen Kontrolle ermöglichen. Schwerionen bieten im Vergleich zu Protonen und Photonen auch noch biologische Vorteile, da sich mit einer gesteigerten Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) assoziiert sind.

Die Bestrahlung mit Ionenstrahlen zieht jedoch, gerade im Bereich bewegter Organe, wie es bei Lungentumoren zumeist der Fall ist, technische Forderungen mit sich, insbesondere wenn es sich um einen gescannten Ionenstrahl handelt. Es konnte nachgewiesen werden, dass es bei der Dosisapplikation eines gescannten Ionenstrahls in Kombination mit einem bewegten Zielvolumen zu so genannten Interplay-Effekten kommt, die signifikante Dosisinhomogenitäten erzeugen können (Rietzel E & Bert C, 2010). Daher sind technische Kompensationsmechanismen der Organbewegung, wie z. B. Strahlfreigabe in bestimmten Atmungsphasen (Gating), Nachverfolgung des Ionenstrahls (Tracking), oder Mehrfachbestrahlungen des Volumens (Rescanning) notwendig. Anpassung der Zielvolumina an die Organbewegung, sogenannte ITVs (Internal Target Volumes), sind hier nicht ausreichend.

Bisher wurden Patienten mit Lungentumoren sowohl mit Protonen als auch mit Schwerionen, hier vor allem in Japan, behandelt. Frühe Arbeiten aus Loma Linda kombinierten eine Photonentherapie mit einem Protonenboost (45 Gy+28,8 GyE) bei Patienten mit inoperablen Lungentumoren Stadium I-IIIA (Bush et al. 1999); eine nachfolgende Studie wurde als reine Protonentherapie durchgeführt. Nach drei Jahren betrug die lokale Kontrolle 74 %, und das krankheitsfreie Überleben 72 % (Bush et al. 2004, 2010). Chang und Kollegen konnten zeigen, dass für Tumoren niedriger Stadien T1 N0 M0 (zentral gelegen) oder T2-3N0M0 (unabhängig von der Lokalisation) eine dosiseskalierte Protonentherapie bis 87,5 GyE in einer Einzeldosis von 2,5 GyE / Fraktion innerhalb einer Phase I/II Studie gut applizierbar war. Es konnten keine Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen beobachtet werden, und die lokale Kontrolle lag bei 88,9 % (Chang et al. 2011). In Japan wurden Dosen von 76 Gy (RBE) in 3 GyE Einzeldosis appliziert, mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 70 % für Stadium IA und 16 % im Stadium IB (Shioyama et al. 2003). Insgesamt zeigten eine Reihe kleinerer Arbeiten gute klinische Ergebnisse, eine randomisierte Studie zum Stellenwert der Protonentherapie wird durch das MD Anderson Cancer Center in Houston federführend aufgelegt (Liao et al. 2011). Tabelle ◘ Tab. 19.4 zeigt eine Zusammenstellung der klinischen Ergebnisse zur Partikeltherapie mit Protonen und Schwerionen.

Risikoorgane

Die Belastung der Risikostrukturen wird bei der dreidimensionalen Bestrahlung in Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) dokumentiert.

In der dreidimensionalen Bestrahlung findet in der Regel eine inhomogene Dosisbelastung der Risikostrukturen statt. Daher versucht man, mit mathematischen Verfahren die Dosis-Volumen-Histogramme auf einen einzelnen Wert zu reduzieren, um daraus Komplikationswahrscheinlichkeiten abzuleiten. Für die Abschätzung der Komplikationswahrscheinlichkeit hat sich in der klinischen Routine für die Lunge die mittlere Dosis (Dmean) als geeigneter Parameter erwiesen. Dabei ist die

Tab. 19.4 Ausgewählte Publikationen zur Partikeltherapie in der Behandlung des NSCLC.

Autor	Jahr	Patienten-zahl	Bestrahlungstechnik	Lokale Kontrolle	Gesamtüberleben
Shioyma et al.	2003	51	Protonen Mediane Dosis 76 GyE	89 % St. IA, 39 % I B	29 % nach 5 Jahren: 70 % St. IA, 16 % IB
Bush et al.	1999	37	Photonen-RT Mediastinum 45 Gy, Protonen-Boost 28,8 GyE	87 % nach 2 Jahren	N/a
Miyamoto et al.	2003	81	Kohlenstoffionen 5,.4–95,4 GyE, 18 Fraktionen; 68,4–79,2 GyE, 9 Fraktionen	64 % (18 Fraktionen) 84 % (9 Fraktionen)	42 % nach 5 Jahren
Bush et al.	2004	68	Protonen, 51 GyE in 10 Fraktionen	74 % nach 3 Jahren (St. I)	Medianes Überleben 39 Monate für T1 und 19 Monate für T2
Nihei et al.	2006	37	Protonen 70–94 GyE (20 Fraktionen)	80 %; 79 % St. I und 80 % St. B	84 % nach 2 Jahren
Miyamoto et al.	2007	50	Kohlenstoffionen 72 GyE, 9 Fraktionen	94,7 % nach 5 Jahren	50 % nach 5 Jahren
Chang et al.	2011	18	Protonen 87,5 GyE in 2,5 GyE Einzeldosis	88,9 % (St. I), Medianes Follow-up 16,3 Monate	67 % (St. I), Medianes Follow-up 16,3 Monate
Chang et al.	2011	44	Protonen 74 Gy 3, 2 GyE Einzeldosis (plus Chemotherapie)	St. III; 79,5 % nach 1 Jahr	86 % nach 1 Jahr
Miyamoto et al.	2007	79	Kohlenstoffionen 5,.4 GyE / 4 Fraktionen (St. IA); 60 GyE / 4 Fraktionen (St. IB)	98 % für T1, 80 % für T2	45 %: 62 % (St. IA), 25 % (IB) Krankheitsspez. Überleben 68% nach 5 Jahren
Iwata et al.	2010	80	Protonen 57 Patienten: 80 GyE in 20 Fraktionen, und 60 GyE in 10 Fraktionen; Kohlenstoffionen 23 Patienten, 52,8 GyE in 4 Fraktionen	82 % nach 3 Jahren (IA: 87 %; IB: 77 %)	75 % nach 3 Jahren (IA: 74 %; IB: 76 %)
Nakayama et al.	2010	55	Protonen: 66 GyE in 10 Fraktionen (Zentrale Tumoren), 72,6 GyE in 22 Fraktionen (Periphere Tumoren)	St. I: 97,0 % nach 2 Jahren	St. I: 97,8 % nach 2 Jahren
Hata et al.	2001	21	Protonen: 50 GyE (n=3); 60 GyE in 10 Fraktionen (n=18)	95 % nach 2 Jahren	74 % nach 2 Jahren

Lungenbelastung generell für beide Flügel gemeinsam zu betrachten. Es besteht eine enge Korrelation zwischen Dmean und dem Volumen, das mindestens 20 Gy (V20) erhält (Seppenwoolde u. Lebesque 2001). Dieser singuläre Parameter kann zur Abschätzung des Pneumonitisrisikos empfohlen werden (Graham et al. 1999; Marks et al. 1997). Bei prätherapeutisch ausreichenden Lungenfunktionsparametern (FEV1> 70 % des Sollwertes) sollte V20 unter 30 % der Gesamtlunge liegen (Armstrong et al. 1997).

Cave
Erfolgt die Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie, muss auf eine mögliche Verstärkung der Toxizität geachtet werden.

Eine Schonung des Myokards ist wichtig; größere Anteile des Ventrikelvolumens sollten nur bis zu einer Gesamtdosis von 45Gy bestrahlt werden (Stewart et al. 1995).

Cave
Neben der Gesamtdosis ist auch die täglich applizierte Einzeldosis bei der Toleranz zu berücksichtigen

Pancoast-Tumoren

Bei der präoperativen Strahlentherapie von Pancoast-Tumoren werden Gesamtdosen von 40–50 GyEmpfohlen. Die Operation wird 2–3 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie durchgeführt.

Das Zielvolumen bei der Strahlentherapie von Pancoast-Tumoren umfasst den makroskopischen Tumor mit einem Sicherheitssaum von 2–3 cm entlang der Ausbreitung an der Thoraxwand, die ipsilateralen supraklavikulären und tief zervikalen Lymphknoten, den ipsilateralen Hilus sowie die mittleren und oberen mediastinalen Lymphknoten. Sollen höhere Gesamtdosen als 40 Gy mit 2 Gy pro Fraktion präoperativ appliziert werden, muss die Toleranzdosis des Rückenmarks durch geeignete Felderwahl berücksichtigt werden. Bei Arrosion sollte der ganze Wirbelkörper in Höhe des Tumors bis zur Toleranz des Rückenmarks bestrahlt werden. Bei der definitiven Strahlentherapie erhält das Zielvolumen eine Gesamtdosis von 50 Gy mit 2 Gy pro Fraktion. Danach erfolgt eine Reduktion des Zielvolumens auf den makroskopischen Tumor plus 1–2 cm Sicherheitssaum. Dieses Zielvolumen erhält dann eine Boost-Dosis von 10–16 Gy mit 2 Gy pro Fraktion. Bei Infiltration des Armplexus durch den Tumor muss bei Inoperabilität zwischen der Gefahr des Tumorrezidivs mit konsekutiver Schädigung des Armplexus und der radiogenen Plexopathie abgewogen werden.

Spezialfall kleinzelliges Bronchialkarzinom

Standard in der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) ist eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie.

Tipp

Cisplatin/Etoposid-basierte Protokolle werden wegen des günstigeren therapeutischen Index bevorzugt.

In der Regel sollte die Chemotherapie aufgrund der Chemosensitivität der Tumorzellen als Induktion begonnen, und dann, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, in Kombination mit der Strahlentherapie fortgeführt werden.

Tendenziell wird eine frühe Einleitung der Radiotherapie favorisiert (De Ruysscher u. Vansteenkiste 2000; Simon et al. 2001).

Das Zielvolumen richtet sich nach dem aktuellen Tumorvolumen, d. h. im sequenziellen Konzept nach der postchemotherapeutischen Tumorausdehnung. Das Mediastinum wird immer mit erfasst, eine Bestrahlung der ipsilateralen Supraklavikularregion ist optional und kann bei hohem mediastinalen Befall und Lokalisation im Oberlappen erwogen werden.

Bei konventioneller Fraktionierung soll die Gesamtdosis mindestens 45 Gy betragen, Gesamtdosen von 50–60 Gy sind üblich. Welche Patienten von einer zeitlichen und dosisintensivierten hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlung profitieren (Turrisi et al. 1999) konnte noch nicht eindeutig gezeigt werden. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ist jedoch vorhanden, sodass individuell eine lokale Dosissteigerung bis 66–70 Gy auch nach den aktuellen Leitlinien der ESMO (ESMO, 2010) vorgenommen werden kann.

Cave

Nach Erreichen einer Remission auf die Chemotherapie ist sowohl im Stadium "limited disease", als auch im Stadium "extensive disease", die Indikation zu einer prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung (prophylactic cranial irradiation, PCI) gegeben.

Zielvolumen ist, wie bei einer therapeutischen Ganzhirnbestrahlung das gesamte Neurokranium.

19.2.6 Ergebnisse nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Frühstadium

Nach konventioneller Strahlentherapie mit Dosen von 60 Gy betragen die 5-Jahres-Überlebensraten 12–32 % (Kaskowitz et al. 1993; Rosenthal et al. 1992; Sandler et al. 1990; Zhang et al. 1989).

Die große Varianz dieser Daten erklären sich aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive. Besonders im Stadium I bis II liegt die Tumorkontrollrate bei den kleineren Tumoren bei etwa 40–50 % und ist nur mit einer vergleichsweise geringeren Fernmetastasierungsrate assoziiert (Dosoretz et al. 1993; Sandler et al. 1990). Je kleiner der Primärtumor, desto höher sind die mit einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie erreichbaren lokalen Tumorkontrollraten.

Tipp

Es ist anzunehmen, dass gerade Patienten in den frühen Stadien von einer Erhöhung der Gesamtstrahlendosis auf über 66 Gy im Zielvolumen 1. Ordnung (Primärtumor, befallene Lymphknoten) profitieren, da das konkurrierende Risiko von Fernmetastasen gering ist.

Das Mediastinum wird bei ausreichender Lungenfunktion in den meisten Serien adjuvant bestrahlt (50 Gy in konventioneller Fraktionierung), wobei die Notwendigkeit der kompletten Mediastinalbestrahlung kontrovers diskutiert und hier keine allgemeine Empfehlung gegeben wird.

Tipp

Wenn starke Komorbidität besteht kann besonders bei peripher gelegenen Tumoren auf die Mediastinalbestrahlung verzichtet werden.

Die Erfahrung der stereotaktischen Bestrahlung zeigt, dass damit sehr hohe lokale Kontrollraten erreicht werden können und auch ohne Mediastinalbestrahlung in selektionierten Patientenkollektiven hohe Überlebensraten erreicht werden können (Hof et al. 2003, 2010).

Cave
Die postoperative Strahlentherapie hat nach den Daten der PORT-Metaanalyse (1998, 2005) in den Stadien I und II nach R0-Resektion keinen Nutzen gezeigt und wird daher nicht allgemein empfohlen.

Dass die postoperative Strahlentherapie in den frühen Stadien einen Stellenwert haben kann, ist durch eine prospektiv-randomisierte Studie aus Rom gezeigt worden (Trodella et al. 2002). Während die Lokalrezidivrate nach einer Beobachtungszeit von 5–139 Monaten in der bestrahlten Gruppe 2 % (1 von 46) betrug, waren in der Kontrollgruppe 23 % (12 von 52) der Patienten lokal (Primärtumor oder Mediastinum) rezidiviert.

Fortgeschrittene Tumoren

Postoperative Bestrahlung

In frühen N2-Stadien erreichen die 3-Jahres-Überlebensraten nach vollständiger mediastinaler Lymphknotendissektion noch 10–30 %. Sie gelten daher als noch prognostisch kurativ resektabel (Martini u. Flehinger 1987; Naruke et al. 1988). In folgenden Fällen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 10 %:

- bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen mit computertomographisch oder mediastinoskopisch gesicherter ausgedehnter ipsilateraler Lymphknotenmetastasierung (N2 mit mehr als einer befallenen Lymphknotenstation),
- bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen mit computertomographisch oder mediastinoskopisch gesicherter ausgedehnter kontralateraler mediastinaler Lymphknotenmetastasierung (N3) und
- bei einer Vielzahl von T4-Tumoren.

Aus diesem Grund wird in diesen Fällen eine primäre Operation in den meisten Zentren nicht mehr durchgeführt (Ginsberg et al. 1993). Eine Ausnahme bilden palliative Resektionen bei fortgeschrittenen Tumoren, wenn eine akute Symptomatik besteht (z. B. abszedierende Pneumonien oder andere lokale Komplikationen).

Eine aktuelle Studie, deren Primärziel die Evalution von Navelbine/Cisplatin versus Wait-and-See bei Patienten der Stradien Ib, II oder IIIA verfolgte, konnte nachweisen, dass insbesondere Patienten mit einem N2 Lymphknotenbefall von einer adjuvanten Bestrahlung des Mediastinums profitieren (Douillard et al. 2006).

Daher sollte heute eine postoperative adjuvante Bestrahlung bei R1/2 Resektion und fehlender Möglichkeit der Nachresektion, sowie bei N2 Lymphknotenstatus zusätzlich zu einer Chemotherapie erfolgen.

Postoperative Bestrahlung des NSCLC im Stadium III

Die PORT-Metaanalyse (1998, 2005) hat ebenfalls hervorgebracht, dass durch die postoperative Strahlentherapie zwar das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben verbessert wird. Danach vermag die adjuvante Strahlentherapie im Stadium III eine Senkung der hohen lokoregionalen Rezidivrate von 40–60 % nach alleiniger Operation auf weniger als 30 % zu erzielen (Sawyer et al. 1997; Weisenburger et al. 1986).

In der PORT-Analyse war das relative Lokalrezidivrisiko nach Radiotherapie für dieses Kollektiv auf 0,76 und auch das Sterberisiko auf 0,96 vermindert. Allerdings war bei weiten Konfidenzintervallen (0,74–1,32) ein echter Überlebensvorteil gegenüber den anderen Gruppen nicht belegbar.

Die Schwäche dieser Metaanalyse umfasst folgende Kritikpunkte:

- 7 der 9 eingeschlossenen Studien erlaubten die Verwendung von Kobaltgeräten,
- 6 Zentren verwendeten keine Lungenkorrekturfaktoren oder auf Computertomographie gestützte Planungen,
- in 4 Studien war die Einzeldosis größer als 2 Gy (bis maximal 3 Gy),
- in erheblichem Umfang wurden Patienten mit R0-Resektion in den Tumorstadien N0 und N1 eingeschlossen, bei denen das Risiko eines Mediastinalrezidivs a priori geringer ist.

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage sollte für Patienten mit einem klinischen und pathologischen Stadium N2 die Mediastinalbestrahlung empfohlen werden. Der Benefit bei einem pathologischen Stadium N2 mit geringem Mediastinalbefall ("kleines N2") ist derzeit nicht klar.

Cave
Wesentliche Voraussetzung für die adjuvante Therapie in dieser Situation muss die bestmögliche Schonung der Risikoorgane sein.

Der möglicherweise geringe positive Effekt der zusätzlichen Radiotherapie soll nicht durch exzessive Toxizität zunichte gemacht werden (Schraube et al. 1995). Aufgrund aktueller Daten der IALT-Studie wird die zusätzliche Gabe einer adjuvanten Chemotherapie diskutiert. Gerade in dieser Studie zeigt sich ähnlich, wie bei ANITA, der Vorteil einer postoperativen Radiotherapie bei N2 Befall.

Tipp

Bei Patienten, die nicht in sano operiert werden konnten (R1- bzw. R2-Resektionen), sollte, falls von der postoperativen Lungenfunktion vertretbar, postoperativ eine kurative Bestrahlung mit 60 Gy auf den residualen Tumor angeschlossen werden.

Primäre Strahlenbehandlung

Bei der primären Bestrahlung sollten der Primärtumor und die vergrößerten mediastinalen Lymphknoten eine Dosis von mindestens 60 Gy, besser 66–70 Gy in konventioneller Fraktionierung erhalten. Die Häufigkeiten intrathorakaler Tumorrezidive als erstem Ort des Fortschreitens der Erkrankung wurden mit 64 %, 45 % und 38 % nach 40, 50 und 60 Gy angegeben, was die Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für die lokale Tumorkontrolle beim NSCLC untermauert (Perez et al. 1980a, 1980b). Mehrere nachfolgende Behandlungsserien zeigten, dass die mit 60 Gy in konventioneller Fraktionierung erreichbaren lokalen Tumorkontrollraten beim NSCLC in den Stadien IIIA und IIIB nur bei etwa 5–20 % nach 2–3 Jahren liegen (Dillman et al. 1990; Le Chevalier et al. 1991; Schaake-Koning et al. 1992; Saunders et al. 1999). Willner und Mitarbeiter konnten eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Tumorkontrolle aufzeigen und auch die Zeitabhängigkeit dieser Kurven deutlich machen. Diese Analyse zeigt klar, dass die Dosis, um bei 50 % der Patienten eine Tumorkontrolle nach 2 Jahren zu erreichen, bei einem makroskopischen Tumor mehr als 90 Gy betragen müsste.

Moderne Bildgeführte Techniken der Strahlentherapie sowie Kompensationsmechanismen für die Atembewegung, wie z. B. Gating, können diese hohen Dosen ermöglichen. Aufgrund der oft ausgedehnten Behandlungsvolumina ist dies jedoch bei gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen nur bei selektionierten Patienten möglich.

Kombinierte Radiochemotherapie

Die Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie kann grundsätzlich 3 Schemata folgen:

- Induktionschemotherapie gefolgt von Bestrahlung oder Radiochemotherapie,
- Simultane Radiochemotherapie,
- oder sequenzielleChemotherapie und Bestrahlung.

Eine Reihe verschiedener Meta-Analysen evaluierte alle Studien zur sequenziellen Chemoradiotherapie mit der kombinierten Radiochemotherapie, und konnte einen klaren Überlebensvorteil der Kombinationstherapie zeigen (Auperin et al. 2010; Rowell 2004; O'Rourke et al. 2010). Dies spiegelte sich insgesamt in einem deutlichen Überlebensvorteil für die Patienten wieder und sollte daher als Therapiestandard gesehen werden.

Die individuelle Entscheidung wird jedoch oft vom Allgemeinzustand der Patienten, sowie von institutseigenen Präferenzen beeinflusst, sodass trotz der bekannten Überlegenheit der simultanen Radiochemotherapie auch heute noch sequenzielleTherapieschemata häufig zum Einsatz kommen.

In 3 konsekutiven Metaanalysen konnte ein Überlebensvorteil für Patienten nach Induktionschemotherapie, v. a. mit cisplatinbasierten Schemata, gezeigt werden (Rowell u. O'Rourke 2004; Marino et al. 1995).

In die Analyse der NSCLCCG waren 11 Studien mit cisplatinhaltiger Chemotherapie und insgesamt 1780 Patienten eingegangen. Das Sterberisiko war nach Induktionschemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie im Vergleich zu den alleinig bestrahlten Patienten um 13 % reduziert. Dies entspricht einer Verbesserung um 4 % nach 2 Jahren bzw. 2 % nach 5 Jahren (NSCLCCG 1995). Die CALGB zeigte 1990 im randomisierten Vergleich zwischen konventionell fraktionierter Strahlentherapie (60 Gy) allein und einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Vinblastin gefolgt von der Standardstrahlentherapie einen Überlebensvorteil für die systemisch behandelten Patienten, der zu einer frühzeitigen Beendigung der Studie führte (Dillman et al. 1990, 1996). Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate der alleinig bestrahlten Patienten 6 % vs. 17 % für die Patienten im Kombinationsarm (p=0,012). Diese Ergebnisse wurden von der Intergroup-Studie (Sause et al. 2000) bestätigt. Le Chevalier berichtete 1994 für die französische Studiengruppe über ein randomisiertes Protokoll mit einem alleinigen Strahlentherapiearm (65 Gy in 26 Fraktionen) im Vergleich zu 3 Zyklen einer Induktionschemotherapie (VCPC: Vindesin, CCNU, Cisplatin, Cyclophosphamid) vor und nach der entsprechenden Radiotherapie. Die Überlebensrate betrug nach 5 Jahren 3 % im alleinigen Strahlentherapiearm vs. 6 % im Kombinationsarm (p=0,02; Arriagada et al. 1997). Obwohl in dieser Studie die Rate an Fernmetastasen signifikant reduziert wurde, war in beiden Armen der Studie die Lokalrezidivrate (mit insgesamt 92 %) verantwortlich für den geringen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. Auch in der Studie der schwedischen Lung Cancer Study Group (Brodin et al. 1996) war die Sequenz von Chemotherapie und Strahlentherapie mit einem positiven Trend in Bezug auf die lokale Kontrolle verbunden. Der Überlebensvorteil nach 2 Jahren war allerdings mit 17 % (alleinige Radiotherapie) vs. 21 % (kombinierte Therapie) nicht signifikant (p=0,11).

Basierend auf diesen Ergebnissen wird in den aktuellen Leitlinien eine sequenzielle platinhaltige Chemotherapie gefolgt von konventionell fraktionierter Radiotherapie

für Patienten in gutem Allgemeinzustand als optimale Therapieform mit kurativem Ziel empfohlen (Evidenzlevel Ia). Die Überlegenheit einer simultanen Radiochemotherapie gegenüber der sequenziellen Radiochemotherapie ist durch zwei randomisierte Studien belegt. Die konventionelle Strahlentherapie bis 60 Gy kann weiterhin angewendet werden, insbesondere für Patienten, die eher negative Selektionskriterien (Karnofsky-Index < 70, Gewichtsverlust > 5 %) aufweisen.

Ein zusätzlicher Nutzen einer Konsilidierungschemotherapie nach einer Radiochemotherapie oder nach alleiniger Radiotherapie ist nicht belegt.

Zusammenfassend sollte jedoch, insbesondere basierend auf den Ergebnissen der oben genannten Meta-Analysen, die simultane Radiochemotherapie als Therapiestandard angesehen werden, da sich im Vergleich zu sequenziellen Behandlungskonzepten ein Überlebensvorteil für die Patienten ergibt.

Insbesondere sollte beachtet werden, dass eine Induktionschemotherapie keinen zusätzlichen Vorteil in Kombination mit einer simultanen Radiochemotherapie bringt (Stinchcombe et al., 2009).

Pancoast-Tumoren

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Pancoast-Tumoren beträgt nach präoperativer Strahlentherapie und Resektion etwa 30 %, die lokale Tumorkontrolle 55 % (Hilaris et al. 1987; Maggi et al. 1994; Schraube u. Latz 1993; Komaki et al. 1990). Nach definitiver Strahlentherapie liegen die 5-Jahre s-Überlebensrate und die lokale Tumorkontrollrate bei etwa 15 % bzw. 40 % (Van Houtte et al. 1984; Komaki et al. 1981; Ahmad et al. 1984; Millar et al. 1996).

Die Raten liegen damit etwas höher als bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen anderer Lokalisationen im Stadium III. Eine weitgehende Schmerzrückbildung wird bei etwa 70 % der Patienten mit einem Pancoast-Tumor durch die Strahlentherapie erreicht (van Houtte 1984). Bei dem Vergleich der Ergebnisse der präoperativen Strahlentherapie und Resektion mit denen nach alleiniger Strahlentherapie muss berücksichtigt werden, dass bei den ersteren Serien besonders Patienten mit günstigen Prognosefaktoren selektioniert wurden. Außerdem kann die postoperative Morbidität erheblich sein. Mit einer präoperativen Radiochemotherapie lassen sich allerdings hohe Remissionsraten erreichen und die Resektabilität verbessern, insbesondere bei T4-Tumoren (Rusch et al. 2001). Dieses Vorgehen wird von vielen Zentren verfolgt.

19.2.7 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Therapiekonzepte

Aufgrund der hohen Chemosensibilität einerseits und der frühen und hohen Fernmetastasierungsrate andererseits steht in der kurativen und in der palliativen Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms die Chemotherapie im Vordergrund.

Eine kurative Chance bei der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist derzeit nur im Stadium "limited disease (LD)" anzunehmen. Aber auch bei limitierter Erkrankung und Einsatz einer Standard-Radiochemotherapie beträgt die kumulative Häufigkeit hämatogener Fernmetastasen nach 2 Jahren immer noch etwa 60 %, die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten günstigstenfalls 35 und 15 % (Arriagada et al. 1992). In frühen Stadien (I und II) wird häufig die Tumorresektion einschließlich einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie durchgeführt (Carmack et al. 1994). Außerhalb von Studien sollte nach chirurgischer Resektion bei Nachweis eines hilären oder mediastinalen Lymphknotenbefalls die Indikation zu einer konsolidierenden Strahlentherapie des Mediastinums gestellt werden.

Mit Patienten im Stadium "extensive disease" sollte eine Strahlentherapie besprochen werden, wenn der Hauptbefund thorakal lag und nach der Chemotherapie eine komplette Remission eingetreten ist. Bei Diagnosestellung haben bereits etwa 10–14 % der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom Hirnmetastasen. Der Stellenwert einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung wurde intensiv untersucht.

Ergebnisse

Strahlentherapie des Primärtumorsund des Mediastinums beim SCLC

Chemotherapie allein erreicht beim kleinzelligen Bronchialkarzinom mit limitierter Tumorausbreitung nach 2 Jahren lokoregionale Tumorkontrollraten von etwa 20 % (Warde u. Payne 1992).

Die Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums wurde seit 1976 in mehr als 13 randomisierten Studien untersucht, in denen die Strahlentherapie teils in konventioneller Fraktionierung, manchmal auch als splitcourse oder mit hohen Dosen pro Fraktion entweder sequenziell oder simultan zur Chemotherapie verabreicht wurde. Die Studien zeigten eine uneinheitliche Datenlage. Erst eine Metaanalyse, in die individuelle Daten von 2103 Patienten eingingen, zeigte, dass durch die zusätzliche Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums mit Gesamtdosen von 40–55 Gy die Überlebensrate nach 3 Jahren signifikant von 8,9 auf 14,3 % verbessert werden kann. Jüngere Patienten unter 55 Jahren profitier-

ten mit einem Anstieg der 3-Jahres-Überlebensrate von 9 auf 17 % am meisten von der zusätzlichen Strahlenbehandlung. Darüber hinaus findet man, dass durch die zusätzliche thorakale Strahlentherapie die lokoregionale Tumorkontrollrate nach 2 Jahren signifikant von 23 % nach alleiniger Chemotherapie auf 48 % angehoben werden konnte. Somit kann der Nutzen einer Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen im limitierten Stadium zusätzlich zur Chemotherapie als erwiesen gelten.

Im Stadium "extensive disease (ED)" können die Überlebenszeiten durch eine Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums sowie von nachgewiesenen Metastasen nicht generell verbessert werden (Livingston et al. 1986; Williams et al. 1977; Wilson et al. 1983). Es mag jedoch innerhalb des Stadiums ED prognostisch günstige Subgruppen geben, die nach dem Erreichen einer kompletten Remission der distanten Metastasierung von einer zusätzlichen thorakalen Bestrahlung profitieren (Jeremic et al. 1999).

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Strahlentherapie bei der kombinierten Radiochemotherapie kleinzelliger Bronchialkarzinome ist derzeit noch offen. Es finden sich sowohl Studien, die den Vorteil der früh durchgeführten Radiotherapie belegen (Coy et al. 1993; Murray et al. 1993; Jeremic et al. 1997), als auch Studien, die den späten Einsatz rechtfertigen (Perry et al. 1987). Grundsätzlich zeigen die Studien schlechtere Ergebnisse, bei denen aufgrund additiver Toxizitäten ein Protokoll nicht wie geplant verabreicht werden kann. Die simultane Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie ist möglich und hat ihre Effektivität gezeigt. Die bei den Ansprechern nach Chemotherapie durchgeführte Radiotherapie hat in der Regel den Vorteil, dass ein geringeres Volumen und damit mit weniger Nebenwirkungen bestrahlt werden kann. In 2 Behandlungsserien wurde der Effekt einer größervolumigen Strahlentherapie, bei der das gesamte initiale Tumorvolumen bestrahlt wurde, mit dem Effekt einer Therapie, die nur den Resttumor nach Chemotherapie umfasste, verglichen. Sowohl in der randomisierten Studie der South-West Oncology Group (Kies et al. 1987) als auch in der retrospektiven Fallstudie von Liengswangwong et al. (1994) wurde kein Effekt der Feldgröße auf das Überleben oder die lokoregionale Tumorkontrolle gefunden.

Von einem stärker theoretischen Standpunkt aus hat die früh einsetzende Strahlentherapie den Vorteil, dass zytostatikaresistente Subpopulationen nicht während des gesamten Zeitraumes der Chemotherapie proliferieren können. Somit ist eine Verbesserung der Lokalkontrolle zu erwarten. Da allerdings eventuell vorhandene mikroskopische Fernmetastasen unbehandelt bleiben, kann das Risiko der systemischen Progression zunehmen. Bei simultaner Strahlen- und Chemotherapie mit den Substanzen Etoposid und Cisplatin sind die Häufigkeiten von Pneumonitiden und Ösophagitiden Grad 3–4 im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie mäßig erhöht (Turrisi et al. 1988, 1999).

Mit einer thorakalen Strahlentherapie in der Standarddosierung von 40–55 Gy betragen die lokoregionalen Rezidivraten nach 2 Jahren etwa 50 %. Sie sind damit unbefriedigend in Subkollektiven mit guten prognostischen Parametern. In einer Dosiseskalationsstudie wurden Gesamtdosen von 45, 55 und 65 Gy mit 2,5 Gy pro Fraktion auf den Primärtumor und das Mediastinum appliziert (Arriagada et al. 1990). Diese Studiengruppe konnte jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachweisen. Ob die Erhöhung der Strahlentherapiedosis eine Verbesserung der Therapieergebnisse nach sich zieht, wird aktuell von einer RTOG-Studie (97-12) geprüft.

Gute lokale Wirksamkeit zeigten eine hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapie simultan zum ersten Chemotherapiekurs mit Cisplatin und Etoposid. Es wurde mit 2×1,5 Gy pro Tag (6-h-Zeitintervall) bis 45 Gy bestrahlt (Turrisi u. Glover 1990). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen an der Lunge war gering, die 2-Jahres-Überlebensrate bei limitierter Erkrankung mit 56 % sehr günstig. Inzwischen wurden 2-Jahres-Überlebensraten zwischen 36 und 62 % auch von anderen Arbeitsgruppen mit einer Standardchemotherapie und einer hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums reproduziert (2×1,5 Gy pro Tag bis 45 Gy, Übersicht bei Turrisi 1993). Eine randomisierte Studie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium LD begann zunächst mit dem ersten Chemotherapiezyklus gefolgt von entweder einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit 5×1,8 Gy oder eine hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie mit 2×1,5 Gy pro Tag bis 45 Gy (Turrisi 1993; Turrisi et al. 1999). Abgesehen von der stärker ausgeprägten Ösophagitis bei zweimal täglicher Bestrahlung (27 % vs. 11 %) wurden keine relevanten Unterschiede in der akuten Toxizität beobachtet. Die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren war nach der hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie mit 58 % signifikant höher als nach konventioneller Fraktionierung (25 %; $p<0,01$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 26 % nach zweimal täglicher Bestrahlung gegenüber 16 % bei konventioneller Fraktionierung ($p<0,05$).

Zusammenfassend kann die Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 45–50 Gy in konventioneller Fraktionierung als Standard beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium "limited disease" gelten.

Prophylaktische Hirnschädelbestrahlung (PCI) bei SCLC

Bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen finden sich in etwa 10–14 % der Fälle Metastasen im Zentralnervensystem bei der Erstdiagnose.

Der Wert der prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung wurde in mehreren randomisierten Studien untersucht. Zum Teil schlossen diese Studien auch Patienten im Stadium "extensive disease" ein, wobei nur eine Studie das Erreichen einer kompletten Remission nach Chemotherapie voraussetzte. In diesen Studien wurde nachgewiesen, dass nach prophylaktischer Hirnschädelbestrahlung nur durchschnittlich 6 % der Patienten im Laufe ihres Lebens Hirnmetastasen entwickelten im Gegensatz zu 22 % der Patienten ohne Bestrahlung des Neurokraniums. Mit einer Verbesserung der Langzeitüberlebensraten steigt das Risiko eines zerebralen Rezidivs, das ohne PCI in einer Größenordnung von 50–60 % angesiedelt werden muss (Turrisi 2000). Eine Metaanalyse von individuellen Daten von 987 Patienten mit SCLC aus sieben randomisierten Studien kommt zu dem Schluss, dass die PCI bei Patienten in kompletter Remission zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens führt (nach 3 Jahren um 5,4 %; Auperin et al. 1999).

Die applizierten Gesamtdosen betrugen 24–36 Gy in traditionell verwendeten Fraktionierungsschemata. Tendenziell waren höhere Gesamtdosen mit einem niedrigeren Risiko für die zerebrale Metastasierung verbunden. Als Nebenwirkung können neuropsychologische und morphologische Veränderungen bei bis zu 40 % der Patienten auftreten (Frytak et al. 1989; Pedersen et al. 1988). Die optimale Fraktionierung und Gesamtdosis wird immer wieder kontrovers diskutiert, und war Gegenstand mehrerer randomisierter Studien. In der Arbeit von Le Pechoux und Kollegen wurden 720 Patienten mit entweder 25 Gy in 10 Fraktionen, oder 36 Gy bestrahlt; eingschlossen wurden Patienten mit SCLC, limited disease, und kompletter Remission nach Induktionschemotherapie. Die höher dosierte Strahlentherapie senkte die Inzidenz von Hirnmetastasen nach 2 Jahren (von 30 % auf 24 %), wobei der Unterschied nicht signifikant war, und das Überleben in der niedrig dosierten Patientengruppe signifikant höher war (42 % vs., 37 %, p=0-03).

Die Indikation für eine PCI wurde insbesondere durch die Studie von Slotman et al. auch für Patienten mit "extensive disease" und Ansprechen auf Chemotherapie ausgeweitet: In dieser Studie wurden 286 Patienten mit einer PCI vs. keiner PCI randomisiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Patienten in der PCI-Gruppe ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen (14,6 % vs. 40,4 % nach 1 Jahr) zeigten (Slotman et al., NEJM 2007). Die ging einher mit einer Steigerung des Überlebens von 5,4 Monaten auf 6,7 Monaten. Es zeigte sich zudem ein nur geringe Reduktion der Lebensqualität durch die PCI (Slotman et al., JCO 2009).

Zwei Studien untersuchten prospektiv die neuropsychologischen Eigenschaften der Patienten und zeigten bei 24–60 % der Patienten bereits neurokognitive Einschränkungen vor Einleitung der PCI. Bei der therapeutischen Hirnschädelbestrahlung mit manifesten Hirnmetastasen des SCLC wird eine komplette Rückbildung der Hirnmetastasen in etwa 45 % (32–70 %) und eine partielle Rückbildung in 26 % (4–30 %) der Fälle erreicht (Kristjansen u. Kristensen 1993). Die mediane Zeit bis zum Progress beträgt nach kompletter Remission der Metastasen etwa 10 Monate, sodass mit der therapeutischen Hirnschädelbestrahlung eine gute palliative Effektivität erreicht wird. Eine kurative Chance besteht jedoch kaum.

Zusammenfassend besteht der Standard im Einsatz der prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (Auperin et al. 1999; Carney et al. 1999) bei Patienten, die im Stadium "limited disease" sowie »extensive disease«, die ein Ansprechen auf die Chemotherapie gezeigt haben. Zur Vermeidung von Interaktionen bzw. Nebenwirkungen sollte sie nicht simultan zu einer Chemotherapie durchgeführt werden.

19.2.8 Für beide Bronchialkarzinomtypen geltende Ergebnisse

Palliative Strahlentherapie

Vom Medical Research Council in Großbritannien wurden 2 größere Therapiestudien zur Überprüfung der palliativen Wirksamkeit einer Strahlentherapie des Primärtumors und der mediastinalen Lymphknoten mit 1×10 Gy oder 2×8,5 Gy im Abstand von 1 Woche durchgeführt (Bleehen et al. 1991, 1992).

Bei gutem Ansprechen der Symptome wurde die Strahlenbehandlung mit 1×10 Gy von diesen Autoren empfohlen. Die Dauer der Palliation betrug bei denjenigen Patienten, die länger als 1 Jahr lebten, ungefähr 1 Jahr. Eine palliative Strahlentherapie ist bei allen Metastasen indiziert:

- die Beschwerden verursachen,
- die den Patienten gefährden und
- die mit einer Strahlentherapie wirksam behandelt werden können.

Notfallindikationen

Obere Einflussstauung und akut einsetzende Querschnittsymptomatik sind Notfallsituationen, die einen umgehenden Beginn der Strahlentherapie notwendig machen. Besonders Patienten mit akut eintretender Querschnitts-

symptomatik, bei denen eine operative Entlastung nicht möglich ist, profitieren von einem Bestrahlungsbeginn innerhalb von 24 Stunden.

19.2.9 Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen und Strahlenfolgen

Die akute Toxizität betrifft v. a. die Schleimhaut von Ösophagus, Trachea und Bronchien. Unter kombinierter Radiochemotherapie ist die akute Ösophagitis häufig die dosislimitierende Toxizität. Bei sehr thoraxwandnahen Tumoren und kachektischen Patienten kann man ebenfalls akute Strahlenreaktionen der Haut beobachten.

Nebenwirkungen am hämatopoetischen System wie Leukopenie und Anämie können besonders bei Patienten in Kombinationsbehandlungen mit Chemotherapie beobachtet werden. Schmerzhafte Schluckstörungen treten typischerweise am Ende der 2.–3. Bestrahlungswoche auf und erfordern eine frühzeitige symptomatische Therapie. Wesentlicher Bestandteil der symptomatischen Therapie sind Analgetika, bevorzugt in flüssiger Darreichungsform (z. B. Lokalanästhetikakombinationen, Opiatapplikation). Des Weiteren sind Schleimhautprotektiva im Einsatz. Wichtig ist die Ernährungsberatung in dieser Situation.

Cave

Die Patienten benötigen eine enge medizinische Führung, da einer kritischen Reduktion der Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr besonders bei heißem Wetter rechtzeitig durch parenterale Maßnahmen entgegengewirkt werden muss.

Die Pneumonitis kann eine typische subakute Strahlenfolge sein. Diese tritt in der Regel 1–3 Monate nach Abschluss der Radiotherapie auf, kann in seltenen Fällen jedoch auch früher einsetzen.

Ab Dosen von 20 Gy können bereits Pneumonitiden beobachtet werden. Histopathologisch findet man ein intraalveoläres und interstitielles Ödem. Pathophysiologisch scheint dieser Prozess eng mit der Schädigung von Typ-II-Pneumozyten, die vermehrt alveolären Surfactant produzieren, sowie von endothelialen Zellen mit Veränderung von Perfusion und Permeabilität kapillarer Gefäße korreliert zu sein (Ruhin et al. 1980; Travis et al. 1977). Radiodiagnostisch zeigt sich bei der Pneumonitis eine geringgradige feinfleckige Zeichnungsvermehrung, gefolgt von einer milchglasartigen Trübung des bestrahlten Abschnitts. Allerdings kann die radiologische Pneumonitis auch über das eigentliche Bestrahlungsfeld hinausreichen, was durch die Sekretion von Faktoren wie TGF-·· und anderen Zytokinen erklärt werden kann. Klinisch kann eine Pneumonitis durch Reizhusten, Produktion eines zähflüssigen Sputums, Kurzatmigkeit und Fieber charakterisiert sein. Die Diagnose der Pneumonitis muss durch den Radiotherapeuten verifiziert werden, da nur dieser die notwendigen Informationen für die Kausalität der Diagnose besitzt. Die akute Pneumonitis spricht gut auf eine Therapie mit Kortikosteroiden an. Diese kann, muss aber nicht unter prophylaktischer Antibiose erfolgen.

Nach etwa 6 Monaten kann der inflammatorische Prozess als Strahlenspätreaktion in eine Fibrose der alveolären Septen übergehen. Bei der Ausbildung der radiogenen Lungenfibrose spielen Zytokine, insbesondere PDGF oder TGF-··, eine wesentliche Rolle (Anscher et al. 1998). Radiologisch ist die Strahlenfibrose durch eine stärker streifige oder grobfleckige Verschattung mit Verziehung des umgebenden Lungengewebes charakterisiert. Moderne molekular Zielsubstanzen können eventuell in Zukunft genutzt werden, um die Entstehung einer radiogenen Pneumonitis zu verhindern.

Die Inzidenz radiogener Veränderungen nach Bestrahlung bei Patienten mit Bronchialkarzinom beträgt in der Computertomographie 13–100 %, während nur 1–34 % der Patienten auch klinische Symptome einer Pneumonitis zeigen (Movsas et al. 1997). Späte Strahlenfolgen an der Speiseröhre (Striktur, Fistel) sind selten.

Cave

Fisteln finden sich häufiger, wenn eine Tumorinfiltration des Ösophagus besteht.

Die radiogene Myelopathie ist bei Berücksichtigung der Toleranzdosis (< 45 Gy in konventioneller Fraktionierung) extrem selten (Lambert et al. 1978).

In der Dosiseskalationsstudie von Chapel Hill, North Carolina, wurde bei einer konventionell fraktionierten Radiotherapie (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel simultan) eine Dosis von 48 Gy am Rückenmark appliziert. Nach medianem Follow-up von 31 (17–54) Monaten war keine Myelopathie aufgetreten (Socinski et al. 2001). Dennoch ist es wichtig, die Patienten über das mögliche Auftreten einer radiogenen Myelopathie aufzuklären. Kardiale Spätfolgen, hauptsächlich in Form einer Perikarditis, sind selten, sollten aber v. a. in kombinierten Protokollen mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie beachtet werden.

19.2.10 Nachsorge

Grundlegende Maßnahmen in der Nachsorge sind Anamnese und körperliche Untersuchung. Sie sollten beim kurativ bestrahlten Patienten während der ersten 2 Jahre nach Abschluss der Radiotherapie in vierteljährlichem Abstand erfolgen, danach halbjährlich bis zum 5. Jahr, anschließend jährlich. Die bildgebende Diagnostik orientiert sich an der Symptomatik der Patienten.

Tipp

Die Intensität der Nachsorge sollte daran angepasst sein, welche weiteren therapeutischen Optionen für den Patienten bestehen.

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und weiteren Optionen für Lokaltherapien und Systemtherapien empfiehlt es sich, intensivere Nachsorgeprogramme durchzuführen als bei Patienten, die sich nur für eine weitere Symptomtherapie qualifizieren. Patienten im Stadium IV der Erkrankung sollten ebenfalls symptomorientiert nachgesorgt werden.

19.2.11 Aktuelle Trends beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

Ansätze zur Therapieoptimierung

Es werden verschiedene Ansätze verfolgt, um die Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Patienten mit Bronchialkarzinomen weiter zu optimieren:

- Induktionschemotherapie,
- simultane Radiochemotherapie,
- Konsolidierungschemotherapie,
- neoadiuvante Radiochemotherapie,
- Dosiseskalation und
- zeitliche Dosisintensivierung.

Kombinierte Radiochemotherapie

Ziele der Kombination von Radio- und Chemotherapie ist die Senkung der Häufigkeit lokoregionaler Rezidive und der Fernmetastasierungsrate, die beim lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom bei 60–80 % liegt.

Eine Reihe verschiedener Meta-Analysen evaluierte alle Studien zur sequenziellen Chemoradiotherapie mit der simultanen Radiochemotherapie, und konnte einen klaren Überlebensvorteil der simultanen Kombinationstherapie zeigen (Auperin et al. 2010; Rowell 2004; O'Rourke et al. 2010). Dies spiegelte sich insgesamt in einem deutlichen Überlebensvorteil für die Patienten wieder, und sollte daher als Therapiestandard gesehen werden.

Es sind in der Literatur einige Studien dokumentiert, in denen eine sequenzielle Radiochemotherapie mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen wurde. Es zeigten 3 der 5 größeren Behandlungsserien zur sequenziellen Radiochemotherapie eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten, die auch nach ausreichender Nachbeobachtungszeit bestätigt wurde. Die Ansprechraten des Primärtumors (partielle und komplette Remissionen) auf die initiale Chemotherapie betrugen in den von Dillman und Le Chevalier publizierten Studien nur um 25–30 %. Als wesentliches Ergebnis waren jedoch in beiden Studien die Überlebenszeiten nach der Kombinationstherapie signifikant länger als nach alleiniger Strahlentherapie. Die Verbesserung der Überlebensrate wurde in der von Le Chevalier berichteten Behandlungsserie durch eine signifikante Senkung der Fernmetastasierungsrate, nicht jedoch durch eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erreicht. Auch die Häufigkeit von Hirnmetastasen lag im Radiochemotherapiearm um etwa 50 % unter der im alleinigen Strahlentherapiearm.

Bei der simultanen Radiochemotherapie werden die Medikamente gleichzeitig zur Bestrahlung eingesetzt, um am Tumor eine Wirkungsverstärkung zu erreichen. Es kommen hierzu vorwiegend platinbasierte Schemata zum Einsatz. In der EORTC-Studie wurde ein Überlebensvorteil bei simultaner Cisplatingabe im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie gefunden, und zwar nur bei täglicher Applikation von 6 mg/m^2 Cisplatin eine Stunde vor jeder Strahlenfraktion (Schaake-Koning 1992). Dieser Überlebensvorteil geht auf eine verbesserte lokoregionale Tumorkontrollrate zurück und nicht auf eine Verbesserung der Fernmetastasierung. Auch in der CALGB-Studie (Clamon et al. 1999) wurde durch die simultane Applikation der Chemotherapie eine Verbesserung der Überlebensraten erzielt. Zusammenfassend zeigten mehrere Phase-III-Studien eine Verbesserung der Überlebenszeiten nach einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Standardchemotherapie, entweder durch Verbesserung der lokoregionalen Tumorkontrolle oder durch Senkung der Fernmetastasierungsrate.

Cave

Die akuten Nebenwirkungen am Ösophagus sind unter einer simultanen Radiochemotherapie etwas höher und stellten in Studien die dosislimitierende Toxizität dar.

Es kommt in der Regel nicht zu einer signifikanten Erhöhung der pulmonalen Toxizität. Ein direkter Vergleich der sequenziellen und der simultanen Radiochemotherapie ist bislang nur bei für 4 Studien veröffentlicht. In der Studie der West Japan Lung Cancer Group (WJLCG) erhielten Patienten mit irresektablen Stadium-III-Tumoren 2 Kurse einer Chemotherapie mit Cisplatin, Vindesin und Mitomycin C (MVP) vor bzw. parallel zur Strahlentherapie (56 Gy), die aber nach 28 Gy von einer zweiwöchigen Pause unterbrochen wurde (Furuse et al. 1999). Die objektiven Ansprechraten waren im simultanen Behandlungsarm mit 84 % vs. 66 % im sequenziellen Arm deutlich besser. In der Studie der RTOG (9410) wurden 611 Patienten in 3 Behandlungsarme randomisiert. Im Standardarm (SEQ) erfolgte eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie (60 Gy) nach Induktionschemotherapie mit Vinblastin und Cisplatin. Dieser Therapie standen 2 Behandlungsarme mit simultaner Chemotherapie gegen-

über: konventionell fraktionierte Strahlentherapie ab Tag 1 bei gleicher Chemotherapie und hyperfraktionierte Strahlentherapie (2×1,2 Gy pro Tag, ab Tag 1 mit paralleler Gabe von Cisplatin und oralem Etoposid).

In einer französischen Studie von Fournel und Kollegen wurden 3 Zyklen Cisplatin/Vinorelbinegefolgt von Bestrahlung mit 66 Gy verglichen mit einer Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid und konsolidierender Chemotherapie. Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die simultane Radiochemotherapie mit 16,3 vs. 14,5 Monaten Überleben (Fournel et al., 2005).

Dieser Vorteil konnte innerhalb der EORTC 078972-22973 Studie nicht bestätigt werden (Berlderbos et al, 2007). Eine aktuelle Metaanalyse jedoch zeigte den deutlichen Überlebensvorteil für die simultane Radiochemotherapie (Auperin et al, 2010).

In der Zusammenschau sollte eine simultane Radiochemotherapie einer sequenziellen Radiochemotherapie aufgrund der klinischen Überlegenheit vorgezogen werden (S3 Leitlinie Lungenkarzinom der DKG; Evidenzgrad A). Hierbei sollten platinhaltige Chemotherapeutika zum Einsatz kommen. Patientenalter sollte kein Ausschlussgrund für eine solche Therapie sein (S3 Leitlinie Lungenkarzinom der DKG, Firat et al, 2006).

Medikamente für die kombinierte Radiochemotherapie

Die überwiegende Zahl der Chemotherapieprotokolle ist platinbasiert und in älteren Studien wurde v. a. Etopsid als zweites Medikament eingesetzt. In den letzten Jahren wurden mehrere neue Substanzen und Substanzklassen bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom geprüft. Dazu gehören u. a. Taxane, Gemcitabin, Vinorelbin und Pemetrexed.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Taxane wie Paclitaxel oder Docetaxel sicher in der kombinierten Radiochemotherapie eingesetzt werden können. Dosislimitierende Akuttoxizität ist die Ösophagitis, die signifikant häufiger als bei einer alleinigen Strahlentherapie oder in Kombinationen mit Cisplatin auftritt und dennoch als gut beherrschbar gilt. Nur in der akuten Phase stellt sie ein klinisches Problem dar. Die Länge des bestrahlten Ösophagus sollte trotzdem in derartigen Protokollen streng begrenzt werden. Die pulmonale Toxizität erhöht sich allenfalls geringfügig (Willner et al. 2001). Eine Kombination mit einer akzelerierten Bestrahlung mit simultaner Anwendung von Paclitaxel erhöht deutlich die ösophageale und pulmonale Toxizität, 50 % Grad 3 (Oral et al. 1999).

Gemcitabin ist eines der potentesten strahlensensibilisierenden Chemotherapeutika.

Bei der simultanen Applikation von Gemcitabin ist eine Dosisreduktion notwendig.

In ersten Untersuchungen war Gemcitabin in voller Dosierung parallel zur thorakalen Strahlentherapie eingesetzt worden und hat zu unakzeptabel hoher Toxizität mit 3 pulmonal bedingten Todesfällen von 8 behandelten Patienten geführt. Dadurch war die Substanz zunächst in Misskredit geraten, bevor man neue Studien aufgriff, die den sicheren Einsatz und die Effektivität zeigten.

Die Frage, welche Substanzkombination für die kombinierte Induktions- und simultane Radiochemotherapie günstiger ist, wurde in einem randomisierten Phase-II-Protokoll von Vokes und Mitarbeitern untersucht. Hierzu wurde die Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin vs. Cisplatin und Taxol vs. Cisplatin und Vinorelbin gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie mit den jeweiligen Substanzen und konventionell fraktionierter Radiotherapie bis 66 Gy randomisiert verglichen. In der Induktionsphase wurde eine volldosierte Chemotherapie mit 80 mg/m^2 Cisplatin (Tage 1, 22, 43, 64) zusammen mit 1250 mg/m^2 Gemcitabin (Tage 1, 8, 22, 29) oder 225 mg/m^2 Paclitaxel (3-h-Infusion, Tage 1, 22) bzw. 25 mg/m^2 Vinorelbin (Tage 1, 8, 15, 22, 29) verabreicht. In der simultanen Radiochemotherapie wurde wegen der additiven Toxizität die Dosierung der Zytostatika reduziert. Cisplatin wurde mit 80 mg/m^2 an Tag 1 und 22 der Radiotherapie beibehalten, Gemcitabin 600 mg/m^2 (Tage 1, 8, 22, 29 der Radiotherapie), Paclitaxel auf 135 mg/m^2 (Tage 1, 22) und Vinorelbin auf 15 mg/m^2 (Tage 1, 8, 22, 29) herabgesetzt (Vokes et al. 1999). In der Nachbeobachtung fand man bislang noch keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Überleben oder Gesamtüberleben bezüglich der Effektivität zwischen den Armen, wobei die Arme nicht wie geplant völlig isotoxisch waren. Somit ist die "beste" Substanz in der kombinierten Radiochemotherapie im prospektiven Vergleich noch nicht identifiziert.

Neuere Substanzen, wie Pemetrexed, haben in Kombination mit Cisplatin und Bestrahlung sehr gute Effketivität gezeigt, und werden derzeit in Phase III Studien untersucht.

Cave

Die therapiebedingte Toxizität bei simultaner Applikation kann deutlich höher sein, da offenkundig auch Toleranzdosen von Normalgeweben verringert werden können.

Neben klassichen Chemotherapien kommen molekulare zielgerichtete Substanzen, wie EGFR-Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren immer mehr in den Fokus. Hierbei war Gefitinib (iressa) die erste Substanz, die für das NSCLC zugelassen war. In der Regel finden sie derzeit Ihren Stellenwert eher in der Second-line-Therapie, primär kurative Konzepte mit Bestrahlung, Chemotherapie und Molekularen Substanzen werden derzeit noch klinisch evaluiert.

Die Anwendung der simultanen Radiochemotherapie sollte daher vorzugsweise in definierten Protokollen mit klar formulierten Einschlusskriterien erfolgen.

Die Frage der Konsolidierungstherapie wurde in einer Phase-II-Studie durch die SWOG untersucht. Es handelte sich ausschließlich um Patienten im histologisch gesicherten Stadium IIIB. Die Therapie bestand aus einer simultanen Radiochemotherapie (Cisplatin und Etoposid, 61 Gy) und in der Konsolidierung aus zwei Kursen Docetaxel (Taxotere). Im retrospektiven Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe zeigte sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 47 % vs. 34 % zugunsten des docetaxelhaltigen Protokolls (Gandara et al. 2000). Dieses Regime wird in einem Phase-III-Intergroup-Protokoll weiter untersucht.

Ziel der präoperativen Radiochemotherapie ist es, bei medizinisch operablen Patienten mit einem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium IIIA oder IIIB technisch inoperable Tumoren in ein operables Stadium zu überführen. Dass sich die Ergebnisse beim resektablen NSCLC im Stadium IIIA sowie in den früheren Stadien durch neoadjuvante Chemotherapie und nachfolgende Resektion im Vergleich zur alleinigen Operation verbessern lassen, wurde bisher durch kleinere randomisierte Studien untermauert (Roth et al. 1998; Depierre et al. 1999).

In die Behandlungsprotokolle zur neoadjuvanten Radiochemotherapie werden mehrheitlich Patienten aufgenommen, die als primär irresektabel angesehen werden und die bei einer Tumorremission in einen operablen Zustand überführt werden können. Die kombinierte Radiochemotherapie mit nachfolgender Resektion stellt einen sehr radikalen Ansatz der Tumorbehandlung dar, für den nur eine sorgfältig ausgewählte Gruppe von Patienten geeignet ist. Dieser Ansatz soll die lokoregionale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit verbessern und durch die frühzeitig systemische Therapie das Auftreten von Metastasen senken.

Die präoperative Strahlentherapiedosis beträgt 30–45 Gy und ist damit deutlich geringer als in der definitiven Strahlenbehandlung. Bei der Strahlentherapie muss in präoperativen Konzepten mit den Thoraxchirurgen das geplante Resektionsausmaß besprochen werden, damit verbleibende Lungenabschnitte bei der Strahlentherapie optimal geschont werden können. Mit diesem Vorgehen werden im Mittel bei 60 % (55–85 %) der Patienten Tumorremissionen erzielt. Pathologisch komplette Remission (pCR) wurden in 5–39 % aller operierten Patienten (47–93 %) erreicht. Patienten mit einer pCR haben in der Regel eine günstigere 2-Jahres-Überlebensrate, wobei sichere prädiktive Marker noch fehlen.

Diese Ergebnisse der neoadjuvanten Radiochemotherapie sind ermutigend (Choi et al. 1997; Eberhardt et al. 1998; Albain et al. 1995), wobei allerdings sehr sorgfältig interdisziplinär die Patienten identifiziert werden müssen, die für diese Ansätze geeignet sind. Die Ergebnisse der bislang publizierten Serien sind nur schwer mit historischen Kollektiven oder auch untereinander vergleichbar, da Patienten hochgradig selektioniert sind und mit zum Teil sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien behandelt wurden.

Der Stellenwert der präoperativen Chemotherapie gefolgt von der postoperativen Bestrahlung im Vergleich zur präoperativen kombinierten Radiochemotherapie wurde in einer randomisierten Studie mit über 500 Patienten verglichen. Hierbei zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen in einer ersten Auswertung kein signifikanter Unterschied (Thomas et al. 2004).

Die Toxizität der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist ausgeprägt und daher nur Patienten in gutem Allgemeinzustand zumutbar. Die Mortalität während der Radiochemotherapie betrug im Mittel 2,5 %, die postoperative Letalität 6 %. Diese Toxizität ist nur durch die vergleichsweise günstigen 2-Jahres-Überlebensraten zu rechtfertigen. Die endgültigen Ergebnisse randomisierter Studien mit alleiniger hochdosierter Strahlentherapie und einer Radiochemotherapie stehen noch aus.

Prophylaktische Hirnschädelbestrahlung

Die prophylaktische Hirnschädelbestrahlung reduziert effektiv das Risiko eine Hirnmetastasierung (Stuschke et al. 1999). Daraus resultiert bei Patienten mit kleinzelligen Karzinomen bei kontrollierter thorakaler Erkrankung ein Überlebensvorteil (5 %; Auperin et al. 1999). Es gibt zahlreiche Hinweise, dass Patienten mit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen von einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung profitieren, wenn man eine Kontrolle der thorakalen Erkrankung erreicht kann. Eine randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert der PCI bei operablen NSCLCStadium IIIA; hierbei zeigte sich, dass die PCI die Wahrscheinlichkeit, dass Hirnmetastasen als »first site of failure« auftreten, von 34,7 % auf 7,8 % reduzierte; zudem zeigte sich eine signifikante Reduktion der Rate von Hirnmetastasen (9,1 % versus 27,2 % nach 5 Jahren) (Poettgen et al. 2007). Ursache für den Überlebensvorteil ist, dass die Kontrollrate bei klinisch manifester zerebraler Metastasierung schlechter ist. Das Zielvolumen entspricht dem Zielvolumen einer therapeutischen Ganzhirnbestrahlung. Die Dosierung beträgt typischerweise 30 Gy mit Einzeldosen von 2 Gy. Laufende Studien vergleichen unterschiedliche Dosisstufen 24 Gy vs. 36 Gy.

Dosiseskalation

Retrospektive Analysen liefern Hinweise auf eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und der Langzeitüberlebens-

raten bei Dosiseskalation auf über 60 Gy (Würschmidt et al. 1994). Die Dosiseskalationstudien der RTOG konnten allerdings eine Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Strahlendosis im Dosisbereich von 60–79,2 Gy nicht zweifelsfrei nachweisen (Byhardt et al. 1993; Cox et al. 1990). Kritisch ist hier allerdings anzumerken, dass diese Behandlungen nicht in moderner dreidimensional geplanter Technik erfolgten. Die RTOG führte eine radomisierte Phase III Studie zum Vergleich einer standardisierten Dosis (60 Gy) im Vergleich zu 74 Gy als konformale 3D-konformale Strahlentherapie oder IMRT mit und ohne Cetuximab bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA/B durch (RTOG 0617). Eingeschlossen wurden 464 Patienten, wovon 426 für finale Analyse herangezogen werden konnten. Die Studie zeigte Ein Gesamtüberleben von 81 % im 60 Gy–Arm vs. 74 % im 74 Gy-Arm nach 12 Monaten. Das mediane Überleben lag bei 21,7 vs. 20,7 Monaten. Somit konnte sich der Vorteil der Dosiseskalation nicht bestätigen, und der experimentelle Arm mit 74 Gy wurde vorzeitig beendet. In Bezug auf die Nebenwirkungen zeigte sich in beiden Armen vergleichbare Resultate. Gründe für die nicht-Überlegenheit der hohen Dosis konnten bisher nicht identifiziert werden. Wenngleich sich derzeit kein signifikanter Vorteil für eine Dosiseskalation gezeigt hat, sollte es Gegenstand nachfolgender Protokolle sein, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die ggf. von einer höheren Dosierung profitieren, bzw. neuere Techniken der Strahlentherapie im Sinne von IGRT und Adaptiver Therapie für die Dosiseskalation heranzuziehen.

Mit der konventionellen Strahlentherapie bis 60 Gy werden bei lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen lokoregionale Tumorkontrollraten von etwa 10 % erzielt. Eine sehr detaillierte Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde von Willner et al. für das Bronchialkarzinom herausgearbeitet. Diese zeigt, dass die TCD50 für Bronchialkarzinome nach 2 Jahren bei etwa 100 Gy liegt. Derartige Bestrahlungsdosen lassen sich in konventioneller Bestrahlungstechnik nicht erreichen, sondern erfordern konformale Bestrahlungstechniken. Damit kann das Volumen der inzidentiell bestrahlten Risikostrukturen reduziert werden. Mit Hilfe von Modellen zur Abhängigkeit des Nebenwirkungsrisikos vom bestrahlten Partialvolumen und der Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung kann das Risiko einer Pneumonitis unter Verwendung der Dosis-Volumen-Histogramme abgeschätzt werden. Diese Modelle können zwar für die klinische Praxis verwendet werden (Martel et al. 1994; Graham et al. 1999; Kwa et al. 1998), werden jedoch zunehmend durch einfache Parameter ersetzt, die zur Abschätzung des Pneumonitisrisikos herangezogen werden. Ein Beispiel ist das aus den Dosis-Volumen-Histogrammen ermittelte Volumen der gesamten Lunge, das eine Dosis von mehr als 20 Gy erhält (Graham et al. 1999) sowie die mittlere Dosis bezogen auf die gesamte Lunge (Dmean; Kwa et al. 1998), wobei zwischen den einzelnen Parametern eine enge Korrelation besteht (Kwa et al. 1998). Mit Hilfe optimierter dreidimensionaler Bestrahlungspläne können die Dosen im Zielvolumen erster Ordnung bei gleichem geschätzten Pneumonitisrisiko in Abhängigkeit von der individuellen Tumorausdehnung wahrscheinlich um 5–40 % im Vergleich zur Standardtherapie erhöht werden. Mehrere Dosiseskalationsstudien befinden sich derzeit in der Auswertungsphase, um zu prüfen, ob die höhere Dosis in einem besseren Überleben resultiert.

Strahlenbiologische Ergebnisse sagen besonders bei schnell proliferierenden Tumoren eine deutliche Wirkungsverstärkung durch eine Erhöhung der zeitlichen Dosisdichte, d. h. durch eine Akzelerierung, voraus. Um die Spätnebenwirkungen zu reduzieren, ist es allerdings erforderlich, die Dosis pro Fraktion zu reduzieren, sodass eine Akzelerierung der Bestrahlung häufig mit einer Hyperfraktionierung verknüpft wird. Das CHART-Schema ist ein Protokoll, bei dem versucht wird, eine möglichst kurze Gesamtbehandlungszeit zu erreichen. Innerhalb von zwölf Tagen wird eine Gesamtdosis von 54 Gy bei dreimal täglicher Bestrahlung mit 1,5 Gy pro Fraktion auf den makroskopischen Tumor und vergrößerte Lymphknoten appliziert, mit einem Intervall von 6 Stunden zwischen den Fraktionen. In einer randomisierten Studie wurden 563 Patienten untersucht. Mittels CHART wurden zunächst das Mediastinum und der Primärtumor bis zu einer Dosis von 37,5 Gy bestrahlt, gefolgt von einer Bestrahlung des makroskopischen Tumors bis 54 Gy. Im konventionell fraktionierten Arm (5×2 Gy pro Woche) erfolgte die Bestrahlung des großen Volumens bis 44 Gy, gefolgt von der Bestrahlung des Boost-Volumens mit 16 Gy. Das Überleben nach 2 Jahren war von 20 % im konventionellen Arm auf 29 % im CHART-Arm angehoben (p=0,004; Saunders et al. 1997). Die lokale Kontrollrate war im CHART-Arm nach 2 Jahren 8 % besser als mit konventioneller Fraktionierung. Der Vorteil in Bezug auf Überleben und lokale Kontrolle durch CHART war in der Untergruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom besonders ausgeprägt. Ein häufiger Kritikpunkt an der CHART-Studie ist, dass ein vergleichsweise sehr hoher Anteil an potenziell operablen Tumorstadien in der Studie vertreten war. Die Stadien I, II, IIIA und IIIB waren allerdings in beiden Armen mit jeweils etwa 30 %, 7 %, 38 % bzw. 23 % gleich vertreten. Eine Weiterentwicklung ist das CHARTWEL-Protokoll, bei dem die Wochenenden ausgespart werden ("weekendless") (Baumann et al. 2011). In diese Studie wurden 406 Patienten mit NSCLC eingeschlossen, eine Stratifizierung erfolgte nach Stadium, Histologie, neoadjuvanter Chemotherapie sowie Behandlungszentrum. Es erfolgte eine Randomisie-

rung zwischen einer 3D-geplanten Strahlentherapie bis 60 Gy/40 Fraktionen/2,5 Wochen oder 66 Gy/33 Fraktionen / 6,5 Wochen als Standardtherapiearm. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ebenso auf lokale Progressionsfreiheit sowie Rate an Fernmetastasen. Im CHARTWEL-Arm zeigte sich eine höhere Rate an akuter Dysphagie und radiogener Pneumonitis, die nicht mit einer Zunahme der klinischen Symptomatik einhergingen. Mit zunehmendem Tumorstadium (UICC, bzw. T oder N), sowie nach neoadjuvanter Chemotherapie, zeigte sich eine signifikanter Trend für eine gesteigerte Lokalkontrolle nach CHARTWEL.

Insgesamt ist CHART die einzige randomisierte Studie, die bei Patienten mit Bronchialkarzinom den Nachweis einer verbesserten Langzeitüberlebensrate durch Steigerung der biologisch effektiven Dosis am Primärtumor und den vergrößerten Lymphknoten erbracht hat (Saunders et al. 1999; Bentzen et al. 2000). CHARTWEL zeigte jedoch ebenfalls einen Trend hin zu einer gesteigerten Tumorkontrolle in höheren Tumorstadien (Baumann et al., 2011).

19.3 Mesotheliom

Mesotheliome sind häufig asbestinduzierte maligne Tumoren der Pleura. Aufgrund der Exposition und der zeitlichen Latenz von typischerweise über 20 Jahren steigt die Inzidenz dieser Erkrankung weiterhin kontinuierlich an.

Der Stellenwert der radioonkologischen Behandlung des malignen Pleuramesothelioms wird immer wieder kontrovers diskutiert. In vielen Lehrbüchern wird die Meinung vertreten, dass die Radiotherapie lediglich einen rein palliativen Charakter besitzt. Überraschenderweise sind aber Mesotheliomzelllinien nach einer Dosis von 2 Gy sensibler als Zelllinien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (Carmichael et al. 1989). Lediglich Zelllinien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms haben eine höhere Strahlensensibilität im Vergleich zu Mesotheliomzelllinien. In einer weiteren Studie hat sich gezeigt, dass sich in Mesotheliomzelllinien von unterschiedlichen Patienten eine sehr starke Variabilität bezüglich der Strahlensensibilität nachweisen lässt. Gerade bei einem kurativen radioonkologischen Behandlungsansatz, bei dem der gesamte Pleuraraum bestrahlt werden muss, ist es mit der Strahlentherapie sehr schwierig, hohe, tumorkontrollierende Dosen einzustrahlen und gleichzeitig die in diesem Bereich vorhandenen Risikostrukturen adäquat zu schonen. Da man die potenziellen Nebenwirkungen bei der sehr großvolumigen Radiotherapie beachten muss und ein Pleuramesotheliom so gut wie immer mit einem deutlich reduzierten Überleben einhergeht, ist es sehr wichtig, verantwortungsvoll zu entscheiden, ob der Patienten von der angedachten Radiotherapie profitiert. Keinesfalls sollte dem Patienten ein zu großer Verlust an Lebensqualität durch die Radiotherapie zugemutet werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Strahlentherapie einen Benefit in der Behandlung des Pleuramesothelioms besitzen kann. Es muss dabei aber berücksichtigt werden, dass kaum prospektive Studien vorliegen. Insbesondere moderne multimodale Therapieansätze konnten in kleinen selektionierten Patientenkollektiven im kurativen Behandlungsansatz eine Verbesserung der lokalen Kontrollrate zeigen. Vielleicht ermöglichen die aggressiven, teilweise trimodalen (extrapleurale Pneumonektomie, Chemotherapie und Radiotherapie) Therapieansätze, den oftmals sehr nihilistischen Umgang mit Patienten, die an einem Pleuramesotheliom leiden, zu überwinden. Dabei ist es essenziell, dass Personen mit einer langjährigen Asbestexposition regelmäßig eine radiologische Vorsorgeuntersuchung erhalten, um frühestmöglich den Tumor zu diagnostizieren und für den Patienten eine kurative Chance zu wahren.

Bei der symptomorientierten Radiotherapie wird der für die Beschwerden verantwortliche Tumoranteil möglichst kleinvolumig mit einer hohen Dosis bestrahlt. Dabei hat sich gezeigt, dass eine Strahlendosis unter 30Gy nur in seltenen Fällen zu einer ausreichenden mittelfristigen Kontrolle der Symptome führt. Vielmehr sollten Dosen von 40 Gy oder mehr angestrebt werden, um eine ausreichende und anhaltende Palliation zu erzielen.

In vielen Fällen kommt es nach Durchführung einer Operation oder einer Biopsie bei Pleuramesotheliomen zu einer Aussaat der Tumorzellen im Bereich der Narbe oder des Biopsiekanals. Diese subkutan gelegenen Läsionen sind oft sehr schmerzhaft und sprechen schlecht oder nur für einen kurzen Zeitraum auf die Strahlentherapie an. Das Risiko dafür beträgt zwischen 19 % und 40 %. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, wie in einer kleinen randomisierten französischen Studie mit 40 Patienten gezeigt, prophylaktisch den Stichkanal oder die Narbenregion kleinvolumig mit hohen Einzeldosen zu bestrahlen. Dabei wurden in einen Studienarm die Patienten mit Einzeldosen von 7 Gy dreimal bis zu einer Gesamtdosis von 21 Gy behandelt. Bei den Patienten, bei denen eine Bestrahlung erfolgte, konnte kein Rezidiv in dem bestrahlten Areal festgestellt werden. Im Gegensatz dazu entwickelten 40 % der Patienten, die keine Radiotherapie erhielten, ein Rezidiv.

Ein wichtiger Parameter für eine Verbesserung der kurativen Therapie der Pleuramesotheliome scheint die möglichst komplette Resektion des Tumors in Kombination mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie. Mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) in Verbindung mit der inversen Bestrahlungsplanung

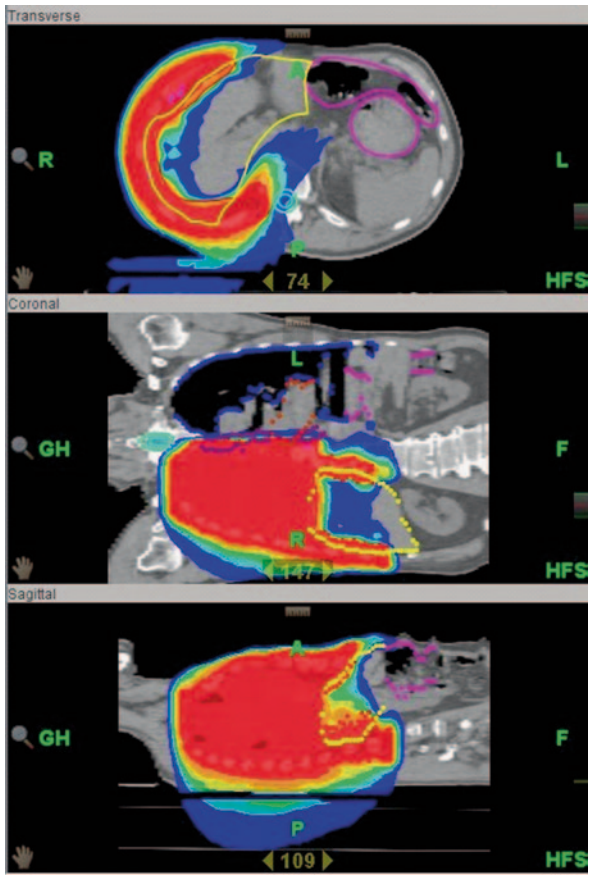


Abb. 19.5 Dosisverteilung einer helikalen IMRT.

steht in der jüngsten Zeit dem Strahlentherapeuten eine vielversprechende neue Behandlungstechnik zur Verfügung. Hierbei kann eine gute Lokalkontrolle erzeugt werden, wobei eine relativ hohe Rate an pulmonalen Grad III Nebenwirkungen berücksichtigt werden muss (Gupta et al. 2009). Gerade in Kombination mit einer ausgedehnten Operation zeigt die moderne Strahlentherapie hier entscheidende Vorteile. (Abb. 19.5).

19.4 Thymom

Thymustumoren lassen sich histologisch klassifizieren in

- nichtinvasive Thymome,
- invasive Thymome und
- Thymuskarzinome.

Thymuskarzinome sind biologisch weitaus aggressiver, da im vorderen Mediastinum die Ausbreitung nicht durch anatomische Grenzen limitiert wird. Daher finden sich häufig schon bei der Primärdiagnose hämatogene Metastasen. Die lokale Tumorausbreitung erfolgt nach der Stadieneinteilung nach Masaoka et al. (1981), die in Tab. 19.5

Tab. 19.5 Klinische Stadieneinteilung der Thymome

Stadium I	Makroskopisch komplett kapselbegrenzter Tumor, mikroskopisch keine Kapselinfiltration
Stadium II	Makroskopisch nachweisbare Tumorinvasion – in das parathymische (mediastinale) Fettgewebe oder – in die mediastinale Pleura oder mikroskopisch nachweisbare Kapselinfiltration
Stadium III	Makroskopisch nachweisbare Infiltration angrenzender Organs (Perikard, Lunge, große Gefäße)
Stadium IVa	Pleurale bzw. perikardiale Tumordissemination
Stadium IVb	Lymphogene bzw. hämatogene Tumorausbreitung

wiedergegeben ist. Paraneoplastisch kann eine Myasthenie vorliegen.

Bei Thymomen im Stadium I hat in der Regel die Resektion sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Charakter. Allein sehr ausgedehnte Tumoren mit in der präoperativen Bildgebung dargestellten invasiven Charakteristika werden zur Klärung der Histologie biopsiert. Potenziell resektable Tumoren werden über eine anteriore Sternotomie reseziert. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nicht primär resektabel erscheinen, kann eine neoadjuvante Therapie (Thomas et al. 1999) diskutiert werden, um nach Ansprechen eine Resektion zu ermöglichen.

19.4.1 Postoperative Strahlentherapie

Nach kompletter Resektion von Tumoren des **Stadiums I** und auch ausgewählten Patienten des Stadiums II nach Masaoka mit nur mikroskopischer Infiltration der Kapsel beträgt die intrathorakale Rezidivrate weniger als 5 % (Maggi et al. 1991; Curran et al. 1988), sodass eine postoperative Bestrahlung nicht notwendig ist.

Im **Stadium II** ist nach Resektion mit einer lokalen Rezidivrate von 10–30 % zu rechnen, wenn der Tumor über die Kapsel hinaus in das mediastinale Fettgewebe infiltrierend gewachsen ist, sodass der Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie diskutiert wird (Curran et al. 1988; Monden et al. 1985; Haniuda et al. 1996). Dabei werden für die Indikationsstellung zum Teil weitere Kriterien der histologischen Aggressivität wie kortikaler Subtyp oder fibröse Adhäsionen an der mediastinalen Pleura oder am Perikard herangezogen.

Im **Stadium III** gilt die Indikation, basierend auf einigen retrospektiven Studien zur postoperativen Strahlen-

therapie, als gesichert. Die lokale Rezidivhäufigkeit betrug nach diesen Daten 6–13 % (Urgesi et al. 1990; Arakawa et al. 1990). Der Erfolg der postoperativen Strahlentherapie steht in Korrelation zur verbliebenen Tumormasse, wobei in den fortgeschrittenen **Stadien III und IVa** die operativen Maßnahmen nur in Einzelfällen eine nahezu komplette Resektion erreichen können. In einer retrospektiven Analyse von 90 Fällen zeigten komplett resezierte Patienten im Stadium III und IVa nach einer postoperativen Radiotherapie mit 50 GyEine Rückfallrate von 14 %, wohingegen diese Rate nach subtotalen Resektionen auf 41 % anstieg (Mornex et al. 1995). Für die aggressiveren Thymuskarzinome ist die Lokalrezidivrate höher und daher die postoperative Strahlentherapie stadienadaptiert von hoher Bedeutung. Hier sind 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung sinnvoll. Eine große Analyse an über 900 Patienten aus Indianapolis auf Basis der SEER-Daten konnte zeigen, dass in frühen Stadien (Masaoka I) kein Vorteil der postoperativen Strahlentherapie nachweisbar ist, während im Stadium II-III eine Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, insbesondere nach inkompletter Resektion (Forquer et al, 2010). Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der wenigen systematischen Analysen sowie der Auswertung der SEER-Daten sagen, dass im Stadium III und IVa eine postoperative Strahlentherapie in der Lage ist, die lokale Kontrolle zu verbessern.

Zielvolumen und Technik

Die postoperative Bestrahlung sollte in dreidimensional geplanter konformaler Technik erfolgen. Das klinische Zielvolumen sollte das Tumorbett und eventuell vorhandenen Residualtumor mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm entlang der möglichen pathoanatomischen Ausbreitung erfassen.

Die mediastinalen Lymphknotenstationen werden nur bei nachgewiesenem Befall bestrahlt. Der Nutzen einer adiuvanten Behandlung von unauffälligen Lymphknotenstationen ist nicht belegt. Je nach der Form und Lage des Zielvolumens kann eine konformale Technik mit mehreren isozentrischen Feldern bzw. mit Elektronenstrahlung angewendet werden.

Dosis

In der adjuvanten Situation werden 45–50 Gy in konventioneller Fraktionierung empfohlen. Bei residualem Tumorrest führt eine Dosiserhöhung auf 60 Gy (R1) oder mehr (66 Gy bei R2) wahrscheinlich zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle. Ob bei den Thymuskarzinomen durch eine höhere Dosis (> 60 Gy) eine Verbesserung der lokalen Kontrolle erzielt werden kann, ist in der Literatur nicht eindeutig belegt (Hsu et al. 2002). Die Höhe der Dosis ist allerdings meist limitiert durch die Toxizität.

In Analogie zu Patienten mit Bronchialkarzinomen erscheint bei lokal fortgeschrittenen Thymomen eine Therapieintensivierung mit kombinierter Radiochemotherapie bedenkenswert. Daten aus prospektiv randomisierten Studien existieren jedoch nicht. In Phase-II-Studien konnte die Chemosensibilität von Thymomen, gezeigt werden. Mit cisplatinhaltigen Protokollen wurden objektive Ansprechraten von 50–70 % erzielt (Giaccone et al. 1996; Forniasiero et al. 1991; Loehrer et al. 1994). Mit neoadiuvanter Chemotherapie wurden pathologisch komplette Remissionsraten von 33–57 % und 2-Jahres-Überlebensraten > 80 % erzielt (Macchiarini et al. 1991; Rea et al. 1993; Shin et al. 1998).

Literatur

Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. (2003) Intensity- modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:768–775

Ahmad K, Fayos V, Kirsh M (1984) Apical lung carcinoma. Cancer 54:913–917

Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ et al. (1995) Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 13:1880–1892

Andre F, Grunenwald D, Pujol JL et al. (2001) Patterns of relapse of N2 nonsmall cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy-should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? Cancer 91:2394–2400

Anscher MS, Kong FM, Andrews K et al. (1998) Plasma transforming growth factor beta 1 as a predictor of radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:1029–1035

Arakawa A, Yasunaga T, Saitoh Y, Uozumi H, Takada C, Baba Y, Yoshizumi K, Takahashi M (1990) Radiation therapy of invasive thymoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18(3):529–534

Armstrong J, Raben A, Zelefsky M et al. (1997) Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 44:17–22

Arriagada R, Kramer A, LeChevalier T et al. (1992) Competing events determing relapse-tree survival in limited small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 1.0:447–451

Arriagada R, LeChevalier T, Rekacewicz E et al. (1997) Cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Late analysis of a French randomized trial. Proc ASCO 16: 446 (abstract)

Arriagada R, LeChevalier T, Ruffie P et al. (1990) Alternating radiotherapy and chemotherapy in 173 consecutive patients with limited small cell lung carcinoma. GROP and the French Cancer Center's Lung Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1321–1324

Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 341:475–484

Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al. (2010). Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 28(13):2181–90

Baumann M, Herrmann T, Matthiessen W et al. (1997) CHARTWEL-Bronchus (ARO 97–1): a randomised multi-center trial to compare conventional fractionated radiotherapy with CHARTWEL radiotherapy in inoperable non-small-cell bronchial carcinoma. Strahlenther Onkol 173:663–667

Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepka, Marschek G, Feltl D, Fietkau R, Budach W, Dunst J, Dziadziuszko R, Krause M, Zips D; CHARTWEL-Bronchus Studygroup (2011). Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol Jul;100(1):76-85. Epub 2011 Jul 13.

Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, Price A, van Walree N, Legrand C, Dussenne S, Bartelink H, Giaccone G, Koning C; EORTC LCG and RT Group (2007). Randomised trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). Eur J Cancer 43(1):114–121

Bentzen SM, Saunders M, Dische S et al. (2000) Updated data for CHART in NSCLC: further analyses. Radiother Oncol 55:86–87

Bleehen NM, Girling DJ, Gregor A, Leonard RC, Machin D, McKenzie CG, Morgan DA, Smyth JF, Spittle MF, Stephens RJ et al. (1991) A Medical Research Council phase II trial of alternating chemotherapy and radiotherapy in small-cell lung cancer. The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 64(4):775–779

Bleehen NM, Girling DJ, Machin D et al. (1992) A medical research council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCL) and poor performance Status. Br J Cancer 65:934–941

Bleehen NM, Girling DJ, Machin D, Stephens RJ (1993) A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: Survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 68(6):1150–1156

Brodin O, Nou E, Mercke C, Linden CJ, Lundstrom R, Arwidi A, Brink J, Ringborg U (1996) Comparison of induction chemotherapy before radiotherapy with radiotherapy only in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. The Swedish Lung Cancer Study Group. Eur J Cancer 32A(11):1893–1900

J. D. Bradley, R. Paulus, R. Komaki, G. Masters, K. Forster, S. E. Schild, J. A. Bogart, Y. I. Garces, S. Narayan, H. Choy (2011). A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617. Abstract Annual Meeting ASTRO 2011, Miami, Florida.

Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, et al. (1999) Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. Chest 116:1313–1319

Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM (2004). Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest 126:1198–1203

Bush DA, Do SY, Slater JD (2010). Comorbidity-adjusted survival in early stage lung cancer patients treated with hypofractionated proton therapy. J Oncol 2010:251208

Byhardt RW, Pajak TF, Emami B et al. (1993) A phase I/II study to evaluate accelerated fractionation via concomittant boost for squamous, adeno, and large cell carcinoma of the lung: re-port of Radiation Oncology Group 84–07. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:459–468

Carmack E (1994) Surgical treatment of small cell lung cancer. Lung Cancer 11, Suppl 2:228

Carmichael J, Degraff WG, Gamson J et al. (1989). Radiation sensitivity of human lung cancer cell lines. Eur J Cancer Clin Oncol 25:527–534

Carney DN (1999) Prophylactic cranial irradiation and small cell lung cancer. N Engl J Med 341:524–526

Catarino PA, Goldstraw P (2006). The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques. Respiration 73:717–732

Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS et al. (2004). The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lungs cancer. Ann Thorac Surg 78:1017–1023

Chang JY, Komaki R, Wen HY, De Gracia B, Bluett JB, McAleer MF, Swisher SG, Gillin M, Mohan R, Cox JD (2011) Toxicity and patterns of failure of adaptive/ablative proton therapy for early-stage, medically inoperable non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 Aug 1;80(5):1350–1357

Choi NC, Carey RW, Daly W et al. (1997) Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 15:712–722

Chung CK, Stryker JA, O'Neil M et al. (1982) Evaluation of adjuvant postoperative radiotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:1877–1880

Clamon G, Herndon J, Cooper R et al. (1999) Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Co-operative Oncology Group. J Clin Oncol 17:4–11

Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW et al. (1990) A randomized phase 1/11 trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with >69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. J Clin Oncol 8:1543–1555

Coy P, Hodson DI, Murray N et al. (1993) Pattern of failure following loco-regional radiotherapy of limited stage small cell lung cancer. Int J Radial Oncol Biol Phys 28:355–362

Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT 3rd (1988) Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 6(11):1722–1727

Curran WJ Jr (2003) Evolving chemoradiation treatment strategies for locally advanced non-small-cell lung cancer. Oncology (Williston Park). 17(12 Suppl 13):7–14

Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P et al. (1993) Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. J Thorac Cardiovasc Surg 105:1025–1034

Depierrre A, Millerron B, Moro D et al. (1999) Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1NO), II, IIIa non-small cell lung cancer: the French experience. Proc ASCO 18:1792 (abstract)

De Ruysscher D, Vansteenkiste J (2000) Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects. Radiother Oncol 55(1):1–9

Deslauriers J, Gregoire J (2000) Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest 117:96S–103S

Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M et al. (2007). Invasive mediastinal staging of lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132:2025–2205

Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF 3rd, Green MR (1990) A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 323(14):940–945

Dillman RO, Herndon J, Seagren SL et al. (1996) Improved survival of stage III non-small cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. J Nat Cancer Inst 88:1210–1215

Dosoretz D, Galmarini D, Rubenstein JH et al. (1993) Local control in medically inoperable lung cancer: analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:507–516

Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. (2006). Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patiens with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, ANITA) – a randomized controlled trial. Lancet Oncol 7(9):719–727

Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G et al. (1998) Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. J Clin Oncol 16:622–634

EPA (2013) http://www.epa.gov/radon/healthrisks.html)

Firat S, Pleister A, Byhardt RW, Gore E (2006) Age is independent of comorbidity influencing patient selection for combined modality therapy for treatment of stage III nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Am J Clin Oncol Jun;29(3):252–257

Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, Loehrer PJ SR; Johnstone PA (2010). Postoperative radiotherapy after surgical resection ofl nt J Radiat Oncol Biol Phys ofInt J Feb 1;76(2):440–445. Epub 2009 May 8. thymoma: differing roles in localized and regional disease

Forniasiero A, Daniele O, Ghiotto C et al. (1991) Chemotherapy for invasive thymoma: a 13 year experience. Cancer 68:30–33

Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, Delhoume JY, Le Treut J, Silvani JA, Dansin E, Bozonnat MC, Daurés JP, Mornex F, Pérol M; Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (2005). Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol.23(25):5910–5917

Frytak S, Shaw JN, O'Neill BP, Lee RE, Eagan RT, Shaw EG, Richardson RL, Coles DT, Jett JR (1989) Leukoencephalopathy in small cell lung cancer patients receiving prophylactic cranial irradiation. Am J Clin Oncol 12(1):27–33

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with Mitomycin, Vindesine and Cisplatin in unresectable stage 111 non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17:2692–2699

Gandara DR, Edelman M, Lara P, Roberts P, Leigh B (2000) Evolution of combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. Oncology (Williston Park) 14(7 Suppl 5):35–41

Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A et al. (1996) Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 14:814–820

Ginsberg RJ (1993) Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. Chest 103(4 Suppl):356S–359S (review)

Goeckenjahn G, Sitter H, Thomas M et al. (2010), Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Pneumologie (64): Suppl. e1-e164

Gore EM, Bae K, Wong SJ et al. (2010) Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer:primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. J Clin Oncoll.Jan 20;29(3):272–278

Graham MV, Purdy JA, Emami BE et al. (1999) Clinical dose volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:323–329

Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti R et al. (1993). Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. Radiology 186:37–44

Gregor A (1994) Factors influencing use of alternating chemotherapy and radiation schedules in small cell lung cancer. Lung Cancer 10(Suppl 1):S299–305 (review)

Grunenwald D, Andre F, LePechoux C et al. (2001) Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage 1I1B (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 122:796–802

Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, Richter A, Baier K, Mueller G, Flentje M (2007). Intra-Fractional undertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors. Radiother Oncol 83(1):57–64

Guckenberger M, Richter A, Wilbert J, Flentje M, Partridge M (2011). Adaptive Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Does Not Underdose the Microscopic Disease and has the Potential to Increase Tumor Control.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15;81(4):e275-82. Epub 2011 Apr 15

Guckenberger M, Wilbert J, Richter A, Baier K, Flentje M. Potential of adaptive radiotherapy to escalate the radiation dose in combined radiochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Mar 1;79(3):901-8. Epub 2010 Aug 12

Gupta V, Krug LM, Laser B et al. (2009). Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. J Thorax Oncol 4(6):746–50

Halpern BS, Schiepes C, Weber WA et al. (2005). Presurgical stating of non-small cell lung cancer: postiron emission tomography, integrated positon emission tomography/CT, and software image fusion. Chest 128:2289–2297

Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K et al. (1996) Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? Ann Surg 224:219–224

Harms W, Schraube P, Becker H et al. (2001) Effect and toxicity of endoluminal high-dose-rate (HDR) brachytherapy in centrally located tumors of the upper respiratory tract. Strahlenther Onkol 176(2):60–66

Hauswald H, Stoiber E, Rochet N et al., (2010). Treatment of recurrent bronchial carcinoma: The role of high-dose-rate endolumninal brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(2):373–377

Hilaris BS, Martini N, Wong GyEt al. (1987) Treatment of superior sulcus tumor (Pancoast tumor). Surg Clin North Am 67:965–977

Hof H, Herfarth KK, Munter M et al. (2003) Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:335–341

Hof H, Zgoda J, Nill S, Hoess A, Kopp-Schneider A, Herfarth K, Debus J, Plathow C (2010). Time- and dose-dependency of radiographic

normal tissue changes of the lung after stereotactic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Aug 1;77(5):1369–1374
Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, Sun LM, Chen HC (2002) Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(3):801–805
Hughes JMB (1996) 18F-Fluorodeoxyglucose PET scans in lung cancer. Thorax 51 (Suppl 2):16–22
Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. (1997) Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol 15:893–900
Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N et al. (1999) Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive-disease small cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol 17:2092—2099
Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U (1995) Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Bremerhaven
Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA, Greco FA (1990) Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. Ann Intern Med 113(1):33–38
Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C (1993) Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27(3):517–523
Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al. (2001) Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. J Clin Oncol 19:3210–3218
Kies MS, Mira JG, Crowley JJ et al. (1987) Multimodal therapy for limited small cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 5:592–600
Komaki R, Mountain CF, Holbert JM et al. (1990) Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (MO) at presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:31–36
Kristjansen PE, Kristensen CA (1993) The role of prophylactic cranial irradiation in the management of small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 19(1):3–16
Kwa S, Lebesque J, Theuws J et al. (1998) Radiation pneumonitis as a function of mean dose: an analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:1–9
Lambert PM (1978) Radiation myelopathy of the thoracic spinal cord in long term survivors treated with radical radio-therapy using conventional fractionation. Cancer 41:1751–1760
Langer CJ, Hsu C, Curran W et al. (2001) Do elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) benefit from combined modality therapy? A secondary anal-ysis of RTOG 94–10. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(Suppl 1):31 (abstract)
Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. (2003). Staging of non-small-cell lung cancer with integrated postiron-emission tomography and computed tomography. N Engl. J Med 348: 2500-–250
LeChevalier T, Arriagada R, Ouoix E et al. (1991) Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Nat Cancer Inst 83: 417–423
Le Pechoux (2011). Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. Oncologist. 2011;16(5):672–681
Liao Z, Lin SH, Cox JD (2011). Status of particle therapy for lung cancer. Acta Oncol 50: 745–756
Liengsgwangwong V, Bonner JA, Shaw EG et al. (1994) Limited-stage small-cell lung cander: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. J Clin Oncol 12:496–502
Livingston RB, Schulman S, Mira JG et al. (1986) Combined alkylators and multiple-site irradiation for extensive small cell lung cancer: a Southwest Oncology study. Cancer Treat Rep 70:1395–1401
Lloyd C, Silvestri GA (2001) Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer. Cancer Control 8:311–317
Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC et al. (1994) Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. J Clin Oncol 12:1164–1168
Lung Cancer (2009) Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer.Sep;65(3) 333–338.doi:10.1016/j.lungcan.200812004.Epub 2009 Jan 13
Macchiarini P, Chella A, Ducci F et al. (1991) Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. Cancer 68:706–713
Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. (2001). High rate of detection of unsuspected distanct metastases be PET in apparent stage III non-small cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:287–293
Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E (1991) Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 51(1):152–156
Maggi G, Casadio C, Pischedda F et al. (1994) Combined radiosurgical treatment of Pancoast tumor. Ann Thorac Surg 57:198–202
Marino P, Preatoni A, Cantoni A (1995) Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small-cell lung cancer. Cancer 76:593–601
Marks L, Munley MT, Bentel GC et al. (1997) Physical and biological predictors of changes in whole lung function following thoracic irradiation. Int J Radial Oncol Biol Phys 39:563–570
Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB et al. (1994) Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:575–581
Martini N, Flehinger BJ (1987) The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clin North Am 67:1037–1049
Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al. (1981) Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48:2485–2492
Mayor S. (2005). NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. BMJ 330:439
Menzler S, Schaffrath Rosario A, Wichmann HE et al. (2006) Abschätzung des attibutablen Lungekrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnung. In: Wichmann HE, Schlipköter HW Fülgraff G, Hrsg. Fortschritte der Umweltmedizin. Landsberg: ecomed Medizin.
Millar J, Ball D, Worotniuk V et al. (1996) Radiation treatment of superior sulcus lung carcinoma. Australas Radiol 40: 55–60
Miller JI, Phillips TW (1990) Neodymium YAG laser and brachy therapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg 50:190–196
Monden Y, Nakahara K, Iioka S et al. (1985) Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. Ann Thorac Surg 39(2):165–169

Mornex F, Resbeut M, Richaud P et al. (1995) Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:651–659

Movsas B, Raffin TA, Epstein AH et al. (1997) Pulmonary radiation injury. Chest 111:1061–1076

Münter MW, Nill S, Thilmann C et al. (2003). Stereotactic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and inverse treatment planning for advanced pleural mesothelioma. Feasibility and initial results. Strahlenther Onkol 179: 535–541

Murray N, Coy R, Pater JL et al. (1993) Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 11:336–344

Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al. (1988) The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorac Surg 46:603–610

National Institue for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Center for Acute Care (2005). Diagnosis and treatment of lung cancer. London: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf. Zugegriffen:16. März 2013

Nicolson M, Gilligan D, Smith I et al. (2007). Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomized trial. J Clin Oncol 25:7518

Olsen GN, Block AJ, Senwon EW et al. (1975). Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: aaprospective study. Am Rev Resir Dis 111 379–387

Omenn GS, Merchant J, Boatman E et al. (1986). Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 70:51–56

Ordonez NG. (2005) Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. Arch Pathol Lab Med 129:1407–1414

O'Rourke N, Roque I Figuls M, Farre Bernado N et al. (2010) Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrange Database Syst Rev. 16(6):CD002140

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Levels of evidende. Oxford: 2001. www.cebm.net

Palm L, Hellwig D, Leutz M et al. (1999). Diagnostische Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei cerebrealen Metastasen von Bronchialkarzinoman. Med. Klin (Munich) 94:224–227

Payne DG (1988) Non-small-cell lung cancer: should unresectable stage III patients routinely receive high-dose radiation therapy? J Clin Oncol 6(3):552–558

Pedersen AG, Kristjansen PE, Hansen HH (1988) Prophylactic cranial irradiation and small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 15(2):85–103)

Perez CA, Stanley K, Rubin P et al. (1980a) Patterns of tumor recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:987–994

Perez CA, Stanley K, Rubin P et al. (1980b) A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. Cancer 45:2744–2753

Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, Skarin A, Carey RW, Kreisman H, Faulkner C et al. (1987) Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 316(15):912–918

Pisters K, Vallieres E, Bunn P et al. (2007). Surgery alone or surgery plus induction paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Folow-up on a phase III trial. J Clin Oncol 25:7520

PORT Meta-Analysis Trialists Group (2005). Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD002142

Rea F, Sartori F, Loy M et al. (1993) Chemotherapy and operation for invasive thymoma. J Thorac Carciovasc Surg 106:543–549

Ricci C, Rendina EA, Venuta F (1989) Superior pulmonary sulcus tumors: radical resection and palliative treatment. Int Surg 74:175–179

Rietzel E, Bert C (2010). Respiratory motion management in particle therapy .Med Phys. 2010 Feb;37(2):44960

Rosenthal CJ, Wampler GL, Brereton HD, Ahlgren JD, Lokich JJ, Fryer JG, Alt DE (1992) A study of oral etoposide, infusional cisplatin, and infusional 5-fluorouracil for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. A Mid-Atlantic Oncology Program study. Am J Clin Oncol 15(1):12–17

Rosenthal SA, Curran WJ, Herbert SH et al. (1992) Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone. Cancer 70:2410–2417

Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B et al. (2001) Elective nodal irradiation in the treatment of non-small cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:681–685

Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. (1998) Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III. A non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 21:1–6

Rowell NP, O'Rourke NP (2004) Concurrent chemoradiotherapy. NSCLC Cochrane databases syst rev 18

Rubin P, Shapiro DL, Finklestein JN, Penney DP (1980) The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6(1):75–77

Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES (1996) Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. Ann Thorac Surg 62:798–810

Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al. (2001) Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 121:472–183

Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT (1990) The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:9–13

Saunders M, Dische S, Barrett A et al. (1999) Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicenter trial. Radiother Oncol 52:137–148

Sause W, Kolesar R, Taylor S et al. (2000) Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Chest 117:358–364

Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC, Allen MS, Shaw EG, Marks RS, Frytak S, Lange CM, Li H (1997) The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. Cancer 80(8):1399–1408

Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. (1992) Effects of concomittant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 326:524–530

Schiller JH, Harrington D, Belani C et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346:92–98

Schraube P, von Kampen M, Oetzel D et al. (1995) The impact of 3-D radiotherapy planning after a pneumonectomy compared to a conventional treatment set-up. Radiother Oncol 37:65–70

Schraube R, Latz D (1993) Wertigkeit der Strahlentherapie bei der Behandlung des Pancoast-Tumors der Lunge. Strahlenther Onkol 169:265–269

Seppenwoolde Y, Lebesque .JV (2001) Partial Irradiation of the lung. Semin Radiol Oncol 11:247–258

Shaw RR (1984) Pancoast's tumor. Ann Thorac Surg 37(4):343–345

Shin DM, Walsh GL, Komaki R et al. (1998) A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. Ann Intern Med 129:100–104

Simon G, Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC (2001) Small-cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 11(1):165–188 ix (review)

Slotman BJ; Mauer ME, Bottomley A et al. (2009). Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease

Small-Cell Lung Cancer: Short-Term Health-Related Quality of Life and Patient Reported Symptoms—Results of an International Phase III Randomized Controlled Trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. Journal of Clinical Oncology 27:78–84

Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer G Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S (2007) EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 357:664–672 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699816 : Zugegriffen: 24. Juni 2013

Socinski MA, Rosenman JG, Halle J et al. (2001) Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage I1IA/B nonsmall cell lung carcinoma – a modified phase I/II trial. Cancer 92:1213–1223

Song JW, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Ryu JS, Choi CM. (2009) Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Sep;65(3):333–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.12.004. Epub 2009 Jan 13.

Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM et al. (1995) Radiation injury to the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:1205–1211

Stinchcombe TE, Hodgson L, Herndon JE et al. (2009). Treatment outcomes of different prognostic groups of patients on cancer and leukemia group B trial 39801: induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 4(9):1117↑1125

SSK Strahlenschutzkommission. (2009) Empfehlung zum Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung.

Stuschke M, Eberhardt W, Pöttgen C et al. (1999) Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychological effects. J Clin Oncol 17:2700–2709

Sun A, Bae K, Gore EM et al. (2011) Pase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer:neurocognitive and quality-of-life analysis. J Clin Oncol. Jan 20; 29(3):279–286

Sundaresan N, Galicich JH, Lane JM, Bains MS, McCormack P (1985) Treatment of neoplastic epidural cord compression by vertebral body resection and stabilization. J Neurosurg 63(5):676–684

Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ (1999) Thymoma: state of the art. J Clin Oncol 17(7):2280–2289

Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, Ukena D, Stamatis G (2000) [Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society]. Pneumologie 54(8):361–371

Travis EL, Harley RA, Fenn JO, Klobukowski CJ, Hargrove HB (1977) Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2(5/6):475–490

Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, Turriziani A, Margaritora S, Cesario A, Ramella S, Corbo GM, D'Angelillo RM, Fontana A, Galetta D, Cellini N (2002) Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. Radiother Oncol 62(1):11–19

Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA (1988) Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for the treatment of limited small cell lung cancer: a preliminary report. Antibiot Chemother 41:109–114

Turrisi AT 3rd, Glover DJ (1990) Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19(6):1473–1479

Turrisi AT 3rd (1997) Concurrent chemoradiotherapy for limited small-cell lung cancer. Oncology (Williston Park) 11(9 Suppl 9):31–37

Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 340(4):265–271

Turrisi AT 3rd (2000) Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: is it still controversial or is it a no-brainer? Oncologist 5(4):299–301

Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C (1990) Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. Radiother Oncol 19(3):273–280

Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J et al. (2002) Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. J Clin Oncol 15:4191–4198

Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ et al. (2007). Induction Chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alond for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 25(13):1698–704

Weber WA, Dietlein M, Hellwig D et al. (2003). PET with (18)-F-Fluorosdeoxyglucose for staging of non-small cell lung cancer. Nuklearmadizin 42:135–144

Weisenburger TH (1994) Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. LCSG 773. Chest 106(6 Suppl): 297S–301S

Williams C, Alexander M, Glatstein EJ, Daniels JR (1977) Role of radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of the lung: a randomized study. Cancer Treat Rep 61(8):1427–1431

Willner J, Baier K, Caragiani E et al. (2002) Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 382–389

Wilson HE, Stanley K, Vincent RG, Mountain CF, Sealy R, Cohen M, Chen TY, Batley F, Kilman J, Kakos G, Vasko J, Williams TE, Tucker RD (1983) Comparison of chemotherapy alone versus chemotherapy and radiation therapy of extensive small cell carcinoma of the lung. J Surg Oncol 23(3):181–184

World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HI, Harros CC. Hrsg. Lyon: IARC Press 2004:9–124

Wurschmidt F, Bunemann H, Bunemann C, Beck-Bornholdt HP, Heilmann HP (1994) [The radiotherapy of inoperable non-small-cell bronchial carcinoma. A retrospective analysis of 427 cases]. Strahlenther Onkol 170(5):302–304
Wurschmidt F, Bunemann H, Bunemann C, Beck-Bornholdt HP, Heilmann HP (1994) Inoperable non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 427 patients treated with high-dose radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28(3):583–588
Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ, Yang ZY, Zhang ZX, Wang M, Chen DF, Gu XZ (1989) Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 14(2): 9–94

Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Überganges

J. Boda-Heggemann, D. Bürgy, U. Ronellenfitsch, P. Fritz, F. Lohr

20.1 Allgemeines – 594
20.1.1 Histologische Subtypen – 594
20.1.2 Epidemiologie – 595
20.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren – 595
20.1.4 Symptomatik des Ösophaguskarzinoms – 596
20.1.5 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms – 596
20.1.6 TNM-Klassifikation (aktuelle Änderungen in AJCC Edition 2010) – 598
20.1.7 Anatomie – 599
20.1.8 Metastasierungswege des Ösophaguskarzinoms – 600
20.1.9 Prävention – 601

20.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms und der Tumore des gastroesophagealen Überganges (GEJ) – 601
20.2.1 Zusammenfassung – 601

20.3 Therapie der Adenokarzinome des Gastroösophagealen Überganges (GEJ) – 605
20.3.1 Grundlagen zu Therapie und Klassifikation – 605
20.3.2 Salvage Resektion bei fehlender Response nach Radiochemotherapie – 610
20.3.3 Palliative Therapie bei TxNxM1 – 610
20.3.4 Targeted Therapy – 610
20.3.5 Zielvolumendefinition – 611
20.3.6 Bestrahlungstechniken – 612

Literatur – 614

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_20, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

20

Überblick

Einteilung und Epidemiologie der Ösophaguskarzinome haben sich in den vergangenen Jahren bedeutend verändert. Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms ist rückläufig aber die Adenokarzinome des unteren Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs nehmen zu. Diese beiden Haupterkrankungsgrundmuster – überwiegend proximaler lokalisierte Plattenepithelkarzinome vs. überwiegend distaler lokalisierte Adenokarzinome (GEJ) – werden bezüglich der Therapiestrategien getrennt betrachtet. Kontrastmittelunterstützte Fluoroskopie, Computertomographie und Endosonographie sind die wesentlichen diagnostischen Maßnahmen und werden ggf. durch Bronchoskopie und PET-CT unterstützt. Für resektable Plattenepithelkarzinome gilt stadienabhängig die alleinige Operation (Frühstadien bis T1N0, maximal bis T2N0) oder die Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (alle anderen operablen Stadien ohne Fernmetastasierung) als Standard. Die definitive Radiochemotherapie (ggf. bei Persistenz mit einer anschließenden Salvage-Operation) wird grundsätzlich für fortgeschrittene bzw. nodal positive Plattenepithelkarzinome des oberen Ösophagus sowie für alle noch lokoregional begrenzten aber technisch oder internistisch inoperablen Tumore empfohlen. Bei Plattenepithel-Karzinomen, die sich unerwartet intraoperativ als nodal positiv herausstellen, kann eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Bezüglich der Therapie der GEJ-Tumore besteht Konsens, dass eine alleinige operative Therapie nicht mehr als ausreichend anzusehen ist. Die optimale Therapiestrategie zusätzlich zur Operation ist unklar, aufgrund ermutigender Ergebnisse wird jedoch zunehmend neoadjuvanten Strategien der Vorzug gegeben. Asiatische Serien legen Vorteile einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen perioperativen Chemotherapie nahe. Studien, die dies in westlichen Kollektiven bestätigen, fehlen jedoch noch.

Die Zielvolumendefinition ist abhängig von Lokalisation und Indikation.

Für die neoadjuvante Radiochemotherapie des proximalen Plattenepithelkarzinoms wird für das CTV der Einschluss des Primärtumors mit einem cranialen und caudalen Sicherheitsabstand von 4–5 cm empfohlen. Die Bestrahlung elektiver Lymphknotenstationen wird ggw. nicht empfohlen, bildgebend suspekte Lymphknoten sollten jedoch ins CTV eingeschlossen werden. In dieser Situation werden Dosen von 40–45 Gy appliziert.

Für die neoadjuvante Radiochemotherapie der GEJ-Tumoren existiert eine differenzierte EORTC-Empfehlung zum Einschluss des Primärtumors sowie elektiver Lymphknotenstationen, die applizierten Dosen betragen ebenfalls 40-45 Gy.

Bei der definitiven Therapie des Ösophaguskarzinoms (im wesentlichen Plattenepithelkarzinome des proximalen Ösophagus) fehlen dezidierte Empfehlungen, das CTV umfasst gewöhnlich den Primärtumor mit einem cranialen und caudalen Abstand von 4–5 cm sowie bildgebend (CT bzw. PET-CT) suspekte Lymphknoten. Typischerweise werden im Rahmen der Radiochemotherapie 54–60 Gy appliziert.

In der Palliation kommen symptombezogen externe Strahlentherapie, Brachytherapie, endoskopische Interventionen (Stents) und die systemische Chemotherapie zum Einsatz.

Sowohl Einteilung als auch Epidemiologie der Ösophaguskarzinome haben sich in den vergangenen Jahren bedeutend verändert. Während die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms rückläufig ist, nehmen die Adenokarzinome des unteren Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) gerade in westlichen Industrienationen weiterhin zu (Jemal et al. 2011). Im folgenden Kapitel werden zunächst epidemiologische Daten und Einteilungen zusammengefasst, im Anschluss werden die aktuellen Therapieempfehlungen diskutiert. Dabei wird versucht, die historischen Daten im Kontext der aktuellen epidemiologischen Entwicklungen zu interpretieren und die Therapieempfehlungen nach den zwei Haupterkrankungsgrundmustern – überwiegend proximaler lokalisierte Plattenepithelkarzinome vs. überwiegend distaler lokalisierte Adenokarzinome (GEJ) – zu trennen.

20.1 Allgemeines

Derzeit existiert keine nationale Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms. Das Erscheinen einer solchen Leitlinie ist für 2015 geplant (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/021-023OL.html).

Die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs werden noch in der S3-Leitlinie Magenkarzinom behandelt (http://www.dgvs.de/media/LeitlinieMagenkarzinom2011.pdf). Die Therapieempfehlungen dieses Buchkapitels stützen sich vorwiegend auf die im Jahre 2012 erarbeiteten Konsensusempfehlungen der EORTC (Lutz et al. 2012) und auf die aktuellen NCCN-Leitlinien (Ajani et al. 2011).

20.1.1 Histologische Subtypen

Ösophaguskarzinome treten in der Mehrzahl der Fälle als Plattenepithelkarzinome des oberen bis mittleren Ösophagus oder als Adenokarzinome des mittleren bis unteren Ösophagus auf (Siewert et al. 2006). Früher wurde das

Adenokarzinom als prognostisch besser eingestuft (Siewert et al. 2001), während aktuelle Daten kaum noch einen Unterschied erkennen lassen.

Neben den in westlichen Industrienationen führenden Adenokarzinomen und den in klassischen Hochrisikogebieten wie Südafrika und Ostasien häufigeren Plattenepithelkarzinomen, sind auch seltene Tumorarten des Ösophagus beschrieben. Dazu gehören beispielsweise Karzinoide, adenoid-zystische Karzinome, Melanome und nichtepitheliale Tumoren wie Sarkome, gastrointestinale Stromatumoren oder Lymphome.

20.1.2 Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die Krebsart mit der achthäufigsten Inzidenz. Sowohl Inzidenz als auch Mortalität unterliegen dabei deutlichen regionalen und geographischen Schwankungen (Jemal et al. 2011; Kamangar et al. 2006; Pennathur et al. 2013).

In Deutschland liegt das Ösophaguskarzinom bezogen auf die Mortalität bei der Frau an 13. Stelle während es beim Mann Platz 9 einnimmt (Saarländisches Krebsregister 2012). Das mittlere Erkrankungsalter liegt um 60 Jahre (Erickson 2005). Männer sind häufiger betroffen, dies gilt für beide histologische Entitäten (Offner 2000).

20.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

In Abhängigkeit vom histologischen Typ sind Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms identifiziert worden, die stark von regionalen, kulturellen und sozialen Gegebenheiten sowie von genetischen Faktoren beeinflusst werden.

Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kommt mit extrem hoher Inzidenz im sog. »cancer belt« vor (Kmet u. Mahboubi 1972), der sich durch den Iran, Teile der früheren asiatischen Sowjetrepubliken, die Mongolei und Nordchina erstreckt. Die Inzidenz beträgt in diesen Hochrisikogebieten zwischen 14.9/100.000 und 22.3/100.000 bei Männern und zwischen 6/100.000 und 11/100.000 bei Frauen (Jemal et al. 2011). Regionale Eigenarten werden u. a. als Ursache vermutet. Dazu gehören:

- Nitrate, Nitrite und Nitrosamine in der Nahrung,
- die Aufnahme krebserregender Teerbestandteile durch das Rauchen von Opium und
- direkte physikalische Noxen durch das traditionelle Trinken sehr heißen Tees.

In den westlichen Kulturen ist der Tabak- und Alkoholkonsum ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Das relative Risiko korreliert direkt mit der täglich zugeführten Menge an Alkohol und Tabak (Freedman et al. 2007, 2011). Weiterhin gilt eine Ernährung mit zu geringen Mengen an frischem Obst und Gemüse als dritter Hauptrisikofaktor für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Thrift et al. 2013). Seltenere Risikofaktoren umfassen vorausgegangene Ösophagusverätzungen bzw. -verletzungen, diese können das Risiko um einen Faktor von bis zu 1000 erhöhen (Isolauri u. Markkula 1989). In diesem Zusammenhang werden auch therapieassoziierte Risiken wie eine vorangegangen Radiotherapie aufgrund eines anderen Tumors kontrovers diskutiert (Isolauri u. MArkkula 1989; Cooper et al. 2010). Zusätzlich gelten Sklerodermie, Konsum von Betelpfeffer (Paan), das Plummer-Vinson-Syndrom, die Achalasie (Risikoerhöhung um den Faktor 16; (Sandler et al. 1995) die Zöliakie und möglicherweise die HPV-Infektion als Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms. Ein assoziierter Symptomkomplex ist die autosom dominal vererbbare Tylosis palmaris et plantaris, die sich durch Hyperkeratose der Palmar- und Plantarflächen sowie eine Papillomatose des Ösophagus auszeichnet. Es besteht ein kumulatives Risiko von 90 % für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms (Marger et al. 1993).

Risikofaktoren des Adenokarzinoms

Für die Entstehung eines Adenokarzinoms ist Tabakkonsum ebenfalls ein gesicherter Risikofaktor, wenn auch weniger ausgeprägt als beim Plattenepithelkarzinom (Thrift et al. 2013). Der Einfluss des Alkoholkonsums auf die Entstehung des Adenokarzinoms ist dagegen umstritten. Als wichtigste Risikofaktoren gelten aktuell die chronische Refluxösophagitis und der Endobrachyösophagus (Barrett-Ösophagus), letzterer ist eine Präkanzerose und geht mit einem etwa 30-fach erhöhten Risiko an einem Adenokarzinom zu erkranken einher (Oh u. Demeester 2010; Orlando 2005; Sharma 2009). Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom zeigt das Adenokarzinom in westlichen Industrienationen eine zunehmende Inzidenz. Eine aktuelle Übersicht liefern Pohl et al. (2013).

Seit langem gilt auch Übergewicht als gesicherter Risikofaktor des Adenokarzinoms (Engel et al. 2003; Vaughan et al. 1995). Es ist noch umstritten, ob die Erhöhung des BMI *per se* einen Risikofaktor darstellt oder ob das Verhältnis zwischen Taille und Hüfte entscheidend ist (Hardikar et al. 2013; Corley et al. 2008). Insbesondere die letztgenannten Risikofaktoren werden als Grund für die zunehmende Inzidenz der Adenokarzinome in westlichen Industrienationen diskutiert. US-amerikanische Autoren berichteten zuletzt von einem Anteil von 70 % an allen

Ösophaguskarzinomen. An dieser zunehmenden Inzidenz sind alle ethnischen Gruppen und beide Geschlechter betroffen (Brown et al. 2008).

In Deutschland, machen Plattenepithelkarzinome noch ca. 50–60 % aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus. Ähnlich zur Entwicklung in Nordamerika haben hier die Adenokarzinome, die hauptsächlich im unteren Drittel der Speiseröhre vorkommen, mittlerweile jedoch einen Anteil von 25-30 % erreicht (Krebs in Deutschland 2013). Abschließend ist zu beachten, dass bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen auch das Risiko erhöht ist, an einem Zweitkarzinom im HNO-Bereich oder in der Lunge zu erkranken (Das et al. 2006). Eine HPV-Infektion und faserreiche Ernährung sind dagegen mit reduzierter Inzidenz verbunden (Buas u. Vaughan 2013). Studien aus Finnland und Australien beobachteten auch eine inverse Assoziation mit Helicobacter-Pylori-Infektion (Odds Ratio, OR 0,31 bzw. 0,41). Der biologische Mechanismus dieses schützenden Effektes viraler oder bakterieller Infektionen/Besiedelungen ist bisher unklar, vermutet wird die reduzierte Säureproduktion und/oder veränderte Cytokin- und Hormonregulationswege (Kamangar et al. 2006; Whiteman et al. 2010).

Einige Arbeiten untersuchen aktuell die Wirksamkeit einer präventiven Medikation mit antiphlogistischen Medikamenten (ASS, NSAIDs). Daten von Vaughan et al. (2005) deuten darauf hin, dass bei bereits vorliegender Barrett-Neoplasie die Einnahme von ASS einen starken präventiven Effekt hat; eine aktuelle Übersicht hierzu wurde von Buas und Vaughan veröffentlicht (Buas u. Vaughan 2013). Die aktuell vorhandenen Daten weisen auf eine moderate inverse Assoziation zwischen NSAID-Einnahme und Inzidenz des Ösophaguskarzinoms hin. Der Wirkungsmechanismus hier ist ebenfalls noch nicht vollständig geklärt, jedoch wird die Reduktion von chronisch entzündlichen Prozessen durch die Inhibition von Cyclooxygenasen vermutet. Eine aktuell laufende randomisierte Studie aus England untersucht prospektiv die präventive Effektivität von NSAIDs – AspECT; ASPirin Esomeprazole (BE) Chemoprevention Trial – (Das et al. 2009). Eine aktuell gültige Empfehlung für die Chemoprävention existiert aber noch nicht (Vaughan et al. 2005; Liao et al. 2012; Abnet et al. 2009).

20.1.4 Symptomatik des Ösophaguskarzinoms

Die Symptome sind oft unspezifisch und Frühstadien sind klinisch meist nicht auffällig. Oft wird die Erkrankung deshalb erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Die maßgeblichen Symptome eines Ösophaguskarzinoms (Ojala et al. 1982) bestehen in

- Dysphagie und Odynophagie (Gefühl, dass das Essen stecken bleibt, darauffolgend lokalisierter Schmerz): 80–96 % der Patienten
- Gewichtsverlust (> 5 % des Körpergewichts): 42–46 % der Patienten
- retrosternalen Schmerzen (ggf. Gefühl von Herzrasen beim Essen, Trinken, v. a. heißen Getränken): 6–20 % der Patienten
- Husten und Heiserkeit: 3–4% der Patienten.

Späte Symptome einer Obstruktion können die ständige Notwendigkeit der Entleerung von Speichel (Pseudohypersalivation) und Erbrechen von unverdauter Nahrung (Regurgitation) sein. Bei einer ösophago-trachealen/-bronchialen Fistel kann eine Aspiration von Nahrung auftreten (Husten, Heiserkeit und Erstickungsgefühl), gelegentlich mit folgenden Aspirationspneumonien.

Eine Infiltration von Bronchien, Perikard oder Aorta kann Mediastinitis, Pericarditis, Empyem oder massive Blutungen (Hämatemesis, Hämoptysis, Meläna) verursachen.

Durch Kompression des N. phrenicus bzw. laryngeus recurrens kann es zur Hemidiaphragma-Parese und zu einer Dysphonie kommen. Das Vena-cava-superior-Syndrom und das Horner-Syndrom (Trias aus Miosis, Ptosis und Enophthalmus) können ebenfalls späte klinische Zeichen sein. Weiterhin treten bei distalen Tumoren Rückenschmerzen und abdominelle Beschwerden durch die Infiltration des Plexus coeliacus auf.

20.1.5 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms

Endoskopie (Ösophagogastroskopie) mit Biopsieentnahme zur histologischen Sicherung

Bei der Biopsieentnahme sollen immunhistochemische Untersuchungen von therapierelevanten Prognosefaktoren z. B. Her2neu-Expression zusätzlich erfolgen (Ajani et al. 2011; Yoon et al. 2012).

Endosonographie

Bei gesichertem Ösophaguskarzinom um das uT-, uN-Stadium zu ermitteln (Infiltrationstiefe des Tumors bzw. Nodalstatus).

Bronchoskopie

Eine zusätzliche Bronchoskopie ist bei suprabifurkaler Lokalisation zur Abklärung einer möglichen Trachealinfiltration notwendig.

Computertomographie

CT des Thorax und Abdomens sind zur Evaluation der supra- wie infraklavikulären, mediastinalen und infradiaphragmalen Lymphabflusswege sowie der großen Organe erforderlich.

Staging Laparoskopie

Zielsetzung ist primär die Beurteilung einer eventuellen peritonealen Aussaat bei T3-4-GEJ-Tumoren. Jedoch besteht über die Notwendigkeit einer Laparoskopie kein Konsens (Lutz et al. 2012). Der Nutzen ist durch große Studien nicht belegt.

^{18}FDG-PET/PET-CT

^{18}F-FDG ist ein radioaktiv markierter Metabolit, dessen vermehrte Aufnahme im Gewebe einen verstärkten Glucosestoffwechsel anzeigt. Funktionelle Bildgebung mit FDG-PET wird derzeit zunehmend für verschiedene Zielsetzungen eingesetzt (Wu u. Goodman 2013; de Geus-Oei et al. 2012; Baumhoer u. Ramadori 2005). Die Rolle der PET-CT in der Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms wird gegenwärtig noch intensiv in Studien untersucht.

- Initiales Staging: hier gehört die FDG-PET/CT zu den Routine-Untersuchungen. Aufgrund der geringen räumlichen Auflösung (1 cm) ist für ein präzises T-Staging zusätzlich eine endoskopische Sonographie notwendig. Bezüglich der Diagnostik von lokoregionären Lymphknoten ist ihre Sensitivität jedoch limitiert, ihr größter Nutzen liegt in der frühzeitigen Erkennung einer fortgeschrittenen lokalen Tumorausbreitung (van Westreenen et al. 2004; Flamen et al. 2000).
- Beurteilung des Therapieansprechens und Prognoseabschätzung nach neoadjuvanter Therapie:

Zunehmend wird das Therapieansprechen bei neoadjuvanten Strategien mit PET-CT beurteilt. Ein hoher initialer SUV (standardized uptake value) ist prädiktiv bezüglich des Überlebens – schlechtere Prognose (Suzuki et al. 2011). In einer deutschen Studie wurden Patienten bei Diagnosestellung sowie nach neoadjuvanter Chemotherapie mit PET untersucht. Eine Reduktion des SUV um ≥ 35 % charakterisierte die PET-Responder-Gruppe, deren 2-Jahres-Überleben signifikant besser war als das von Non-Respondern (Weber et al. 2001). Ähnliche Phase-II-Daten wurden seitens des MSKCC publiziert (Ilson et al. 2012).

- Entscheidung des weiteren Therapievorgehens nach neoadjuvanter Chemotherapie mit PET-basierter funktioneller Bildgebung wurde eine sehr frühe Beurteilung des Therapieansprechens und der Prognose möglich. Als logischer Konsequenz, wird derzeit versucht, Patienten, die auf eine neoadjuvante Therapie kein metabolisches Ansprechen zeigen und damit über eine schlechtere Prognose verfügen, mit einem intensivierten/ geänderten Therapieschema weiter zu behandeln. Die Rolle der PET in der Beurteilung des Therapieansprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie bei GEJ-Adenokarzinomen wurde in einer Phase-II-Studie aus München untersucht (Lordick et al. 2007). Die Studie konnte prospektiv den Nutzen einer frühen funktionellen Response-Evaluierung zeigen und etablierte einen PET-basierten Therapiealgorithmus. Die Non-Responder-Patienten profitierten von eine Operation an Stelle einer Fortsetzung der neoadjuvanten Therapie mit eine Verbesserung des 2-Jahres-Überlebens von 26 auf 37 %. Die MUNICON-II-Studie (zum Buschenfelde et al. 2011) untersuchte die PET-geführte neoadjuvante salvage Radiochemotherapie (bei metabolischen Non-Respondern nach neoadjuvanter Chemotherapie) von GEJ-Tumoren. Bei Patienten, die in der PET-CT nicht auf die Chemotherapie angesprochen hatten, wurde eine kombinierte neoadjuvante Salvage-Radiochemotherapie (32 Gy/Cisplatin) eingeleitet. Dieses Vorgehen erbrachte keinen signifikanten Überlebensvorteil, was jedoch auch an den ungewöhnlich niedrigen Strahlendosen und der Fortführung der initialen Chemotherapie (Cisplatin), die bereits alleinig keine Response erzielt hatte, liegen kann. Die PET-basierte Beurteilung des Therapieansprechens um Non-Responder frühzeitig einer intensivierten oder einer anderen Therapie zuzuführen muss daher weiter untersucht werden. Dies geschieht gegenwärtig z. B. im Rahmen der HICON-Studie (Heidelberg Imaging Program in Cancer of the oesophagogastric junction during neoadjuvant treatment). Hier werden Non-Responder unter Chemotherapie mit Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine bildgetriggert frühzeitig auf Docetaxel/Cisplatin und Salvage-Radiotherapie umgestellt (Lorenzen et al. 2011). CALGB 80803 untersucht in einer Phase-II-Studie ebenfalls die Umstellung von Non-Respondern (bei neoadjuvanter Chemotherapie) auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anderen Zytostatika.
- Zielvolumendefinition: Die PET-CT wird zunehmend auch in der Zielvolumendefinition (longitudinale Tumorausdehnung und lokoregionaler Lymphknotenbefall) verwendet. Aktuell sind aber noch keine prospektiven Daten vorhanden, und mehrere Fragestellungen sind noch offen (z. B. SUV treshold). Man erhofft sich von der funktionell bildgeführten Bestrahlungsplanung eine bessere Tumorabdeckung und Reduktion von Normalgewebsbelastung. Eine prospektive, randomisierte Studie untersucht aktuell

Tab. 20.1 TNM-Klassifikation – AJCC 7. Edition. (Rice et al. 2010)

T – Primärtumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1	T1a	Infiltration in die Lamina propria oder Muscularis mucosae
	T1b	Infiltration in Submukosa
T2		Infiltration in Muscularis propria
T3		Tumor infiltriert Adventitia
T4	T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell (ggf. operabel)
	T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N – Regionäre Lymphknoten		
Nx		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		1 - 2 Lymphknotenmetastasen
N2		3 - 6 Lymphknotenmetastasen
N3		7 oder mehr regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen

die PET-basierte Bestrahlungsplanung (Maastricht Radiation Oncology Group). Der Endpunkt ist die lokoregionale Kontrolle.

20.1.6 TNM-Klassifikation (aktuelle Änderungen in AJCC Edition 2010)

Als wichtigste Änderung im Rahmen der neuen TNM-Klassifikation – AJCC 7. Edition (Rice et al. 2010) verglichen mit älteren Editionen gilt, dass Karzinome, die den gastroösophagealen Übergang infiltrieren, als Ösophaguskarzinome bezeichnet werden und nicht wie in sämtlichen älteren Klassifikationen zu den Magenkarzinomen gezählt werden (Hasegawa et al. 2013). Dies gilt, solange die Haupttumormasse nicht weiter als 5 cm hinter dem gastroösophagealen Übergang im Magen liegt.

Die T-Stadien wurden ebenfalls modifiziert, so bezeichnet »Tis« eine High-grade-Dysplasie und beinhaltet nichtinvasive neoplastische Epithelien, die vorher als Carcinoma-in-situ bezeichnet wurden. Die lokal fortgeschrittenen Tumoren werden jetzt in T4a und T4b unterteilt, wobei T4a einen Tumor bezeichnet, der zwar Umgebungsstrukturen infiltriert aber noch kurativ reseziert werden kann (Infiltration beispielsweise ins Zwerchfell), während ein T4b-Tumor kritische Strukturen (z. B. Aorta) infiltriert, sodass er nicht mehr kurativ resektabel ist. Die Definition der regionalen Lymphknoten umfasst paraösophageale Lymphknoten, die inzwischen auch zervikale und zöliakale Lymphknoten mit beinhalten. Zuvor waren diese Lokalisationen jeweils als M1a klassifiziert worden. Dabei gilt, dass die pN-Klassifikation auf der Resektion von mindestens 6 Lymphknoten basieren sollte.

Konsequenterweise entfällt die Subklassifizierung M1a und M1b. Es wird damit nur noch zwischen M0 (keine Fernmetastasen) und M1 (Fernmetastasen) unterschieden.

Tab. 20.1 stellt die seit 2010 international gültige TNM-Klassifikation dar (Rice et al. 2010), hier in der für den deutschsprachigen Raum publizierten Version (Wittekind 2010).

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation findet ein histopathologisches Grading statt. Dabei gilt G1 als gut differenziert, G2 als mäßig differenziert, G3 als schlecht differenziert und G4 als undifferenziert. GX bedeutet, dass eine Differenzierung nicht näher bestimmbar ist. Das histopathologische Grading ist damit identisch zu den anderen Tumoren des Verdauungstraktes mit Ausnahme von Leberzellkarzinomen, gastrointestinalen Stromatumoren, Appendixkarzinoiden und gastrointestinalen Karzinoiden (neuroendokrinen Tumoren).

Weiterhin unterscheidet man im Rahmen der TNM-Klassifikation bzw. im Rahmen der Stadiengruppierung die Lokalisation der Tumoren im Ösophagus. Dabei gilt laut der siebten TNM-Edition, dass der Ösophagus in einen zervikalen Anteil, einen intrathorakalen Anteil und einen intraabdominellen Anteil unterteilt wird. Der zervikale Ösophagus beginnt am Unterrand des Krikoids (Cartilago cricoidea) und endet beim Eintritt in den Thorax im Bereich der Suprasternalgrube (18 cm ab Frontzahnreihe). Der sich anschließende thorakale Ösophagus besteht aus dem oberen thorakalen Abschnitt vom Eintritt in den Thorax bis zur Höhe der Trachealbifurkation (ca. 24 cm distal der oberen Schneidezähne), dem mittleren thorakalen Abschnitt, zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang mit unterer Grenze bei ca. 32 cm sowie dem unteren thorakalen Abschnitt (inkl. intraabdominellem Ösophagus mit ca. 8 cm Länge). Der distale intrathorakale Ösophagus entspricht damit etwa der unteren Hälfte des Ösophagusabschnitts zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang. Als kaudalster Anteil des Ösophagus gilt der ösophagogastrale Übergang (Wittekind et al. 2010).

Tab. 20.2 Stadiengruppierung der Karzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. (Nach Wittekind et al. 2010)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4a	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Neben der TNM-Einteilung wird für die ösophagealen Karzinome und für die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs eine Stadiengruppierung durchgeführt. Diese ist in Tab. 20.2 dargestellt:

Erstmals wurde zusätzlich zur Stadiengruppierung eine risikoadaptierte prognostische Einteilung vorgenommen, die zusätzlich zu den o. g. Variablen auch das Grading und im Falle der Plattenepithelkarzinome die Tumorlokalisation berücksichtigt. Tab. 20.3 zeigt die Einteilung der Adenokarzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs in Prognosegruppen.

Analog zur Prognosegruppierung bei Adenokarzinomen findet sich die Einteilung in der folgenden Tab. 20.4 für die Plattenepithelkarzinome, es sei angemerkt, dass hier auch die Lokalisation des Tumors (s. oben) eine Rolle für die prognostische Einteilung spielt.

Abschließend muss betont werden, dass die gezeigten Kurven auf primär operierten Ösophaguskarzinomen beruhen. Es ist daher möglich, dass die Klassifikation im Rahmen der aufkommenden neoadjuvanten Therapieansätze wieder angepasst werden muss (Nomura et al. 2012).

Tab. 20.3 Prognostische Einteilung Adenokarzinome des Ösophagus in Prognosegruppen anhand des Gradings und der TNM-Stadien. (Nach Wittekind 2010)

Prognosegruppe	Tumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	Histopathologisches Grading
Progn. Gruppe 0	Tis	N0	M0	G1
Progn. Gruppe IA	T1a, T1b	N0	M0	G1, G2
Progn. Gruppe IB	T1a, T1b	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1, G2
Progn. Gruppe IIA	T2	N0	M0	G3
Progn. Gruppe IIB	T3	N0	M0	Jeder Grad
	T1a, T1b, T2	N1	M0	Jeder Grad
Progn. Gruppe IIIA	T1a, T1b, T2	N2	M0	Jeder Grad
	T3	N1	M0	Jeder Grad
	T4a	N0	M0	Jeder Grad
Progn. Gruppe IIIB	T3	N2	M0	Jeder Grad
Progn. Gruppe IIIC	T4a	N1, N2	M0	Jeder Grad
	T4b	Jedes N	M0	Jeder Grad
	Jedes T	N3	M0	Jeder Grad
Progn. Gruppe IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder Grad

20.1.7 Anatomie

Der Ösophagus ist 23–26 cm lang. Er beginnt am unteren Rand des Ringknorpels etwa in Höhe des sechsten Halswirbels mit dem Ösophagusmund, verläuft vor der Wirbelsäule abwärts, tritt vor dem 11.–12. Brustwirbel durch das Zwerchfell (Hiatus oesophageus) und geht an der Kardia in den Magen über. Die oberen zwei Drittel sind mit Plattenepithel ausgekleidet, während im unteren Drittel auch glanduläre Elemente vorkommen.

Histologische Schichten sind von innen nach außen: Epithel, innere zirkuläre Muskulatur, äußere longitudinale Muskulatur und Adventitia. Aufgrund der fehlenden Serosa können Ösophaguskarzinome früh in umgebende Strukturen einwachsen.

Da der Ösophagusmund 14–15 cm hinter den Schneidezähnen beginnt, beträgt die Entfernung von den Zähnen bis zum Magen 37–41 cm. Anatomisch wird ein Hals-, Brust- und Bauchteil (Pars cervicalis, thoracalis und

Tab. 20.4 Prognostische Einteilung Plattenepithelkarzinome in verschiedenen Lokalisationen des Ösophagus. (Nach Wittekind 2010)

Prognosegruppe	Tumor	Lymphknoten	Fern metastasen	Histopathologisches Grading	Lokalisation
Progn. Gruppe 0	Tis	N0	M0	G1	Jede Lokalisation
Progn. Gruppe IA	T1a, T1b	N0	M0	G1	Jede Lokalisation
Progn. Gruppe IB	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3	Jede Lokalisation
	T2, T3	N0	M0	G1	Intrathorakal unten
Progn. Gruppe IIA	T2, T3	N0	M0	G1	Intrathorakal oben oder intrathorakal Mitte
	T2, T3	N0	M0	G2, G3	Intrathorakal unten
Progn. Gruppe IIB	T2, T3	N0	M0	G2, G3	Intrathorakal oben oder intrathorakal Mitte
	T1a, T1b, T2	N1	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
Progn. Gruppe IIIA	T1a, T1b, T2	N2	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
	T3	N1	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
	T4a	N0	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
Progn. Gruppe IIIB	T3	N2	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
Progn. Gruppe IIIC	T4a	N1, N2	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
	T4b	Jedes N	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
	Jedes T	N3	M0	Jeder Grad	Jede Lokalisation
Progn. Gruppe IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder Grad	Jede Lokalisation

abdominalis) unterschieden. Die Pars cervicalis, etwa 8 cm lang, reicht bis zum Oberrand des Sternums. Ventral grenzt sie an den membranösen Teil der Luftröhre. Die Pars thoracica wird für die Indikation zu einem operativen Vorgehen in den suprabifurkalen Abschnitt (oberes intrathorakales Ösophagusdrittel) und in den infrabifurkalen Abschnitt (untere zwei Drittel) unterteilt. Der abdominale Anteil ist je nach Stellung des Zwerchfells, Körperhaltung und Füllungszustand des Magens maximal 3 cm lang und liegt zwischen dem Zwerchfell (Hiatus oesophageus) und der Kardia.

Der Lymphabfluss in der Mucosa, Submucosa und Muskulatur verläuft longitudinal entlang der gesamten Speiseröhre, bevor er in die Lymphknoten mündet. Dies ist der Grund für die Entstehung sog. Skip Metastasen (Perez et al. 2008).

Drainierende Lymphknoten befinden sich entlang der Arterien (A. thyroidea inferior, Arterien entlang des Ösophagus, der Bronchen und des Magens: A. gastrica sinistra).

20.1.8 Metastasierungswege des Ösophaguskarzinoms

Nach Borchard (Borchard 1985) sind Tumoren des oberen Speiseröhrendrittels metastatisch besonders aktiv. An zweiter Stelle folgt das untere Drittel (75 % bzw. 35,5 %), erst dann kommt das mittlere Drittel (57,5 % bzw. 24,1 %). In 87,5 % der Fälle metastasieren sie lymphogen, in 37,5 % hämatogen (über die V. azygos und V. cava sup. in den Thorax (Lungenmetastasen) zum anderen über die V. gastrica sinistra und V. portae in die Leber). Die topographische Verteilung der Lymphknotenmetastasierung ist somit abhängig vom Tumorsitz. Die lymphogene Metastasierung kennzeichnet den Übergang von einer lokalen in eine systemische Erkrankung und ist damit der wichtigste Prognosefaktor.

Die Häufigkeit von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung korreliert auch mit der Länge des befallenen Speiseröhrenabschnittes. Ist die Tumorlänge < 5 cm, liegt bei etwa 65 % der Fälle ein noch lokal begrenztes

Stadium vor. 35 % Patienten haben aber schon Metastasen. Bei einer Tumorlänge über 5 cm haben nur noch 25 % einen lokal begrenzten Tumor und 75 % manifeste oder okkulte Metastasen. Nach Autopsiebefunden von (Anderson u. Lad 1982) werden Metastasen in folgenden Organen der Verstorbenen bevorzugt gefunden:

- Lymphknoten 73 % (im cervikalen Ösophagus: periösophageal, cervikal, supraklaviculär. Im oberen thorakalen Ösophagus: periösophageal, mediastinal. Im unteren thorakalen Ösophagus: periösophageal, mediastinal, perigastrisch),
- Lunge 52 %,
- Leber 47 %
- Nebenniere 20 %.

Selten sind:

- Knochenmetastasen 14 %,
- Hirnmetastasen 1 %.

Ein Wachstum *per continuitatem* in umgebende Organe ist durch die fehlende Serosa ebenfalls relativ leicht möglich: Trachea, Bronchien (Fistelung!), Nerven (N. vagus, N. recurrens), Gefäße (Aorta, A. pulmonalis), Lungen, Pericard, Herz, Pleura, Diaphragma, Schilddrüse und Larynx können betroffen sein.

20.1.9 Prävention

Eine primäre Prävention wird in Deutschland (im Gegensatz zu asiatischen Ländern z. B. Japan, wo eine regelmäßige endoskopische Vorsorge empfohlen wird) bislang nicht empfohlen. Lediglich bei endoskopisch diagnostiziertem Barrett-Ösophagus werden regelmäßige Kontroll-Endoskopien und Biopsien durchgeführt, um Barrett Frühkarzinome frühzeitig zu diagnostizieren.

20.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms und der Tumore des gastroesophagealen Überganges (GEJ)

20.2.1 Zusammenfassung

In der Therapie des Ösophaguskarzinoms und der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (gastroesophageal junction, GEJ) haben sich in den letzten Jahren einige Änderungen ergeben (als Übersichtsarbeiten s. Lutz et al.2012; Ajani et al. 2011; Buergy et al. 2012; Matuschek et al. 2011; http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Magenkarzinom_2011.pdf).

Im Jahre 2012 trat erstmalig eine Konsensus-Konferenz für gastrointestinale Tumoren in St. Gallen zusammen und gab Empfehlungen für die Behandlungsstrategien aus (Lutz et al. 2012), worauf sich dieses Buchkapitel überwiegend stützt.

Die Wahl der Therapie ist abhängig vom histologischen Subtyp (Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom), von der Tumorlokalisation und -ausdehnung und von der internistischen Gesamtsituation (Nebendiagnosen, kardiopulmonale Belastbarkeit, Allgemeinzustand) des Patienten. Die interdisziplinäre prätherapeutische Diskussion des Einzelfalls ist unerlässlich.

Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome zeigen unterschiedliches Therapieansprechen und haben unterschiedliche Prognosen (▶ Abschn. 20.1). Bollschweiller et al. (2007) konnten in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass Plattenepithelkarzinome auf eine kombinierte Radiochemotherapie besser als Adenokarzinome ansprechen: bei Adenokarzinomen lag die response-Rate bei 30 %, bei PEC über 50 %. Nach definitiver Radiochemotherapie zeigten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen schließlich ein signifikant längeres Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und bessere lokale Kontrolle nach 2 und 5 Jahre als Patienten mit Adenokarzinomen (Smit et al. 2013).

Daher werden im Folgenden die Therapieoptionen für die beiden Entitäten getrennt diskutiert.

Therapie der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus

Für resektable Plattenepithelkarzinome gilt stadienabhängig die alleinige Operation (Frühstadien bis T1N0, maximal bis T2N0) oder die Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (alle anderen operablen Stadien) als Standard (Lutz et al. 2012; Malthaner et al. 2010; Kranzfelder et al. 2011). Die definitive Radiochemotherapie (ggf. bei Persistenz mit einer anschließenden Salvage-Operation) wird grundsätzlich für fortgeschrittene nodal positive Tumore des oberen Ösophagus sowie für alle noch lokoregional begrenzten aber technisch oder internistisch inoperablen Tumoren empfohlen.

Operative Therapie

Die Ösophagusresektion stellt nach wie vor einen chirurgischen Eingriff mit einem nicht zu unterschätzenden Komplikationspotenzial dar. Insbesondere wenn die Operation als Zwei-Höhlen-Eingriff (s. unten) durchgeführt wird, besteht bei den oft multimorbiden Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ein relevantes Risiko für pulmonale Komplikationen. Es konnte gezeigt werden, dass das perioperative Risiko bei Ösophagusresektionen eine deutliche inverse Assoziation sowohl mit der Operations-

häufigkeit des einzelnen Chirurgen als auch der Klinik aufweist (Birkmeyer et al. 2002, 2003; Dikken et al. 2011). Somit sollten Ösophagusresektionen nur in entsprechenden Zentren mit erfahrenen Chirurgen und multidisziplinären Teams (Intensivmedizin, Endoskopie, interventionelle Radiologie etc.) durchgeführt werden. Auch hier beträgt die perioperative Mortalität aber nach wie vor 4–6 % und die Morbidität bis zu 50 % (Dikken et al.2011; Atkins 2004). Ebenso ist die Lebensqualität nach Ösophagusresektionen oft längerfristig eingeschränkt (Djarv 2012), sodass einer kritischen Indikationsstellung und intensiven OP-Vorbereitung eine entscheidende Rolle zukommt.

Resektionstechniken

- **Endoskopische Mukosaresektion** (EMR) und **endoskopische Submukosadissektion** (ESD), ggf. kombiniert mit ablativen Methoden: Radiofrequenz-Ablation, Cryotherapie, Photodynamische Therapie (Greenwald et al. 2010; Shaheen et al. 2008; Overholt 2007; Qumseya et al. 2013): Diese Verfahren können immer dann onkologisch sinnvoll eingesetzt werden, wenn die Tumoren endoskopisch sicher abtragbar sind (in der Regel T1-Tumore) sowie das Risiko einer lymphatischen Metastasierung unter dem perioperativen Risiko liegt. In den meisten Arbeiten konnte diese Relation nur für kleinere, gut differenzierte T1a-Tumore ohne lymphovaskuläre Invasion gezeigt werden (Ancona et al. 2008; Hulscher et al. 2002). Ebenso bieten sich die Ablationsverfahren für langstreckige Dysplasien beim Barrett-Ösophagus an (Bennett et al. 2012). Die ESD wird gegenüber der EMR bevorzugt, da sie die Resektion in einem zusammenhängenden Präparat ermöglicht, was im Unterschied zur »Piece-meal-Resektion« bei EMR eine validierte histopathologische Befundung ermöglicht. Eine regelmäßige endoskopische Kontrolle (im ersten Jahr alle 3 Monate, dann jährlich) ist bei den genannten Verfahren unbedingt erforderlich.
- **Abdominothorakale Ösophagusresektion** (»Ivor-Lewis«-Ösophagektomie): Dieser Zwei-Höhlen-Eingriff erlaubt eine extensive mediastinale Lymphadenektomie. Es wird eine Anastomose im kranialen Thorax angelegt. Zur Wiederherstellung der Kontinuität wird in der Regel ein in den Thorax hochgezogener Magenschlauch verwendet, alternativ kann ein Coloninterponat zum Einsatz kommen.
- **Abdominothorakozervikale Ösophagusresektion** (»McKeown«-Ösophagektomie, Drei-Feld-Ösophagektomie): Hier wird die Anastomose über einen zusätzlichen Zugang am Hals im Bereich des cervicalen Ösophagus angelegt. Dies erlaubt eine noch ausgedehntere Resektion, wie sie beispielsweise bei proximalen Plattenepithelkarzinomen oder bei langstreckiger High-grade-Dysplasie beim Barrett-Ösophagus erforderlich ist. In Einzelfällen kann auch eine cervicale Lymphadenektomie durchgeführt werden, obwohl deren onkologische Sinnhaftigkeit umstritten ist.
- **Transhiatale Ösophagusresektion** mit cervicaler Anastomose: Dieser Ein-Höhlen-Eingriff bietet sich bei kardiopulmonal limitierten Patienten an, da auf eine Eröffnung des Thorax verzichtet wird. Allerdings kann die mediastinale Lymphadenektomie über den transhiatalen Zugangsweg nur eingeschränkt erfolgen. Die Rekonstruktion erfolgt ebenfalls über den Hochzug eines Magenschlauches, der an den cervicalen Ösophagus anastomosiert wird.
- **Transhiatale Ösophagogastrektomie** (transhiatal erweitete Gastrektomie): Dieser Ein-Höhlen-Eingriff kann nur bei distal gelegenen Ösophaguskarzinomen (in der Regel Adenokarzinomen) durchgeführt werden. Auch hier kann nur eine eingeschränkte Lymphadenektomie erfolgen. Die Wiederherstellung der Kontinuität wird in der Regel mittels Ösophagojejunostomie im unteren Mediastinum und Roux-Y-Rekonstruktion vorgenommen.
- **Minimalinvasive (MIC-) Ösophagektomie**: Die oben beschriebenen Verfahren können alle ganz oder in Teilen minimal-invasiv durchgeführt werden. Sowohl Hybridansätze, bei denen ein offener Zugang (z. B. Laparotomie) mit einem MIC-Zugang (z. B. Thorakoskopie) kombiniert wird, als auch komplett minimalinvasive Verfahren mit kleinen Hilfs- bzw. Bergeschnitten sind beschrieben. Die Evidenzlage hinsichtlich perioperativer Outcomes sowie zur onkologischen Wertigkeit im Vergleich zu offenen Verfahren ist noch eingeschränkt. Die bislang einzige randomisierte Studie zeigte eine verminderte Inzidenz pulmonaler Komplikationen, eine verkürzte Krankenhausverweildauer sowie eine bessere früh postoperative Lebensqualität bei gleicher Lymphknotenausbeute im MIC-Arm (Biere 2012). Meta-Analysen nicht-randomisierter Studien zeigen keinen Unterschied im Langzeitüberleben, allerdings kann hier ein Bias nicht ausgeschlossen werden (Dantoc 2012).

Stellenwert der Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie ist wegen des prognotischen Wertes des N-Status wichtiger Bestandteil der primären Operation (Baumhoer 2005). Allerdings besteht über das erforderliche Ausmaß der Lymphknotendissektion bei den einzelnen Histologien noch kein Konsens. Beim Plattenepithelkarzinom wird in der Regel eine Zwei-Feld-Lymphadenektomie (abdominelle D2-Lymphadenektomie und mediastinale Lymphadenektomie) durchgeführt (Mariette 2012). Die in Asien oft angewandte Drei-Feld-

Lymphadenektomie mit zusätzlicher cervicaler Dissektion konnte sich angesichts der hohen Inzidenz spezifischer Komplikationen wie Recurrens- und Phrenicusparesen trotz eines möglichen onkologischen Vorteils (Nishihira 1998) nicht in der Breite etablieren und bleibt Sonderindikationen vorbehalten. Auch beim Adenokarzinom ist die Zwei-Feld-Lymphadenektomie etabliert (Mariette 2012). Eine randomisierte Studie verglich für AEG-I und -II einen transthorakalen mit einem transhiatalen Zugang. Es zeigte sich ein Trend zu längerem Langzeitüberleben für den transthorakalen Zugang bei AEG-I, der in der Subgruppe von Patienten mit einem bis acht befallenen Lymphknoten signifikant war (Hulscher 2002). Daher wird bei Patienten mit guter kardiopulmonaler Reserve bei AEG-I ein transthorakales Vorgehen favorisiert. Häufig wird eine Anzahl von 15 resezierten Lymphknoten als Schwellenwert angegeben, ab dem eine Lymphadenektomie als adäquat eingeschätzt wird. Dieser Wert muss jedoch als eher willkürlich festgesetzt angesehen werden.

Neoadjuvante alleinige Radiotherapie (RT)

Die Frage der alleinigen präoperativen Bestrahlung kann durch 5 randomisierte Studien als beantwortet gelten. Nur die skandinavische Studie (Nygaard 1992) konnte bezüglich des Zielkriteriums »Überleben« einen signifikanten Vorteil nach präoperativer Bestrahlung bis 35 Gy mit Einzeldosen von 1,75 Gy darstellen. In allen anderen Studien war weder die Operabilität, die Resektionsrate noch das Überleben besser (Launois et al. 1981; Gignoux et al. 1987). Die Synopsis der Datenlage zwingt zu der Schlussfolgerung, dass die alleinige präoperative Bestrahlung die Überlebenschancen nicht verbessert. Dies wird auch durch eine aktuelle Metaanalyse bestätigt (Arnott et al. 2005); überwiegend PEC (Fritz u. Wannenmacher 1997).

Neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT)

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3-4N0-1) sind die Ergebnisse einer alleinigen Operation unbefriedigend (R0-Resektionsrate bei T3-Tumoren 50 %, bei T4-Tumoren 20–30 %). Die **neoadjuvante RCT** soll die Resektabilität und R0-Resektionsrate durch Verkleinerung der Tumormasse verbessern und durch Tumordevitalisierung die Resektion erleichtern, eine intraoperative Tumoraussaat vermeiden sowie Mikrometastasen eliminieren.

Die Daten zur präoperativen Radiochemotherapie sind in der Vergangenheit durch den Einschluss unterschiedlicher Histologien in Studien kompliziert worden. Erst in der jüngeren Vergangenheit reflektieren auch die Studien die zunehmend anerkannte Trennung in (überwiegend proximale) Plattenepithelkarzinome und (überwiegend distale) Adenokarzinome.

Zur präoperativen Radiochemotherapie lagen bereits in den 1990er Jahren zahlreiche Phase I/II-Studien vor, die hinsichtlich des Behandlungsschemas und der Ergebnisse bemerkenswert konsistent waren (Fritz u. Wannenmacher 1997).

In einer der ersten dieser Studien untersuchten Urba et al. die neoadjuvante RCT vs. alleinige Operation mit einem Anteil von Plattenepithelkarzinomen von 25 % (Urba et al. 2001). Hier konnte noch kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden, wahrscheinlich durch eine zu niedrige statistische Power wegen zu niedrigen Patientenzahlen. In der EORTC Studie von Bosset et al. (1997), die ausschließlich Plattenepithelkarzinome inkludierte, konnte auch kein Überlebensvorteil durch neoadjuvante Radiochemotherapie demonstriert werden (wahrscheinlich durch die erhöhte postoperative Mortalität in der neoadjuvant behandelten Gruppe), jedoch wurden das krankheitsfreie Überleben und die lokale Kontrolle signifikant verbessert. Die deutsche FLEP-Studie (Stahl et al. 2005) untersuchte die Wertigkeit einer Operation nach kombinierter RCT und randomisierte für T3-4N0-1 Plattenepithelkarzinome nach einer Induktionschemotherapie zwischen neoadjuvanter RCT (40 Gy) und Operation und einer definitiven RCT (65 Gy). Die lokale Kontrolle, aber nicht das Gesamtüberleben war im OP-Arm besser, jedoch war dort auch die Toxizität höher.

Aktuelle Studien konnten nicht nur eine Verbesserung der lokalen Kontrolle sondern schließlich auch einen Überlebensvorteil demonstrieren:

Eine Metaanalyse (Gebski et al. 2007) über randomisierte Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (10 Studien) vs. alleiniger Operation ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie für die in diesen Studien inkludierten Plattenepithelkarzinome. Eine aktuelle Phase-II-Studie (Pasini et al. 2012) berichtete über eine hohe pathologische Response-Rate nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (»Docetaxel weekly«, Cisplatin, 5FU; in einem Mischkollektiv von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des mittleren-distalen Ösophagus im Stadium II–III). Die Responder hatten auch ein sehr gutes Gesamtüberleben und dauerhafte Remissionen. Eine aktuelle Pubmed-Literaturanalyse (Wang et al. 2012) zeigte, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie bessere 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten ohne Erhöhung der postoperativen Mortalität und Morbidität erreichte. Kleinere retrospektive Serien zeigen ähnliche Ergebnisse (Fujiwara et al. 2012) mit einem Überlebensvorteil und höheren R0-Resektionsraten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Stadium II–III.

Die JCOG-9906-Phase-II-Studie untersuchte die Effektivität und Toxizität von neoadjuvanter Radiochemotherapie (5FU/Cisplatin, 60 Gy) bei Plattenepithelkarzinomen im Stadium II–III (Kato et al. 2011). Die neoadjuvante RCT zeigte sich effektiv mit einer 5-Jahres-Überlebensrate

von 36,8 % bei einer akuten Ösophagitisrate (3–4) von 17 %. Die Spättoxizität war jedoch relativ hoch mit 13 % ösophagealen Nebenwirkungen (Strikturen, Dysphagie, Fistelung) und 4% Pneumonitis.

Die vor kurzem veröffentlichte CROSS-Studie (van Hagen et al. 2012) beinhaltete einen Anteil von Plattenepithelkarzinomen von 23 % und hat den experimentellen Arm neoadjuvante Radiochemotherapie mit darauffolgender Operation mit der alleinigen Operation verglichen. Die 5-Jahres-Überlebensraten waren im experimentellen Arm signifikant besser (47 % vs. 34 %; p=0,003). In der Subgruppe Plattenepithelkarzinom ist der Überlebensvorteil für die kombinierte Radiochemotherapie deutlich größer (58 % vs. 34 %). Eine aktuelle Metaanalyse (Kranzfelder et al. 2011) zeigte bei operablen Plattenepithelkarzinomen einen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie (Hazard ratio, HR 0,84) ohne Erhöhung der Morbidität.

Cave

Zusammenfassend sollte bei internistisch operablen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des mittleren/unteren Ösophagusdrittels ab Stadium T3 oder N+, ggf. auch bereits ab T2 eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie mit darauffolgender Operation durchgeführt werden.

Definitive/primäre Radiochemotherapie

Die erste randomisierte Studie zur simultanen Radiochemotherapie war die RTOG-85-01-Studie/NCCTG-884051 von Herskovic et al. (1992), über 80 % Plattenepithelkarzinome), die einen signifikanten Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie bei T1-3N0-1M0-Tumoren nachweisen konnte. Die Aussage dieser Studie konnte in follow-up-Auswertungen mit 5-Jahresergebnissen bestätigt werden (Cooper et al. 1999). Es ergab sich ein signifikanter Benefit für eine RCT mit 50Gy 5-FU/Cisplatin vs. alleiniger RT mit 64 Gy bezüglich Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben: 5-JÜ 27 % vs. 0 %, 8-JÜ 22 %. Grad-4-Toxizität bei 8 %, Mortalität 2 % in randomisierter Studie.

Eine Metaanalyse randomisierter Studien zur primären Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms (überwiegend Plattenepithelkarzinome) wurde von einer Cochrane-Gruppe vorgelegt (Wong et al. 2003). Es wurden 13 randomisierte Studien zur simultanen oder sequenziellen RCT analysiert. Eingeschlossen waren die Stadien T1-4N+ (alle Stadien ohne Fernmetastasierung). Die simultane Radiochemotherapie führte in den gepoolten Daten der Metaanalyse gegenüber der alleinigen Strahlenbehandlung nach zwei Jahren zu einer OR von 0,58 (95 % CI 0,38-0,9; p=0,01) entsprechend einer signifikanten absoluten Reduktion der Mortalität von 7 % nach zwei Jahren. Die Rate lokaler Rezidive bzw. Tumorpersistenzen war mit 12 % ebenfalls signifikant niedriger. Andererseits traten bei der kombinierten Behandlung 17 % mehr WHO Grad III/IV-Komplikationen auf (statistisch signifikant).

Als simultanes Chemotherapieschema werden im Allgemeinen 2 Zyklen 5 FU-Cisplatin in der ersten und fünften Woche der Strahlenbehandlung empfohlen. Die erforderliche Strahlendosis bei Radiochemotherapie wurde in einer randomisierten Studie (INT0123) von Minsky et al. (Minsky et al. 2002) an 236 Patienten mit überwiegend T1/3-, N0-Tumoren untersucht. Bei einer primären simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU und zwei weiteren Zyklen Erhaltungschemotherapie wurden 50,4 Gy gegen 64,8 Gy geprüft. Eine weitere Dosiserhöhung auf 64,8 Gy ergab keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens oder der lokoregionalen Kontrolle.

In der FFCD9102 (Bedenne et al. 2007), wurde bei den Patienten (89 % Plattenepithelkarzinome, T1-3N0M0), die auf die neoadjuvante RCT angesprochen hatten, zwischen Operation und Fortführung der RCT randomisiert. Die Daten zeigten keinen Unterschied bezüglich Überleben zwischen den beiden Armen (aber mehr Strikturen und Rezidive im RCT Arm), daher ist eine definitive RCT der neoadjuvanten RCT und Operation in dieser Situation wohl gleichwertig. Ob die kombinierte Radiochemotherapie alleine ausreicht oder eher ein neoadjuvantem Ansatz mit darauffolgender Operation angewendet werden soll, wurde auch in einer aktuellen retrospektiven Auswertung (45 Patienten, Plattenepithel-Karzinome) analysiert (Rawat et al. 2013). Die Operation brachte in dieser Analyse keinen zusätzlichen Vorteil aber auch keine zusätzliche Toxizität.

Cave

Zusammenfassend gilt für die cervikalen Plattenepithelkarzinome des Ösophagus die definitive cisplatinbasierte RCT (mindestens 50,4 Gy) als Standard. Nach der derzeitigen Datenlage kann eine cisplatinbasierte simultane Radiochemotherapie zur Behandlung des inoperablen Ösophaguskarzinoms (T3-4N2 oder internistische Op-Kontraindikation) empfohlen werden und verbessert das Überleben.

Bei einem zunächst neoadjuvant geplanten Ansatz können Responder ebenfalls statt Operation mit Fortführung der RCT kurativ weiterbehandelt werden (Bedenne et al. 2007).

Postoperative/adjuvante Therapie

Die Rationale der postoperativen Bestrahlung ist:

- die Kontrolle des Resttumors nach subtotaler Tumorresektion,
- die Vernichtung evtl. vorliegender mikroskopischer Tumorreste im ehemaligen Tumorbett,

- die Eradikation okkulter Metastasen in den mediastinalen Lymphabflusswegen.

Ein Überlebensvorteil einer adjuvanten/postoperativen Therapie bei Plattenepithelkarzinome ist durch Studien nicht belegt (Fritz et al. 1997) und wird wegen Mortalitätserhöhung – Anastomoseninsuffizienz – (Teniere et al. 1991; Zieren et al. 1995) aktuell auch nicht in der R+ Situation empfohlen (Lutz et al. 2012). Bei R+-Situation erbrachte die postoperative Radiatio zwar eine Reduktion der Lokalrezidivrate von mehr als 50 % aber keinen Überlebensvorteil (Teniere et al. 1991). Angesichts sich weiter verbessernder prätherapeutischer Diagnostik sollte sich die Frage nach einer postoperativen Therapie immer seltener stellen, da bei Hinweisen auf ein fortgeschrittenes Tumorleiden zunächst eine präoperative oder definitive Therapie durchgeführt werden sollte.

Die einzige prospektive Studie (insgesamt jedoch nur 68 Patienten) die bei Plattenepithelkarzinomen die Rolle der postoperativen adjuvanten Bestrahlung untersuchte, wurde in 1995 publiziert. 33 Patienten bekamen die postoperative adjuvante Bestrahlung und 35 Patienten wurden alleinig chirurgisch behandelt (Zieren et al. 1995). Es gab keinen Unterschied bezüglich Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben, die Toxizität (Anastomosen-Strikturen) war aber nach Radiatio höher.

Cave

Bei Plattenepithel-Karzinomen, die sich unerwartet intraoperativ als nodal positiv herausstellen, kann eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden. Dieser Ansatz stützt sich jedoch nur auf retrospektive Analysen (Yamamoto et al. 1997; Bedard et al. 2001) und es gibt aktuell keine Konsensusempfehlung für diese Situation.

20.3 Therapie der Adenokarzinome des Gastroösophagealen Überganges (GEJ)

Dieser Abschnitt basiert größtenteils auf der Übersichtsarbeit von Bürgy et al.(2012).

20.3.1 Grundlagen zu Therapie und Klassifikation

Im vergangenen Jahrzehnt basierten die Ansätze zur Therapie des GEJ-Adenokarzinoms auf den Ergebnissen der MAGIC-Studie und der Intergroup-0116-Studie (Cunningham et al. 2006; Macdonald et al. 2001). In beiden Studien waren sowohl Magenkarzinome als auch GEJ-Tumoren enthalten. Dies ist insbesondere deshalb wichtig weil die GEJ-Karzinome seit der letzten AJCC-Klassifikation (Rice et al. 2010) zum ersten Mal komplett den Ösophaguskarzinomen zugerechnet werden. Dabei spielt es keine Rolle, ob ein Tumor oberhalb des GEJ lokalisiert ist und ihn von proximal infiltriert (Siewert I, s. Abschnitt »Grundlagen zur operativen Therapie«), ob er direkt im Übergang wächst (Siewert II) oder ob er seinen Schwerpunkt in den ersten 5 cm des Magens hat (Siewert III) und damit den Übergang von distal infiltriert. Die Neu-Klassifikation ist weltweit noch umstritten (Suh et al. 2012) und der Umstand, dass GEJ-Karzinome sowohl in Magenkarzinomstudien als auch in Ösophaguskarzinomstudien integriert wurden, macht eine Interpretation der Ergebnisse sehr schwierig.

Dies ist insbesondere auch deshalb interessant weil Magenkarzinome eher auf eine adjuvante Radiochemotherapie ansprechen (Macdonald et al. 2001; Lee et al. 2012; Zhu et al. 2012) während moderne Studien bei Ösophaguskarzinomen zumeist mit neoadjuvanten Strategien durchgeführt werden (s. oben). Im speziellen Fall der Übergangskarzinome scheinen die adjuvanten Strategien, wenn sie für diese spezifische Lokalisation isoliert betrachtet werden, eher enttäuschende Ergebnisse zu liefern (Zieren et al. 1995; Sjoquist et al. 2011). Es wurden deshalb zunehmend neoadjuvante Strategien geprüft, die bei Ösophagus- und GEJ-Tumoren laut Studienlage in einem besseren onkologischen Ergebnis resultieren (Sjoquist et al. 2011). Obwohl damit die optimale Therapie in Ergänzung zur Operation noch nicht abschließend geklärt ist, besteht Konsens, dass eine alleinige OP bei den Karzinomen des Übergangs nicht ausreichend ist.

Grundlagen zur operativen Therapie

Das chirurgische Vorgehen bei GEJ-Karzinomen wird auf Basis der Siewert-Klassifikation gewählt (Siewert et al. 1987).

- **Siewert bzw. AEG-Typ-I** beschreibt einen Tumor, dessen Tumorzentrum sich mehr als einen Zentimeter bis maximal 5 cm oral der anatomischen Kardia befindet. Die Kardia wird damit von oral aus infiltriert.
- **Siewert bzw. AEG-Typ-II** beschreibt die Situation, dass das Tumorzentrum 1 cm oral bis zwei Zentimeter aboral der anatomischen Kardia liegt. Es handelt sich beim Typ II um die sogenannten wahren Kardiakarzinome.
- **Siewert bzw. AEG-III** umschreibt Tumoren, die mehr als 2 cm–5 cm unterhalb der anatomischen Kardia gelegen sind. Sie bilden die Gruppe der subkardialen Magenkarzinome und infiltrieren die Kardia von

distal. Nach der neuen AJCC-Richtlinie werden auch diese Tumoren inzwischen als distale Ösophaguskarzinome betrachtet, obwohl dies noch umstritten ist.

AEG-I und –II-Tumore werden meist nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Ösophagektomie (AEG-I) und Ösophagektomie/transhiataler Gastrektomie – kein Konsens – therapiert. AEG-III-Tumore werden wie Magenkarzinome mit Gastrektomie behandelt (▶ Kap. 21).

Es sollte in allen Fällen eine Lymphknotendissektion der unteren Thoraxhälfte und des oberen Abdomens erfolgen (Resektion *en bloc* mit den paraösophagealen Lymphknoten;(Mariette u. Piessen 2012; Amenabar et al. 2013). Bei primärer Operation sollten mindestens 15 Lymphknoten entfernt werden um ein adäquates Staging zu gewährleisten. Patienten mit supraklavikulären (Virchow) Lymphknoten gelten als inoperabel.

Insgesamt sind die aktuell berichteten onkologischen Ergebnisse selbst innerhalb Europas sehr unterschiedlich (Dikken et al. 2012). Große Zentren mit mehr Erfahrung und hohen Operationszahlen haben eine niedrigere postoperative Mortalitätsrate.

Multimodale Therapiekonzepte und die Bewertung asiatischer Studien

Die klare Überlegenheit einer multimodalen Therapie wurde ebenfalls in großen asiatischen Magenkarzinomstudien dargelegt. In diesen Serien war allerdings nur eine Minderheit der Patienten an einem Karzinom des GEJ erkrankt.

Interessant ist, dass in diesen Serien ausschließlich adjuvante Schemata zum Einsatz kamen und gute Erfolge hatten. So zeigten die ACTS-GC-Studie aus Japan (Sakuramoto et al. 2007) sowie die CLASSIC-Studie aus Südkorea, China und Taiwan (Bang et al. 2012) einen Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der Operation. Die adjuvante Radiochemotherapie wurde ebenfalls in großen Serien untersucht. Dabei wurde auch versucht, die Frage der Überlegenheit einer adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der adjuvanten Chemotherapie zu beantworten. Die neuesten Daten deuten auf eine geringfügige Überlegenheit der adjuvanten Radiochemotherapie bezüglich des rezidivfreien Überlebens gegenüber der adjuvanten Chemotherapie hin. So wurde im Rahmen der koreanischen ARTIST-Studie ein statistischer Trend hin zum verlängerten rezidivfreien Überleben (3J-DFS-Rate 78,2 % vs. 74,2 %) nach 3 Jahren gegenüber Chemotherapie plus OP ohne Strahlentherapie beobachtet (Lee et al.2012). In der Subgruppen-Analyse von nodal positiven Patienten war der Benefit bezüglich des rezidivfreien Überlebens auch statistisch signifikant. Daten bezüglich Gesamtüberleben und Spättoxizität sind noch nicht vorhanden. Basierend auf diesen Ergebnissen soll die ARTIST-2-Studie bei nodal positiven Patienten die Chemotherapie vs. Radiochemotherapie untersuchen. In einer ähnlichen Kohorte aus China wurde die gleiche Fragestellung (Chemotherapie vs. Radiochemotherapie mit IMRT) analysiert (Zhu et al. 2012). Hier wurde ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben in der Gesamtpopulation (nodal positiver und negativer Patienten) beobachtet. Der Grund für die Signifikanz könnte zum einen bei den weiter fortgeschrittenen Tumoren in dieser Studie liegen, zum anderen an der längeren Beobachtungszeit (5 Jahre vs. 3 Jahre; Zhu-Studie gegenüber ARTIST-Studie).

Eine weitere, kleinere aber dennoch randomisierte Studie berichtete über ähnliche Ergebnisse mit signifikanter Überlegenheit von Radiochemotherapie gegenüber Chemotherapie bezüglich Gesamtüberleben (Yu et al. 2012).

Neoadjuvante und perioperative Chemotherapiekonzepte in westlichen Studien

Im Gegensatz zu den Studien an östlichen Populationen wurden neuere westliche Studien eher mit neoadjuvanten Radiochemotherapie-Konzepten oder mit perioperativen Chemotherapien durchgeführt. Beide Ansätze resultieren in einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (van Hagen et al. 2012; Sjoquist et al. 2011; Cunningham 2006; Stahl et al. 2009). Ein direkter randomisierter Vergleich zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Therapiekonzepten steht jedoch aus.

Bezüglich der Chemotherapie gilt, dass nicht nur die perioperative Chemotherapie sondern auch rein neoadjuvante Schemata einen Überlebensvorteil erzielen können. Die OEO2 Studie (Allum et al. 2009) mit einem Anteil von 66 % Adenokarzinomen zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für neoadjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation (5-Jahresüberleben 23 % vs. 17,1 % p=0,003). Eine ähnliche Studie aus den USA (RTOG 8911, US-Intergroup-113; etwa 50 % Adenokarzinome) konnte in der gleichen Situation jedoch keinen Vorteil demonstrieren (Kelsen et al. 2007). In einer aktuellen Phase-III-Studie (ACCORD07, 100% Adenokarzinome) wurde erneut die perioperative Chemotherapie plus Operation mit alleiniger Operation verglichen und es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil (5-Jahresüberleben 38 % vs. 24%, p=0,02) reproduziert werden (Ychou et al. 2011).

Allerdings war die Toxizität im experimentellen Arm sehr hoch (38 % der Patienten mit mindestens Grad-3-Toxizität; Details s. ◘ Tab. 20.5). Trotz der Klassifikation der GEJ-Tumoren als Ösophaguskarzinome und trotz der sehr guten Ergebnisse konkurrierender Therapieschemata (CROSS-Schema, s. unten) wird gegenwärtig in Deutsch-

Tab. 20.5 Toxizität im Rahmen ausgewählter Studienprotokolle zur kurativen Therapie des unteren Ösophaguskarzinoms und des Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs. In der CROSS- und der ACCORD07-Studie wurde alleinige OP als Kontrollarm definiert; in der Studie von Stahl et al. (2009) wurde der Chemotherapiearm als Kontrollarm definiert und der Radiochemotherapiearm als experimenteller Arm

Klinische Studie	ACCORD07	CROSS	Stahl 2009
Anzahl der Patienten	224	368	126
Anteil an Patienten mit Grad-III- und IV-Toxizität	38 %	Hämatologisch: 7.6% Sonstige: 13%	Nicht angegeben
Grad-III und Grad-IV-Toxizität im Kontrollarm	–	–	5 % (Chemotherapiearm)
Grad-III–IV-Leukopenie	5,5 %	6 %	12 %
Grad-III–IV-Neutropenie	20,2 %	2 %	Nicht angegeben
Grad-III-IV-Thrombozytopenie	5,5 %	1 %	5 %
Progress während der neoadjuvanten Therapie	11 %	Absolute Anzahl nicht gegeben; 7 Patienten (4 %) wurden aufgrund Progress nicht operiert.	10 %
Todesfälle während neoadjuvanter Therapie	1 %	1 %	Ein Patient (2 %) starb während der Chemotherapie(Kontrollarm), keiner bei Radiochemotherapie

land für AEG-III-Tumoren analog zu den übrigen Magenkarzinomen, die perioperative Chemotherapie empfohlen (Lutz et al. 2012).

Kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Frage inwieweit die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie die Ergebnisse einer perioperativen Chemotherapie weiter verbessern kann ist gegenwärtig in westlichen Serien noch nicht geklärt. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass die Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen sein könnte.

Eine frühe Studie die die Rolle einer kombinierten neoadjuvanten Radiochemotherapie (40 Gy, 5FU/Cisplatin) bei Adenokarzinomen (GEJ, Ösophagus oder Kardia) randomisiert (vs. alleinige Operation) untersuchte, wurde von Walsh 1996 publiziert (Walsh et al. 1996). Die kombiniert neoadjuvante RCT verbesserte signifikant das Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Operation (medianes Überleben 16 vs. 11 Monate, p = 0,01).

Das gleiche Setting wurde in der bereits bei den Plattenepithelkarzinomen erwähnten Arbeit von Urba et al. (2001) untersucht. Ein Überlebensvorteil konnte nicht nachgewiesen werden, die vermutlich aufgrund zu niedriger statistischer Power. Neuere Metaanalysen ergaben bei lokal fortgeschrittenen GEJ Karzinomen einen signifikanten Überlebensvorteil für neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation (Sjoquist et al. 2001; Fiorica et al. 2004; Urschel u. Vasan 2003). Diese Analysen beinhalten aber zum größten Teil auch ösophageale Plattenepithelkarzinome. Daher stand weiterhin zur Debatte, welche Behandlungskombination für GEJ Adenokarzinome die optimale ist (Klautke u. Fietkau 2007).

Absolute Zahlen aktueller prospektiver Studien legen jetzt nahe, dass die kombinierte Radiochemotherapie einer alleinigen perioperativen Chemotherapie überlegen sein dürfte, auch wenn der direkte Vergleich mit ausreichenden Patientenzahlen aussteht. So wurde die einzige deutsche Phase-III-Studie (Stahl et al. 2009), die Radiochemotherapie plus OP vs. Chemotherapie plus OP untersucht, aufgrund unzureichender Rekrutierung vor Erreichen einer hinreichenden statistischen Power geschlossen. Der beobachtete Trend hin zu einem verbesserten Gesamtüberleben durch die zusätzliche Radiotherapie muss zwar im Hinblick auf die niedrige Patientenzahl zurückhaltend interpretiert werden, im Hinblick auf die absoluten Daten in der Literatur (s. unten) erscheint ein Überlebensvorteil durch zusätzliche Radiotherapie jedoch sehr wahrscheinlich (Details s. Tab. 20.6). Die ebenfalls aktuell publizierte randomisierte CROSS-Studie (van Hagen et al. 2012) verglich neoadjuvante Radiochemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel/41,4 Gy) mit darauffolgender Operation vs. alleinige Operation. Dabei wurde ein Kollektiv von Patienten mit Adenokarzinomen (75 %) und Plattenepithelkarzinomen (23 %; 2 % unklar) mit überwiegend lokal fortgeschrittenen Tumoren untersucht (überwiegend T3/4; N+; Details siehe Tab. 20.6). In der Radiochemotherapie-Gruppe, war der Anteil von R0-Resektionen signifikant höher (92 % vs. 69 %; p< 0,001). Das mediane Gesamtüberleben betrug 49 Monate gegenüber

Tab. 20.6 Patientendaten und Ergebnisse aktueller Therapiestudien bezüglich Tumoren des unteren Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs. In der ACCORD07-Studie und in der CROSS-Studie wurde die alleinige OP als Kontrollarm betrachtet; in der Studie von Stahl et al. wurde der Chemotherapiearm ohne Radiotherapie als Kontrollarm betrachtet während die kombinierte Radiochemotherapie den experimentellen Arm darstellt

Klinische Studie	ACCORD07	CROSS	Stahl 2009
Randomisierte Patienten	224	368	126
Histologie	Adenokarzinome: 100 %	Adenokarzinome: 75 %; Plattenepithelkarzinome: 23 %; Sonstige: 2 %	Adenokarzinome: 100 %
Lokalisation des Primarius	Distaler Ösophagus: 11 %; Übergang: 64 %; Magen: 25 %	Ösophagus[a]: 73 %; Übergang: 24 %; Unklar:3 %	100 % Übergang Siewert I: 55 %, Siewert II/III: 45 %
Therapie im experimentellen Arm	Cisplatin und FU[c] in perioperativem Schema	Neoadjuvant Carboplatin & Paclitaxel sowie 41,4/1,8 Gy;	Neoadjuvant PLF[d], gefolgt von Cisplatin & Etoposid sowie 30/2 Gy Radiotherapie
Therapie im Kontrollarm[b]	OP ohne sonstige Therapie	OP ohne sonstige Therapie	PLF[d] neoadjuvant
TNM-Stadien im experimentellen Arm[e]	T0: 3 %; T1–2: 39 %; T3–4: 58 %; N0:33 %; N+ :67 %; M0: 99 %; M1: 1 %	T1-2: 16 %; T3–4: 84 %; unklares T:1 %; N0: 33 %; N+: 65 %; unklares N: 2 %	T1-2: 0 %; T3: 92 %; T4: 8 %; N0: 64 %; N+: 36 %
TNM-Stadien im Kontrollarm[bfe]	T1-2: 32 %; T3-4: 68 %; N0:20 %; N+ 80 %; M0: 93 %; M1: 7 %	T1-2: 20 %; T3-4: 79 %; unklares T: 2 %; N0:31 %; N+: 64 %; unklares N: 5 %	T1-2: 0 %; T3: 92 %; T4: 8 %; N0: 37 %; N+: 63 %
Gesamtüberleben im experimentellen Arm	5-Jahre: 38 % (p = 0,02)[g]	5-Jahre: 47 %; 3-Jahre: 58 %; Median: 49,4 Monate (p = 0,003)[g]	Median: 33,1 Monate; 3-Jahre: 47,4 % (p = 0,07)[g]
Gesamtüberleben im Kontrollarm[b]	5-Jahre: 24 % (p = 0,02)[g]	5-Jahre: 34 %; 3-Jahre: 44 %; Median: 24 Monate (p = 0,003)[g]	Median: 21.1 Monate 3-Jahre: 27,7 % (p = 0,07)[g]
Krankheitsfreies Überleben im experimentellen Arm	5-Jahre: 34 % (p = 0,003)[g]	Medianes Krankheitsfreies Überleben noch nicht erreicht (p< 0,001)[g]	3-Jahre: 41,3 % (p nicht signifikant, Wert nicht angegeben)[g]
Krankheitsfreies Überleben im Kontrollarm[b]	5-Jahre: 19 % (p = 0,003)[g]	Medianes Krankheitsfreies Überleben 24,2 Monate (p< 0,001)[g]	3-Jahre: 24,9 % (p nicht signifikant, Wert nicht angegeben)[g]
Postoperative Mortalität im experimentellen Arm	4,6 % (p = 0,76)[g]	4 % (p nicht signifikant, Wert nicht angegeben)[g]	10,2 % (p = 0,26)[g]
Postoperative Mortalität im Kontrollarm[b]	4,5 % (p = 0,76)[g]	4 % (p nicht signifikant, Wert nicht angegeben)[g]	3,8 % (p = 0,26)[g]
R0-Resektionsrate im experimentellen Arm	84 % (p = 0,04)[g]	R0: 92 % (p< 0,001)[g]	72 % (p nicht signifikant, Wert nicht angegeben)g
R0-Resektionsrate im Kontrollarm	74 % (p = 0,04)†	R0: 69 % (p< 0,001)†	69 % (p nicht signifikant, Wert nicht angegeben)†
Vollständige Remission im experimentellen Arm	Nicht angegeben	29 % (23 % bei Adenokarzinom-Patienten, 49 % bei Plattenepithelkarzinom-Patienten)	15,6 % (p = 0,03)[g]
Vollständige Remission im Kontrollarm[b]	-	-	2 % (p = 0,03)[g]

Tab. 20.6 Fortsetzung

Klinische Studie	ACCORD07	CROSS	Stahl 2009
Lymphknoten-negative Patienten nach neoadjuvanter Therapie	33 % (p = 0,054)[g]	69 % (p< 0,001)[g]	64 % (p = 0,01)[g]
Lymphknoten-negative Patienten Kontrollarm‡	20 % (p = 0,054)[g]	25 % (p< 0,001)[g]	37 % (p = 0,01)[g]

[a] Exakte Lokalisationen der Ösophaguskarzinome waren wie folgt: Proximales Drittel: 2%; Mittleres Drittel: 13%; Distales Drittel 58%
[b] Der Kontrollarm in der ACCORD07-Studie und der CROSS-Studie bestand in der alleinigen OP; in der Stahl-Studie gab es keinen alleinigen OP-Arm, der Chemotherapie-Arm wurde als Kontrollarm gewertet.
[c] FU: 5-Fluorouracil
[d] PLF: Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leukovorin
[e] TNM-Stadien der ACCORD07-Studie beziehen sich auf pTNM-Stadien; TNM-Stadien bei der CROSS-Studie beziehen sich auf klinische cTNM-Stadien durch Endosonographie, CT, oder PET-CT;
[f] TNM-Stadien in der Stahl-Studie beziehen sich beim T-Stadium auf klinische Untersuchungen und beim N-Stadium auf pathologische Befunde
[g] Alle dargestellten p-Werte beziehen sich auf den jeweiligen Vergleich zwischen experimentellem Arm und Kontrollarm

24 Monaten in der OP-Gruppe (p = 0,003). Diese Daten sind verglichen mit den Studien zu perioperativer oder neoadjuvanter Chemotherapie absolut gesehen sehr stark, so wurde in der Radiochemotherapie-Gruppe ein 5-Jahres-Überleben von 47 % erzielt, während in der aktuellen ACCORD07-Chemotherapie-Studie nach 5 Jahren noch 38 % der Patienten am Leben waren (Buergy et al. 2012). Interessant sind diese Ergebnisse auch deshalb weil sie ohne signifikante Erhöhung der Toxizität erzielt wurden (Tab. 20.5). Damit steht mit dem CROSS-Schema ein Therapieregimen zur Verfügung, das absolut gesehen deutlich bessere Ergebnisse im Langzeitüberleben bringt als die perioperative Chemotherapie bei gleichzeitig geringerer Toxizität (Tab. 20.5, Tab. 20.6).

Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie (Burmeister et al. 2011) untersuchte bei 75 Patienten (ausschließlich Adenokarzinome) neoadjuvante Chemotherapie (Cisplatin/5FU) vs. neoadjuvante Radiochemotherapie (Cisplatin/5FU/35Gy). Es konnte zwar kein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden, aber eine signifikant bessere R0-Resektionsrate wurde mit Radiochemotherapie erreicht. Eine aktuelle Übersicht über die neoadjuvante Radiochemotherapie wurde von Huber et al. publiziert (2013).

Die aktuell wichtigste laufende Studie zur Klärung der Fragestellung Radiochemotherapie vs. Chemotherapie jeweils zusätzlich zur OP ist die CRITICS-Studie (Dikken 2011). Diese wird nach Plan die Rekrutierungsphase 2013 abschließen. Generell ist die Studie für Patienten mit Magenkarzinom vorgesehen, da jedoch die Einschränkung gilt, dass der Übergang infiltriert sein darf, sofern die Haupttumormasse im Magen liegt, sind auch Daten für GEJ-Karzinom-Patienten zu erwarten.

Postoperative Therapie

- Eine adjuvante Therapie ist bei R0-Resektionstatus und T1-2N0-Tumoren nicht notwendig (Lutz et al. 2012).
- postoperative Radiochemotherapie:
- Patienten bei denen eine präoperative Bestrahlung nicht durchgeführt wurde und die sich intraoperativ als nodal positiv herausstellen sollten adjuvant einer Radiochemotherapie zugeführt werden. Dies gilt auch bei positiven Resektionsrändern (R1/R2) (Lutz et al. 2012; Macdonald et al. 2001; Yoo et al. 2012).

Zusammenfassung

Insgesamt kann anhand der Studienlage festgehalten werden, dass Karzinome des gastroösophagealen Übergangs eine Kombinationstherapie benötigen. Die alleinige Operation sollte nur noch in Ausnahmefällen erfolgen, da sie mit deutlich schlechteren Überlebensraten einhergeht.

Die frühen Therapieschemata gemäß der Intergroup-0116-Studie (adjuvante Radiotherapie) und der MAGIC-Studie (perioperative Radiotherapie) werden generell noch weitläufig angewandt. Die Ergebnisse in diesen Studien waren jedoch in absoluten Zahlen deutlich schlechter als solche, die mit modernen Bestrahlungstechniken in neoadjuvanten Radiochemotherapie-Studien erzielt werden.

Obwohl ein sicherer Beweis der Überlegenheit bislang nicht gelungen ist, deuten sämtliche Arbeiten auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (durch zusätzliche Radiotherapie) hin, ohne dass letztlich ein statistischer Beweis gelungen wäre. Die hervorragenden Überlebensraten bei gleichzeitig sehr geringen Nebenwirkungsraten im CROSS-Trial empfehlen dieses Schema bis auf weiteres

als Standard bei Karzinomen des GEJ. ◘ Tab. 20.5 und ◘ Tab. 20.6 liefern eine Zusammenfassung über die Ergebnisse und Nebenwirkungen von multimodalen Therapieansätzen in aktuelle Studien.

20.3.2 Salvage Resektion bei fehlender Response nach Radiochemotherapie

Nach einer definitiven Radiochemotherapie der Plattenepithelkarzinome werden manchmal Tumorpersistenzen oder Frührezidive beobachtet (Schiemann et al. 2013). Hier ist die einzige weitere lokal sanierende Therapiemöglichkeit die sog. Salvage-Resektion, auch wenn zunächst eigentlich von einem operativen Vorgehen abgesehen wurde. Der Benefit einer Salvage-Resektion ist unklar (kleine Patientenkollektive, keine prospektive Studien).

Retrospektive Analysen (Schiemann et al.2013; Yoo et al. 2012) ergaben eine etwas erhöhte perioperative Morbidität und technisch schwieriger durchführbare Operationen. Daher soll die Indikation für eine Salvage-Operation sehr sorgfältig gestellt werden.

20.3.3 Palliative Therapie bei TxNxM1

Das mittlere Überleben von in palliativer Intention behandelten Patienten beträgt weiterhin nur 2–6 Monate (Perez et al. 2008).

Endoskopisch

Bei obstruktiver Symptomatik kann eine Laser oder Argon-Beamer Tx/Cryotherapie mit/ohne Bougierung erfolgen (Lightdale 1995; Vakil et al. 2001) oder ein Tubus oder Stent implantiert werden. Stents werden ebenfalls zur Abdichtung ösophago-trachealer oder ösophago-bronchialer Fisteln verwendet.

Endoskopisch kann ebenfalls eine PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) Sonde für eine enterale Ernährung implantiert werden.

Brachytherapie

Bei der Stentanlage kann eine endoluminäre Brachytherapie (HDR-Afterloading, ^{192}Iridium, Dosierung 5–8 Gy auf 5 mm Schleimhauttiefe 1- bis 2-mal wöchentlich) durchgeführt werden. Mit Brachytherapie ist der palliative Effekt der Stentimplantation verlängerbar.

Eine wirksame Palliation ist bereits mit Strahlendosen von 50 Gy zu erreichen. 60–90 % profitieren mit einer Besserung oder Beseitigung der Dysphagie (Wara et al. 1976). Ca. ein Drittel ist in der Lage, sich bis zum Zeitpunkt des Todes oral zu ernähren. Die Besserung der Dysphagie hält im Median 7,5 Monate an. Ca. 20 % der Patienten sind noch nach 3 Jahren dysphagiefrei (Caspers et al. 1993). In einer randomisierten Studie war die Dysphagie zwar nach Stentimplantation schneller gebessert, die Langzeitergebnisse waren jedoch nach Brachytherapie besser (Homs et al. 2004). Somit ist auch im Vergleich mit endoskopischen Methoden die Strahlentherapie nach wie vor die Palliativmethode der ersten Wahl.

Palliative EBRT

Eine externe Bestrahlung kann ebenfalls zu einer Besserung der obstruktiven Symptomatik oder zur Blutungsstillung angewendet werden. Die Gesamtdosen und die Fraktionierung richten sich nach dem Therapieziel (schnelle Blutungsstillung bei sehr geringer Lebenserwartung vs. möglichst langem Passageerhalt bei gutem Allgemeinzustand des Patienten) und bewegen sich typischerweise im Bereich zwischen 10 × 3 Gy und radikalen Dosen wie bei kurativer Intention.

Palliative Chemotherapie: Als Standard gilt Cisplatin/5FU, bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Cisplatin gegen Irinotecan (Bleiberg et al. 1997), Vinorelbin (Conroy et al. 1996) oder Paclitaxel (Ilson et al. 2007) ausgetauscht werden.

20.3.4 Targeted Therapy

Zielgerichtete molekulare Therapiemöglichkeiten werden derzeit intensiv erforscht(Power u. Ilson 2009).

In einer randomisierten Phase-III-Studie (ToGA, Trastuzumab for gastric cancer, (Bang et al. 2010) ergab die Zugabe von Trastuzumab (monoklonale Antikörper gegen Her2) zur Chemotherapie einen Benefit bei Patienten mit Her2neu-positiven lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen. Eingeschlossen wurden Patienten mit HER2 positiven lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges. Das mediane Überleben betrug 13,8 Monate in der Trastuzumab+Chemotherapie vs. 11,1 Monate in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie ($p = 0{,}0046$). Die Toxizität wurde durch die Zugabe von Trastuzumab nicht erhöht.

Aktuell sind einige Phase-III-Studien mit sog. »Biologicals« aktiv:

- RTOG1010/NCT01196390: Randomisation bei Her2-überexprimierenden GEJ Adenokarzinomen zwischen neoadjuvanter Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel/Radiatio +/- Trastuzumab.
- MAGIC-B: bei lokal fortgeschrittenen GEJ und Magenkarzinomen wird randomisiert zwischen perioperativer Chemotherapie (ECX) mit oder ohne Bevacizumab (Antikörper gegen VEGF; für Übersicht, (Barzi u. Lenz 2012), Phase II Daten bei (Idelevich et al. 2012).

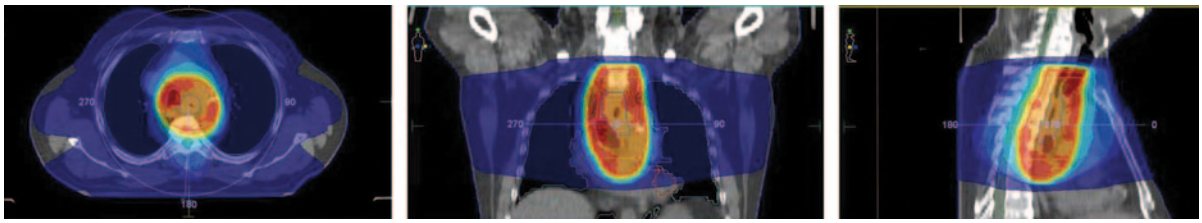


Abb. 20.1 Zielvolumen bei neoadjuvanter Radiatio eines proximalen Ösophaguskarzinoms ohne Bestrahlung elektiver Lymphknotenregionen.

- RTOG0436: Phase III trial, es wird randomisiert zwischen primärer Radiochemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel) mit oder ohne Cetuximab (monoklonaler anti-EGFR Antikörper;(Ruhstaller et al. 2011) für Ösophaguskarzinompatienten (T1-N0-+M0-M1a, sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome) bei denen kein chirurgisches Vorgehen geplant ist.
- Cetuximab konnte bisher in keiner Situation und Medikamentenkombination die Ergebnisse verbessern (Richards et al. 2013).
- EORTC 40101: bei inoperablem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom (Plattenepithel) Randomisierung zwischen Chemotherapie (5FU/Cisplatin) mit oder ohne Panitumumab (humaner EGFR-Ligand).

20.3.5 Zielvolumendefinition

Zielvolumen in der neoadjuvanten Situation

Eine Leitlinie zur Zielvolumendefinition für GEJ-Tumore ist durch die EORTC-ROG publiziert worden (Matzinger et al. 2009). Als Basis für die ZV-Definition können darüber hinaus die Vorgaben der CROSS-Studie dienen (van Hagen 2012). Für Plattenepithelkarzinome des proximalen Ösophagus existiert kein dezidierter Konsensus auch sie können jedoch in Anlehnung an die Vorgaben der CROSS-Studie behandelt werden.

In der **neoadjuvanten Situation bei Adenokarzinomen** werden derzeit die Zielvolumina analog der CROSS-Studie (van Hagen 2012) und der Vorgaben der EORTC-ROG (Matzinger 2009) definiert, die weitgehend identisch sind. In der CROSS-Studie wurde das GTV als Primärtumor und vergrößerte Lymphknoten definiert. Für die GTV-Definition sollen alle vorhandenen bildgebenden Untersuchungen mit einbezogen werden. Das CTV wird als GTV + 4 cm nach proximal und distal vorgeschlagen. Bei GEJ-Karzinomen mit Infiltration des Magens, wird ein distaler Sicherheitsabstand zum makroskopischen Tumor von mindestens 3 cm empfohlen. Radial wird nach den Vorgaben der CROSS Studie ein GTV-CTV Margin von 1,5 cm als ausreichend erachtet (Abb. 20.1). Eine Gesamtdosis von 41,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy wird appliziert. Die EORTC-ROG (Matzinger 2009) empfiehlt eine Dosierung von 45 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen, ebenfalls ohne Feldverkleinerung im Verlauf. Die PTV Definition deckt sich mit der der CROSS Studie, jedoch wird hier für das nodale CTV ein Sicherheitsabstand von nur 0,5 cm empfohlen. Elektiv mitzubestrahlende Lymphknoten-Stationen gemäß dieser Empfehlung sind:

- Bei AEG-I: paracardial, entlang der A. gastrica sinistra, entlang des Truncus coeliacus, im Hiatus esophageus, paraesophageal (untere Thoraxhälfte), supradiaphragmatisch, posterior mediastinal,
- bei AEG-II: paracardial, entlang der kleinen Kurvatur, A. gastrica sinistra, Truncus coeliacus, A. splenica, infradiaphragmatisch, im Hiatus esophageus, paraesophageal (untere Thoraxhälfte), supradiaphragmatisch,
- bei AEG-III: paracardial, entlang der kleinen Kurvatur, A. gastrica sinistra, Truncus coeliacus, Milzhilus, entlang den Milzarterien, infradiaphragmatisch, Hiatus esophageus, paraesophageal (untere Thoraxhälfte), supradiaphragmatisch.

In der neoadjuvanten Situation bei Plattenepithelkarzinomen fehlen Studien bzw. Konsensusvorgaben, insbesondere bezüglich der elektiven nodalen Radiatio. Nur kleinere retrospektive Serien (Hsu et al. 2011) untersuchten die Rolle der elektiven nodalen Radiatio bei Plattenepithelkarzinomen im neoadjuvanten Setting. Die Bestrahlung der Lymphabflussregionen reduzierte die M1a Rezidivrate, verbesserte jedoch das Überleben nicht. Von daher ist für die Plattenepithelkarzinome der Stellenwert einer elektiven nodalen Radiatio noch unklarer als für die Adenokarzinome. Typischerweise werden daher suspekte Lymphknoten in das CTV mit einbezogen aber elektive Lymphknotenregionen nicht mitbehandelt, es kann sich auch hier hinsichtlich Zielvolumen und Dosierung an den Vorgaben der CROSS-Studie orientiert werden. (s. oben).

Zielvolumen bei definitiver/adjuvanter Radio(chemo)therapie

Für die definitive Radiochemotherapie von Plattenepithelkarzinomen, wurde im Rahmen der klassischen ame-

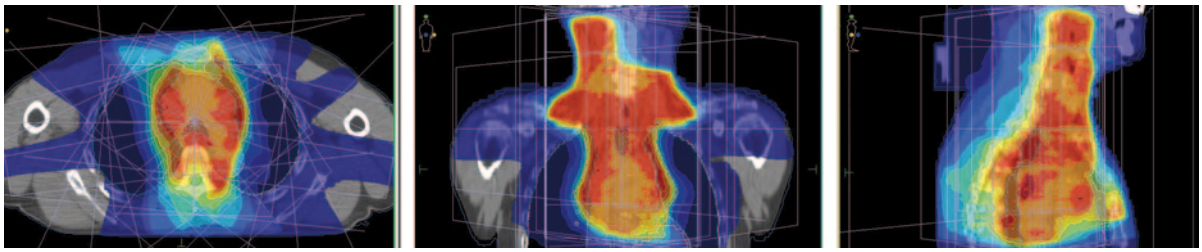


Abb. 20.2 Zielvolumen bei definitiver Radiatio eines proximalen Ösophaguskarzinoms unter Einschluss von bildgebend (CT, PET-CT) suspekten Lymphknotenregionen

rikanischen Studien (NCCTG-884051/RTOG 85-01) ein mehrstufiges Zielvolumenkonzept gewählt. Im Rahmen von Intergroup 099 wurde der gesamte Ösophagus bis 36 Gy bestrahlt, anschließend wurde eine Feldverkürzung auf den Primärtumor + 5 cm longitudinal (unter Einschluss der supraklavikulären Lymphknotenstationen für den oberen und mittleren Ösophagus) bis zu einer Dosis von 54 Gy, durchgeführt. Das in RTOG 85-01 untersuchte dreistufige Konzept mit einer Gesamtdosis von 64 Gy führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse. Auch die deutsche Studie (Stahl et al. 2005) hatte im mit definitiver Radiochemotherapie behandelten Arm ein mehrstufiges Konzept:

- CTV I: GTV+ craniocaudaler Sicherheitsabstand von 2 cm, radialer Sicherheitsabstand 1 cm.
- CTV II: Erweiterung von CTV I um den vermuteten subklinischen Befall: (Erweiterung von um 3 cm craniocaudal und 1 cm radial). Für Karzinome des oberen Ösophagus wurden die supra- und infraclavikulären Lymphknoten mit eingeschlossen.
- PTV: CTVII + 0,5 cm

Die Dosierung betrug 50 Gy in 2 Gy Einzeldosen für CTVI und II, daran schloss sich ein, hyperfraktionierter Boost bis 65 Gy auf CTV I mit EBRT bei stenosierenden Tumoren oder mit Brachytherapie nach 60 Gy EBRT bei nicht stenosierenden T3 Tumoren an (Stahl et al. 2005).

Vor diesem Hintergrund kann empfohlen werden, in das CTV den Primärtumor einschließlich eines cranialen und caudalen Sicherheitsabstands von ca. 5 cm sowie die bildgebend (präferentiell PET-CT) suspekten Lymphknotenstationen einzubeziehen und dieses Volumen durchgängig bis 54–60 Gy zu bestrahlen.(Abb. 20.2)

20.3.6 Bestrahlungstechniken

3DCRT

Die konventionell 3-dimensionale Bestrahlungsplanung galt bisher als Standard, wird aber zunehmend durch IMRT Techniken abgelöst.

Bisher wurden folgende Feldgeometrien bei der definitiven Radiatio für die verschiedenen anatomischen Lokalisationen verwendet:

- Zervikaler Ösophagus: ventrale Schrägfelder mit Keilfilterausgleich.
- intrathorakaler Ösophagus: entweder Sequenz aus ap-pa Gegenfeldern und anschließender Umstellung auf 3-Felder-Technik (»Mercedesstern«) unter Berücksichtigung der Einzel- und kumulativen Gesamtdosis an Lunge, Herz und Rückenmark oder primär 4-Felder-Technik (»Friedenszeichen«, Kombination aus ap-pa und seitlichen dorsalen Schrägfeldern).

Bei kurzen Zielvolumina und senkrechter Lage des Ösophagus wurden auch unmodulierte Rotationstechniken angewendet.

Bei Mitbestrahlung der zervikalen/supraklavikulären Lymphabflusswege oder der infradiaphragmalen Abflusswege sind häufig gesonderte dreidimensional geplante Feldkonfigurationen unter Verwendung asymmetrischer Bestrahlungstechniken (Halbfelder) notwendig, um einen überschneidungsfreien Anschluss an das eigentliche Ösophagusfeld erzielen zu können. Einzelheiten zur historischen Bestrahlungstechnik und die Problematik des Ausgleichs von Dosisinhomogenitäten infolge des ungleichmäßigen Thoraxdurchmessers wurden ausführlich von Sack und Thesen (Sack u. Thesen 1998) besprochen.

IMRT, IGRT, Partikeltherapie

Der weltweite Standard für die Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms war bisher die 3-dimensional geplante konformale Strahlentherapie (3DCRT). Die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit IGRT (Bildgeführte Strahlentherapie) erhöht die Dosiskonformalität und Präzision und erlaubt die optimale Schonung von benachbarten Risikoorganen wie Rückenmark, Herz und Lunge (Shridhar et al. 2013; Fakhrian et al. 2013; Kole et al. 2012). Zwar gibt es bisher kaum klinische Daten aus Langzeitbeobachtungen, auch wenn in einer Serie die IMRT im Vergleich zur 3D-CRT bezüglich Überleben, lokoregionaler Kontrollrate und kardialer Toxizität vorteilhaft erschien

(Linet al. 2012) und bei der neoadjuvanten Therapie zu guten Ansprechraten führte (Chakravarty et al. 2012). Dennoch wird aufgrund der Vereinfachung der Planung und der optimalen Steuerbarkeit der Dosis bei mittlerweile geringen Planungs- und Bestrahlungszeiten durch moderne modulierte Rotationstechniken (Stieler et al. 2012; Sterzing et al. 2011) die IMRT, typischerweise in Kombination mit IGRT, zunehmend in die Behandlungskonzepte von aktuellen großen Studien (z. B. ARTIST) integriert und stellt, wo verfügbar, den aktuellen technischen Standard dar.

Hinsichtlich der Partikeltherapie liegen bisher nur wenige Daten von Ösophaguskarzinomen vor. Welsh et al. haben gezeigt, dass bei der definitiven Therapie von distalen Ösophaguskarzinomen mit Intensitätsmodulierter Protonentherapie im Vergleich zu Photonen-IMRT, theoretisch eine weitere Dosisreduktion an Risikoorganen möglich wäre (Welsh et al. 2011). Es ist allerdings unklar, in wieweit diese theoretischen Vorteile beim Ösophaguskarzinom zu einem klinischen Benefit führen können. Lin et al. (Lin et al. 2012) untersuchte Protonentherapie mit gleichzeitiger Chemotherapie an einem kleinen Patientenkollektiv (62 Patienten). Therapieansprechen und Überleben waren vielversprechend, es wurden aber auch höhergradige Toxizitäten beobachtet.

Toleranzdosen

Empfehlungen für im Rahmen der Behandlung von Ösophagus/GEJ-Tumoren relevanten Risikoorgane:

Ösophagus

Die TD5/5 liegt bei 60 Gy bei Bestrahlung von 1/3 des Ösophagus (Emami et al. 1991), bei 50 Gy bei Bestrahlung des kompletten Ösophagus. Eine vorangegangene oder simultane Chemotherapie kann das Auftreten einer Ösophagitis beschleunigen und ihre Inzidenz erhöhen (Zimmermann et al. 1998). Die Daten aus dem QUANTEC-Projekt (Jackson et al. 2010) bestätigen ein > 30 %iges Risiko für eine ≥ Grad-2-Ösophagitis, wenn V35Gy> 50 %; V50Gy> 40 % und V70Gy> 20 % des kompletten Organs betragen.

Herz

Eine V40< 30 % bzw. V25< 50 % sollte angestrebt werden (Matzinger et al. 2009).

Rückenmark

Die Myelopathieinzidenz scheint für Einzeldosen bis 2 Gy zwischen 30 und 50 Gy über alle Dosisbereiche gleich und sehr niedrig zu sein (Sahgal et al. 2012), sie steigt darüber aber steil an. Im Allgemeinen werden daher maximal zulässige Rückenmarks-Dosen von 45 Gy zugelassen, wenn eine kombinierte Radiochemotherapie mit Oxaliplatin verabreicht wird, wird empfohlen, die Maximaldosis auf 40 Gy zu reduzieren (Matzinger et al. 2009).

Lungen

Das Gesamt-Lungenvolumen, das mit mehr als 20 Gy belastet wird, sollte bei weniger als 20 % liegen (V20< 20 %, Matzinger et al. 2009. Weiterhin sollte das Gesamtlungenvolumen, das mit weniger als 5 Gy belastet wird, über 2300 cm^3 sein. Bei Einhaltung dieser Vorgaben ist die Gefahr für eine radiogene Lungenkomplikation kleiner als 10 % (Matzinger et al. 2009).

Leber

Nicht mehr als 30 % des Lebervolumens sollten mit > 30 Gy belastet werden (V30< 30 %).

Nieren

Mindestens 70 % einer physiologisch gut funktionierenden Niere sollten weniger als maximal 20 Gy Belastung erfahren (V20< 70 %). Für die kontralaterale Niere sollte eine Dosisgrenze von V20 Gy< 30 % eingehalten werden (Matzinger et al. 2009). Bei primärer IMRT-Planung sind mittlere Nierendosen von bds. 15 Gy tolerabel, wenn große Teile der Rindenregion < 10 Gy gehalten werden kann (Haneder et al. 2012).

Nebenwirkungen

Zu den Komplikationen der alleinigen Strahlenbehandlung werden in erster Linie Strikturen, Fisteln und Blutungen gezählt. Die Mehrzahl dieser »Komplikationen« sind aber weniger der Strahlenbehandlung als der Dynamik des Tumorprozesses selbst anzulasten. Die Häufigkeit beträgt 50 % Strikturen (Beattyet al. 1979; Lowe 1972), 10–20 % Fisteln (Wara et al. 1976) und/oder Hämorrhagien (Robertson et al. 1967). Die meisten als radiogen gedeuteten Strikturen erweisen sich bei der Autopsie nicht als benigne Fibrosen, sondern sind durch persistierende oder rezidivierende Tumorreste verursacht (Beatty et al. 1979). Die letale Blutung ist meist Folge des extraösophagealen gefäßarrodierenden Tumorwachstums. Bei Dosen über 40 Gy auf das ganze Herz kann eine Pericarditis mit Panzerherzbildung entstehen, ab 45 Gy droht eine Myokardfibrose. Derartig Expositionen des gesamten Herzens sind jedoch mit modernen Strahlentherapiemethoden praktisch ausgeschlossen.

Bei der Radiochemotherapie treten, neben der Verstärkung der Reizung der Ösophagusschleimhaut, in Abhängigkeit von der Intensität der Chemotherapie vorwiegend systemische entzündliche Komplikationen, wie Pneumonien und Septikämien auf (Fritz et al. 2003).

Systemische Chemotherapie-Nebenwirkungen werden hier nicht aufgezählt, s. in den entsprechenden Kapiteln (► Kap. 12).

Supportive Therapie bei akuter radiogener Ösophagitis

Die Behandlung der akuten Ösophagitis ist im Wesentlichen symptomatisch. Es können Lokalanästhetika (z. B. visköses Lidocain) angewendet werden. Auch systemisch wirkende Analgetika (NSAID bis zu Opioiden) können bei Schmerzen verabreicht werden. Bei krampfartigen Schmerzen können Kalziumantagonisten gegeben werden (Nifedipin). Auf eine ausreichende Ernährungssituation (Flüssignahrung, frühzeitige PEG-Anlage) ist zu achten.

Eine begleitende Candidiasis tritt relativ häufig auf, es sollte dann eine entsprechende antimykotische Therapie (zunächst topisch mit Amphomoronal, bei schwerem Verlauf auch systemisch) eingeleitet werden.

Zusätzlich soll noch zum Verzicht auf säurehaltige Lebensmittel, Alkohol und Rauchen geraten werden.

Literatur

Abnet CC et al. (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. Br J Cancer. 100(3): 551 557

Ajani JA et al. (2011) Esophageal and esophagogastric junction cancers. J Natl Compr Canc Netw. 9(8): 830–887

Allum WH et al. (2009) Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol, 27(30): 5062–5067

Amenabar A., Hoppo T, Jobe BA (2013) Surgical management of gastroesophageal junction tumors. Semin Radiat Oncol, 23(1): 16–23

Ancon, E et al. (2008) Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. Ann Surg Oncol. 15(11): 3278–88

Anderson LL, Lad TE (1982) Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus. Cancer 50(8): 1587–1590

Arnott SJ et al. (2005) Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev (4): CD001799.

Atkins BZ et al. (2004) Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. Ann Thorac Surg. 78(4): 1170–1176

Bang YJ et al. (2012) Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 379(9813): 315–321

Bang YJ et al. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 376(9742): 687–697

Barzi A, Lenz HJ (2012) Angiogenesis-related agents in esophageal cancer. Expert Opin Biol Ther. 12(10): 1335–1345

Baumhoer D, Ramadori G (2005) Ösophaguskarzinome - aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 43(4): 399–409

Beatty JD, DeBoer G,. Rider WD (1979) Carcinoma of the esophagus: pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. Cancer. 43(6): 2254–2267

Bedard ELet al. (2001) The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. Cancer. 91(12): 2423–2430

Bedenne, L et al. (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 25(10): 1160–1168

Bennett C et al. (2012) Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. Gastroenterology. 143(2): 336–346

Biere SS et al. (2012) Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 379(9829): 1887–1892

Birkmeyer JD et al. (2002) Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med. 346(15): 1128–1137

Birkmeyer JD et al. (2003) Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med. 349(22): 2117–2127

Bleiberg H et al. (1997) Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 33(8): 1216–1220

Bollschweiler E, Holscher AH (2007) Prognosis of early esophageal cancer: differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Ann Surg. 245(2): 334

Borchard, F (1985) Epidemiologie, Ätiologie und pathologische Anatomie des Ösophaguskarzinoms. in: Denck H, Paquet KJ, Zöckler CE (Hrsg.). Chirurgische Gastroenterologie mit interdisziplinären Gesprächen, TM Verlag, Hameln. Nr. 2(8/85): 7–15

Bosset, JF et al. (1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med. 337(3): 161–167

Brown, LM, Devesa SS, Chow WH (2008) Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst. 100(16): 1184–1187

Buas MF, Vaughan TL (2013) Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. Semin Radiat Oncol. 23(1): 3–9

Buergy, D et al. (2012) Radiotherapy for tumors of the stomach and gastroesophageal junction–a review of its role in multimodal therapy. Radiat Oncol. 7: 192

Burmeister, BH et al. (2011) A randomized phase II trial of two regimens of moderate dose chemoradiation therapy for patients with non-small cell lung cancer not suitable for curative therapy: Trans Tasman Radiation Oncology Study TROG 03.07. J Thorac Oncol. 6(12): p. 2076–2082

zum Buschenfelde CM et al. (2011) (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. J Nucl Med. 52(8): 1189–1196

Bystricky B, Okines AF, Cunningham D (2011) Optimal therapeutic strategies for resectable oesophageal or oesophagogastric junction cancer. Drugs. 71(5): p. 541–555

Caspers RJ et al. (1993) Combined external beam and low dose rate intraluminal radiotherapy in oesophageal cancer. Radiother Oncol. 27(1): 7–12

Chakravarty T et al. (2010) Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 83(2): 581–586

Conroy T et al. (1996) Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 14(1): 164–170

Cooper JS et al. (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 281(17): 1623–1627

Cooper SC et al. (2010) The risk of oesophageal cancer is not affected by a diagnosis of breast cancer. Eur J Cancer Prev, 2010. 19(3): p. 182–185
Corley A, Kubo A, Zhao W (2008) Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 17(2): 352–358
Cunningham D et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med, 2006. 355(1): 11–20
Cunningham E (2006) What is the registered dietitian's role in the preoperative assessment of a client contemplating bariatric surgery? J Am Diet Assoc, 2006. 106(1): 163
Dantoc M, Cox MR, Eslick GD (2012) Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. Arch Surg. 147(8): 768–776
Das A et al. (2006) Association of esophageal adenocarcinoma with other subsequent primary cancers. J Clin Gastroenterol. 40(5): 405–411
Das D, Chilton AP, Jankowski JA, (2009) Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial. Recent Results Cancer Res. 181: 161–169
Dikken JL et al. (2013) *Differences* in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. Br J Surg. 100(1): 83–94
Dikken JL et al. (2012) Influence of hospital type on outcomes after oesophageal and gastric cancer surgery. Br J Surg. 99(7): 954–963
Dikke JL et al. (2011) Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS*)*. BMC Cancer. 11: 32.
Djarv T, Lagergren P (2012) Quality of life after esophagectomy for cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 6(1): 15–22
Emami B et al. (1991) *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 21(1): 109–122
Engel LS et al. (2003) Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst. 95(18): 1404–1413
Erickson LA (2005) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th ed. The American Journal of Surgical Pathology. 29(3): 425
Fakhrian K et al. (2013) Advanced techniques in neoadjuvant radiotherapy allow dose escalation without increased dose to the organs at risk : Planning study in esophageal carcinoma. Strahlenther Onkol. 189(4): p. 293–300
Fiorica F et al. (2004) Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut, 53(7): p. 925–930
Flamen P et al. (2000) Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol, 2000. 18(18): 3202–1320
Freedman ND et al. (2007) *A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes*. Am J Epidemiol. 165(12): 1424–1433
Freedman ND et al. (2011) Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. Gut. 60(8): 1029–1037
Fritz P, Wannenmacher M (1997) Radiotherapy in the multimodal treatment of esophageal carcinoma. A review. Strahlenther Onkol. 173(6): 295–308
Fritz P et al. (2003) Concurrent chemotherapy and radiation therapy for unresectable locally advanced carcinoma of the esophagus. Phase II study and clinical review on literature. Strahlenther Onkol. 179(5): 328–36
Fujiwara Y et al. (2012) Trimodality therapy of esophagectomy plus neoadjuvant chemoradiotherapy improves the survival of clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma patients. Oncol Rep. 28(2): 446–452
Gebski V et al. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol, 2007. 8(3): 226–234
de Geus-Oei, LF et al. (2012) FDG-PET/CT based response-adapted treatment. Cancer Imaging. 12(2): 324–335
Gignoux M et al. (1987) *The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C*. World J Surg. 11(4): 426–432
Greenwald BD et al. (2010) Endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer: safety and efficacy. Gastrointest Endosc. 71(4): 686–693
van Hagen P et al. (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 366(22): 2074–2084
Haneder S et al. (2012) Assessment of renal function after conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy by functional ^{1}H-MR-imaging and ^{23}Na-MR-imaging. Strahlenther Onkol Dec; 188 (12): 1146–1154
Hardikar S et al. (2013) The role of tobacco, alcohol, and obesity in neoplastic progression to esophageal adenocarcinoma: a prospective study of Barrett's esophagus. PLoS One. 8(1): p. e52192
Hasegawa S et al. (2013) Esophagus or stomach? The seventh TNM classification for Siewert type II/III junctional adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 20(3): 773–779
Herskovic A et al. (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med, 1992. 326(24): 1593–1598
Holscher, A.H et al. *Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer*. Ann Surg. 254(5): p. 802–7; discussion 807–8.
Homs MY (2004) et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet. 364(9444): 1497–1504
Hsu FM et al. (2011) Retrospective analysis of outcome differences in preoperative concurrent chemoradiation with or without elective nodal irradiation for esophageal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 81(4): e593–599
Huber K. (2013) Karzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs. Strahlentherapie und Onkologie February, Volume 189, /journal/66/189/2/page/Issue 2: 161–162
Hulscher JB et al. (2002) Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med. 347(21): 1662–1669
Idelevich E et al. (2012) Prospective phase II study of neoadjuvant therapy with cisplatin, 5-fluorouracil, and bevacizumab for locally advanced resectable esophageal cancer. Onkologie. 35(7–8): 427–431
Ilson DH et al. (2007) Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann Oncol. 18(5): 898–902
Ilson,DH et al. (2012) Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. Cancer. 118(11): 2820–2822
Isolauri J, Markkula H, (1989) *Lye ingestion and carcinoma of the esophagus*. Acta Chir Scand. 155(4–5): p. 269–71.
Jackson A et al. (2010) The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 76(3 Suppl): 155–160
Jemal A et al. (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 61(2): 69–90

Kamangar F et al. (2006) Opposing risks of gastric cardia and non-cardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. J Natl Cancer Inst. 98(20): 1445–1452

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol. 24(14): 2137–2150

Kato K et al. (2011) Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 81(3): 684–690

Kelsen DP et al. (2007) Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol 25(24): 3719–3725

Klautke G, Fietkau R, Significance of radiation therapy for adenocarcinomas of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cancer with special reference to the MAGIC trial. Strahlenther Onkol. 183(4): 163–169

Kleinberg L (2013) Therapy for locally advanced adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: optimizing outcome. Semin Radiat Oncol. 23(1): 38–50

Kmet J, Mahboubi E (1972) Esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: initial studies. Science. 175(4024): 846–853

Kole TP et al. (2012) Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 83(5): 1580–1586

Kranzfelder M et al. (2011) Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. Br J Surg. 98(6): 768–783

Krebs in Deutschland. 8. Ausgabe. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?_blob=publicationFile. zugegriffen: 14. Juni 2013

Ku GY, Ilson DH (2012) Adjuvant therapy in esophagogastric adenocarcinoma: controversies and consensus. Gastrointest Cancer Res. 5(3): 85–92

Launois B et al. (1981) *Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus*. Surg Gynecol Obstet. 153(5): 690–692

Lee, J et al. (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 30(3): 268–723

Liao LM et al. (2012) Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. Gastroenterology, 2012. **142**(3): p. 442–452 e5; quiz e22–3

Lightdale CJ (1995) *Photodynamic therapy: a new light on Barrett's esophagus*. Gastrointest Endosc. **42**(1): 96–98

Lin SH et al. (2012) Propensity Score-based Comparison of Long-term Outcomes With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy vs Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys

Lin SH et al. (2012) Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 83(3): e345–351

Lordick F et al. (2007) PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. Lancet Oncol. 8(9): 797–805

Lorenzen S et al. (2011) Sequential FDG-PET and induction chemotherapy in locally advanced adenocarcinoma of the Oesophagogastric junction (AEG): the Heidelberg Imaging program in Cancer of the oesophago-gastric junction during Neoadjuvant treatment: HICON trial. BMC Cancer. 11: 266

Lowe WC (1972) Survival with carcinoma of the esophagus. Ann Intern Med. 77(6): 915–918

Lutz MP et al. (2012) Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastro-esophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. Eur J Cancer. 48(16): 2941–2953

Macdonald JS et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 345(10): 725–730

Malthaner R, Wong RK, Spithoff K (2010) Preoperative or postoperative therapy for resectable oesophageal cancer: an updated practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). **22**(4): 250–256

Marger RS, D. Marger D (1993) Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. Cancer. 72(1): p.17–19

Mariette C, Piessen G (2012) Oesophageal cancer: how radical should surgery be? Eur J Surg Oncol. 38(3): 210–213

Matuschek C et al. (2011) Trimodal therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. Eur J Med Res. 16(10): 437–444

Matzinger O et al. (2009) EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. Radiother Oncol. **92**(2): 164–175

Minsky BD et al. (2002) INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 20(5): 1167–1174

Nishihira T, Hirayama, K, Mori S, (1998) A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. Am J Surg. 175(1): 47–51

Nomura M et al. (2012) Prognostic impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM staging systems on esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 82(2): 946–952

Nygaard K et al. (1992) Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg. 16(6): p. 1104–1109; discussion 1110

Offner FA (2000) Ätiologie, Molekularbiologie und Pathologie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Der Pathologe. 21(5): 349–357

Oh DS, Demeester SR (2010) Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. World J Gastroenterol. 16(30): 3762–3772

Ojala K et al. (1982) Symptoms of carcinoma of the oesophagus. Med J Aust. 1(9): 384–385

Orlando RC (2005) Pathogenesis of reflux esophagitis and Barrett's esophagus. Med Clin North Am. **89**(2): 219–241

Overholt BF et al. (2007) Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. Gastrointest Endosc. 66(3): p. 460–468

Pasini F et al. (2012) Neoadjuvant therapy with weekly docetaxel and cisplatin, 5-fluorouracil continuous infusion, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer produced a high percentage of long-lasting pathological complete response: a phase 2 study. Cancer. 119(5): 939–945

Pennathur A et al. (2013) Oesophageal carcinoma. Lancet. 381(9864): 400–412

Perez CA., Brady LW, Halperin EC, (Hrsg) (2008) Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology : [now in color throughout and including fully searchable online text and image bank]. 5. ed. ed. Wolters Kluwer Health. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa. [u.a.].

Pohl H et al. (2013) Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. Am J Gastroenterol. 108(2): 200–207

Power DG, Ilson DH (2009) Integration of targeted agents in the neo-adjuvant treatment of gastro-esophageal cancers. Ther Adv Med Oncol. 1(3): 145–165

Qumseya BJ, David W, Wolfsen HC (2013) Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. Clin Endosc. **46**(1): 0–7

Rawat S et al. (2013) Chemoradiotherapy in the Management of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Esophagus: Is Surgical Resection Required? J Gastrointest Cancer.

Rice TW, Blackstone EH, and Rusch VW (2010) *7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction*. Ann Surg Oncol. 17(7): p. 1721–1724

Rice TW et al. (2010) Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. Cancer. **116**(16): 3763–3773

Richards et al. (2013) Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) ±cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: Results of a randomised Phase 2 study. European Journal of Cancer in press

Robertson R, Coy P, Mokkhavesa S (1967) The results of radical surgery compared with radical radiotherapy in the treatment of squamous carcinoma of the thoracic esophagus. The case for preoperative radiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg. 53(3): 430–440

Ruhstaller T et al. (2011) Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). J Clin Oncol. 29(6): 626–631

Sack H, Thesen N (1998) Bestrahlungsplanung, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart New York.

Sadeghi S et al. (2008) Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 17(5): 1169–1178

Sahgal A et al. (2012) Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 82(1): 107–116

Sakuramoto S et al. (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 357(18): 1810–1820

Sandler RS et al. (1995) *The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study*. JAMA. 274(17): 1359–1362

Schieman C et al. (2013) Salvage resections for recurrent or persistent cancer of the proximal esophagus after chemoradiotherapy. Ann Thorac Surg. 95(2): p. 459–463

Shaheen NJ, Spechler SJ (2008) Total endoscopic eradication of Barrett's esophagus: study methodology, candidate selection, and clinical outcomes. Endoscopy. 40(12): 994–999

Sharma P (2009) Clinical practice. Barrett's esophagus. N Engl J Med. 361(26): 2548–2556

Shridhar R et al. (2013) Radiation therapy and esophageal cancer. Cancer Control. 20(2): 97–110

Siewert JR et al. (2001) Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. Ann Surg. 234(3): 360–367; discussion 368–369

Siewert JR et al. (1987) Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. Chirurg. 58(1): 25–32

Siewert JR, Stein HJ, Feith M (2006) Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. Scand J Surg. 95(4): 260–269

Sjoquist KM et al. (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 12(7): 681–692

Smit JK et al. (2013) Survival after Definitive (Chemo)Radiotherapy in Esophageal Cancer Patients: A Population-Based Study in the North-East Netherlands. Ann Surg Oncol.Jun; 20(6): 1985–1992

Stahl M et al. (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 23(10): 2310–2317

Stahl M et al. (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 27(6): 851–856

Sterzing F, Grenacher L, Debus J (2012) Radiotherapy of gastroesophageal junction cancer. Recent Results Cancer Res. 196: 187–99

Stieler F et al. (2011) A comparison of several modulated radiotherapy techniques for head and neck cancer and dosimetric validation of VMAT. Radiother Oncol. 101(3): 388–393

Suh YS et al. (2012) Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. Ann Surg. 255(5): 908–915

Suzuki A et al. (2011) Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Cancer. 117(21): 4823–4833

Saarländisches Krebsregister 2012.

Teniere P et al. (1991) Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet. 173(2): 123–130

Thrift AP et al. (2013) A model to determine absolute risk for esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 11(2): p. 138–44 e2

Urba SG et al. (2001) Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 19(2): 305–313

Urschel JD, Vasan (2003), A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg. 185(6): 538–543

Vakil N et al. (2001) A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. Am J Gastroenterol. 96(6): p. 1791–1796

Vaughan. L et al. (2005) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. Lancet Oncol. 6(12): 945–952

Vaughan TL, Kiemeney LA, McKnight B (1995) Colorectal cancer in patients with esophageal adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 4(2): 93–97

Walsh TN et al. (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 335(7): 462–467

Wang, DB et al. (2012) Neoadjuvant Chemoradiotherapy Could Improve Survival Outcomes for Esophageal Carcinoma: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci.
Wara WM et al. (1976) Palliation for carcinoma of the esophagus. Radiology. 121(3 Pt. 1): 717–720
Weber WA et al. (2001) Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. J Clin Oncol. 19(12): 3058–3065
Welsh J et al. (2011) Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors: a dosimetric study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 81(5): 1336–1342
van Westreenen HL et al. (2004) Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol. 22(18): 3805–3812
Whiteman DC et al. (2010) Association of Helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. Gastroenterology. 139(1): 73–83; quiz e11–2
Wittekind C (Hrsg) (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Wiley-Blackwell: Weinheim. XIX, 295
Wong RK et al. (2003) Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 55(4): 930–942
Wu AJ, Goodman KA (2013) Positron emission tomography imaging for gastroesophageal junction tumors. Semin Radiat Oncol. 23(1): 10–15
Yamamoto M et al. (1997) Reevaluation of postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 37(1): 75–78
Huber K (2013) Überleben durch neoadjuvante Radiochemotherapie verbessert Strahlenther Onkol. 189(2): 161–162
Ychou M et al. (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 29(13): 1715–1721
Yoo C et al. (2012) Salvage esophagectomy for locoregional failure after chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 94(6): 1862–1868
Yoon HH et al. (2012) Adverse prognostic impact of intratumor heterogeneous HER2 gene amplification in patients with esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol. 30(32): 3932–3938
Yu C et al. (2012) Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. J Cancer Res Clin Oncol. 138(2): 255–259
Zhu WG et al. (2012) A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. Radiother Oncol.
Zieren HU et al. (1995) Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. World J Surg. 19(3): 444–449
Zimmermann JS, Kumpf L, Kimmig B (1998) Variability of individual normal tissue radiation sensitivity. An international empirical evaluation of endogenous and exogenous response modifiers. Strahlenther Onkol. 174 Suppl 3: 16–19

Magenkarzinom

D. Neuhof, F. Wenz

21.1 Allgemeines – 620
21.1.1 Inzidenz – 620
21.1.2 Risikofaktoren – 620
21.1.3 Anatomische Lagebeziehungen – 620

21.2 Pathologie – 620

21.3 Staging – 621
21.3.1 TNM-Klassifikation – 621
21.3.2 Stadium (AJCC) (7th Edition) – 621

21.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 621

21.5 Bestrahlungstechnik – 622
21.5.1 TD 5/5 – 623

21.6 Ergebnisse – 624
21.6.1 Screening – 624
21.6.2 Operation von Frühkarzinomen – 624
21.6.3 Präoperative Radiotherapie / Radiochemotherapie – 624
21.6.4 Postoperative Radiochemotherapie – 624
21.6.5 Intraoperative Radiotherapie – 625
21.6.6 Chemotherapie – 625

21.7 Nebenwirkungen – 625

21.8 Aktuelle Trends – 626

Literatur – 626

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_21, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Unter den Therapieoptionen bei Magenkarzinomen steht die Operation an erster Stelle. Bei Frühkarzinomen erfolgt eine endoskopische Mukosaresektion oder Submukosadissektion. Der operative Eingriff bei fortgeschrittenen Karzinomen umfasst die Gastrektomie, Lymphadenektomie und die Resektion des großen Netzes. Vier randomisierte Studien zeigten keinen Überlebensvorteil nach erweiterter Lymphknotendissektion. Magenkarzinome sind radio- und chemosensitiv. Eine präoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie kann bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen zu einer Verbesserung der Resektionsrate führen. Weitere Indikationen zur Bestrahlung sind nichtresezierbare Tumore, R1- und R2-Resektion oder, als palliative Bestrahlung, Schmerzen und Obstruktion. Das Zielvolumen bei der perkutanen Radiotherapie umfasst präoperativ den Magen bzw. postoperativ das Tumorbett einschließlich der Lymphknoten entlang des Truncus coeliacus. Bei proximalen Läsionen sollten 3–5 cm des distalen Ösophagus mit eingeschlossen werden. Gewöhnlich wird eine Gesamtdosis von 45–52 Gy mit Feldgrößenreduktion nach 45 Gy appliziert. Eine 2001 veröffentlichte randomisierte Studie von Macdonald et al. zeigte, dass nach kompletter Resektion bei High-risk-Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie (45 Gy Bestrahlung plus 5 Zyklen 5-FU bzw. Leukovorin) zu einem Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Operation führt. Die MAGIC-Studie zeigte 2006 zum ersten Mal einen Überlebensvorteil durch eine kombinierte präoperative und postoperative Chemotherapie. In palliativer Situation kann man bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Chemotherapie einsetzen.

21.1 Allgemeines

21.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz der Magenkarzinome hat in den vergangenen Jahrzehnten deutlich abgenommen. Die Zahl der Todesfälle sank in den USA von 1930 bis 1985 von etwa 28 auf 5 von 100 000 Frauen und von 38 auf 7 von 100 000 Männern. Geographische Unterschiede sind bei der Inzidenz auffällig. Das Magenkarzinom ist in Asien (Japan, Korea und China) weitaus häufiger als in Europa oder Amerika.

21.1.2 Risikofaktoren

Folgende Faktoren gelten als Risikofaktoren für die Erkrankung an einem Magenkarzinom:

- Zustand nach Operation bei benignen Läsionen (z. B. Ulzera),
- Alkohol- und Nikotinabusus,
- geräuchertes und stark gesalztes Essen,
- perniziöse Anämie und
- villöse Adenome.

Das Vorliegen von Helicobacter pylori ist mit einem 3–6fachen Risiko für ein Magenkarzinom assoziiert. Jedoch entwickelt nur ein kleiner Teil der infizierten Menschen ein Magenkarzinom. Die Infektion mit Helicobacter pylori erzeugt eine Entzündung der Magenschleimhaut, die rezidivierende Ulzerationen zur Folge haben kann. Therapie der Wahl einer Helicobacter-pylori-Gastritis ist die Eradikation mit oralen Antibiotika und Protonenpumpenhemmern.

Cave

Ob die Eradikation das Risiko einer Karzinomerkrankung reduziert, ist bisher nicht bewiesen worden.

21.1.3 Anatomische Lagebeziehungen

Der Magen hat Kontakt zu mehreren viszeralen Strukturen:

- Milz,
- linke Nebenniere,
- linke Niere,
- Ligamentum hepatoduodenale,
- Pankreas und
- Colon transversum.

Magenkarzinome wachsen infiltrativ in diese Strukturen. Die lymphatische Drainierung folgt dem Truncus coeliacus:

- Kompartiment I – Lymphknoten entlang der großen und kleinen Kurvatur;
- Kompartiment II – suprapankreatisch, splenisch und Lymphknoten entlang des Ligamentum hepatoduodenale zur Leberpforte;
- Kompartiment III – Lymphknoten entlang der großen Gefäße und des Mesenteriums (Abb. 21.1).

Eine peritoneale Kontamination ist ebenfalls möglich. Der venöse Abfluss des Magens erfolgt primär über das portale System zur Leber, daher werden bei Erstdiagnose bei etwa 30 % der Patienten Lebermetastasen festgestellt.

21.2 Pathologie

Von den Magentumoren sind 90–95 % Adenokarzinome.

Am zweithäufigsten werden Lymphome diagnostiziert, seltener sind Leiomyosarkome, Karzinoide und Plat-

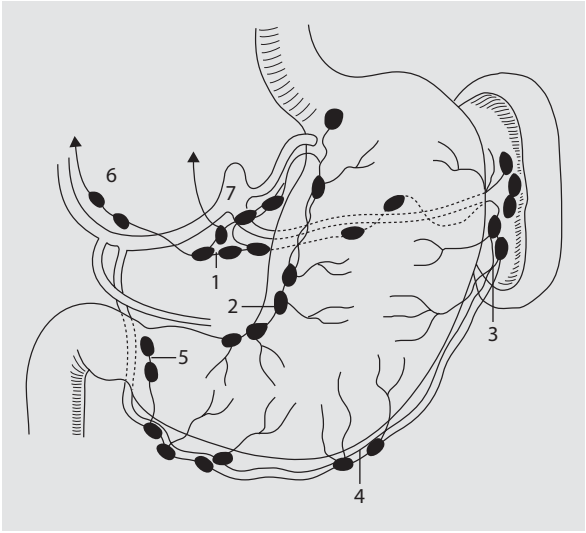


Abb. 21.1 Lymphgefäße und Lymphknoten des Magens

tenepithelkarzinome. Die Karzinome sind am häufigsten im Antrum lokalisiert, weniger häufig im Korpus oder in der Kardia. In den letzten Jahren wurde jedoch eine zunehmende Häufigkeit der proximal im Magen entstehenden Tumoren festgestellt. Karzinome der Kardia haben eine schlechtere Prognose (Fein et al. 1985). Nach Laurén werden die Tumoren histologisch in 2 Gruppen eingeteilt:

- intestinaler Typ:
  - klar abgrenzbar, kompakt gebaut;
  - entsteht vornehmlich aus präkanzerösen Läsionen;
  - häufiger bei Männern und älteren Patienten;
- diffuser Typ:
  - dissoziiert liegende Zellen, infiltrierendes Wachstum;
  - entsteht meistens nicht aus präkanzerösen Läsionen;
  - häufiger bei jungen Patienten;
  - schlechtere Prognose.

21.3 Staging

Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, dumpfe oder stechende Schmerzen im Oberbauch oder Teerstühle können Symptome eines Magenkarzinoms sein.

Die Diagnostik umfasst Endoskopie mit histologischer Sicherung (multiple Biopsien), Röntgen (MDP), CT-Abdomen und Ultraschall (inkl. Endosonographie, mit deren Hilfe sehr gut das präoperative T- und N-Stadium festgestellt werden kann). Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation.

21.3.1 TNM-Klassifikation

- T1a Infiltration von Lamina propria oder Muscularis mucosae
- T1b Infiltration von Submukosa
- T2 Infiltration von Muscularis propria
- T3 Infiltration von Subserosa
- T4a Perforation der Serosa
- T4b Infiltration von Nachbarstrukturen
- N1 1–2 regionäre Lymphknoten
- N2 3–6 regionäre Lymphknoten
- N3a 7–15 regionäre Lymphknoten
- N3b 16 oder mehr regionäre Lymphknoten
- M1 Andere Lymphknoten oder Fernmetastasen

21.3.2 Stadium (AJCC) (7th Edition)

- IA T1 N0
- IB T1 N1; T2 N0
- IIA T1 N2; T2 N1; T3 N0
- IIB T1 N3; T2 N2; T3 N1; T4a N0
- IIIA T2 N3; T3 N2; T4a N1
- IIIB T3 N3; T4a N2; T4b N0; T4b N1
- IIIC T4b N2; T4b N3; T4a N3
- IV M1 (jedes T, jedes N)

21.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Unter den Therapieoptionen bei Magenkarzinomen steht die Operation an erster Stelle. Bei Frühkarzinomen (Befall von Mukosa oder Submukosa) erfolgt eine endoskopische Mukosaresektion oder Submukosadissektion.

Der operative Eingriff bei fortgeschrittenen Tumoren umfasst

- die Gastrektomie,
- die Lymphadenektomie und
- die Resektion des großen Netzes.

Falls ein ausreichender Sicherheitsabstand möglich ist (mindestens 5 cm), ist eine subtotale Gastrektomie ausreichend, ansonsten erfolgt eine totale Gastrektomie. Die Resektion der Milz und des Pankreas erhöhen die Morbidität und Mortalität nach der Operation, ohne dass ein Überlebensvorteil gesichert werden konnte (Yu et al. 2006; Kitamura et al. 1999).

Cave
Die Resektion der Milz und des Pankreas sollte nur bei Infiltration durch den Tumor durchgeführt werden (Hartgrink et al. 2009).

Tab. 21.1 Vergleich von D1- und D2-Dissektion in 4 randomisierten Studien

Studie	Zeitraum	Patientenzahl (*n*)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Dent et al. 1988	1982-85		
D1		22	69
D2		21	67
Robertson et al. 1994	1987–91		
D1		25	45
D2		30	35
Cuschieri et al. 1999	1987–94		
D1		200	35
D2		200	33
Hartgrink et al. 2004	1989–93		
D1		380	45
D2		331	47

Bei einer D1-Dissektion werden die Lymphknoten des Kompartiments I, bei einer D2-Dissektion die Lymphknoten der Kompartimente I und II entfernt. Bei einem Magenfrühkarzinom hat eine ausgedehnte Lymphadenektomie (über Kompartiment I hinaus) keinen therapeutischen Wert. Bei fortgeschrittenen Karzinomen wurde die Ausdehnung der Lymphknotendissektion in der Literatur über viele Jahre diskutiert. Tab. 21.1 zeigt vier randomisierte Studien, die D1- und D2-Dissektion miteinander verglichen haben und keinen Überlebensvorteil nach erweiterter Dissektion nachweisen konnten. (Cuschieri et al. 1999; Dent et al. 1988; Hartgrink et al. 2004; Robertson et al. 1994). Ein Cochrane Review zeigte eine erhöhte Mortalität nach D2-Dissektion ohne einen Vorteil im Überleben (McCulloch et al. 2004).

Magenkarzinome sind radiosensitiv. Eine präoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie kann durch Tumorverkleinerung zu einer Verbesserung der Resektionsrate führen. Weitere Indikationen zur Bestrahlung sind:

- nichtresezierbare Tumore,
- R1- und R2-Resektion oder
- medizinisch inoperable Patienten.

Die Radiotherapie kann palliativ bei Schmerzen, Blutungen und obstruktiven Veränderungen eingesetzt werden (30–40 Gy). Eine 2001 veröffentlichte randomisierte Studie von Macdonald et al. zeigte, dass eine kombinierte Radiochemotherapie nach kompletter Resektion bei High-risk-Patienten zu einem Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Operation führt (Macdonald et al. 2001). Die intraoperative Radiotherapie wird bei R0- bzw. R1-Resektion in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung eingesetzt.

Magenkarzinome sind auch chemotherapiesensibel. Kombinationschemotherapien zeigten sich wirksamer als Einzelsubstanzen. Eingesetzte Kombinationen sind beispielsweise:

- 5-FU, Leukovorin;
- ELF – Etoposid, Leukovorin, 5-FU;
- PLF – Cisplatin, Leukovorin, 5-FU;
- ECF – Epirubicin, Cisplatin, 5-FU;
- DCF – Docetaxel, Cisplatin, 5-FU;
- FAMtx – Methotrexat, 5-FU, Leukovorin, Adriamycin;
- FLO - 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin;
- EOX – Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin;
- XELOX – Capecitabin, Oxaliplatin.

Eine alleinige präoperative oder postoperative Chemotherapie verbessert nicht die Überlebensraten. Die MAGIC-Studie zeigte jedoch zum ersten Mal einen Überlebensvorteil durch eine kombinierte präoperative und postoperative Chemotherapie (Cunningham et al. 2006). Eine palliative Chemotherapie sollte nur bei gutem Allgemeinzustand durchgeführt werden.

21.5 Bestrahlungstechnik

Die Herausforderung bei der Radiotherapie ist das große und komplexe Planungszielvolumen. Das Zielvolumen bei der Radiotherapie umfasst präoperativ den Magen bzw. postoperativ das Tumorbett einschließlich der Lymph-

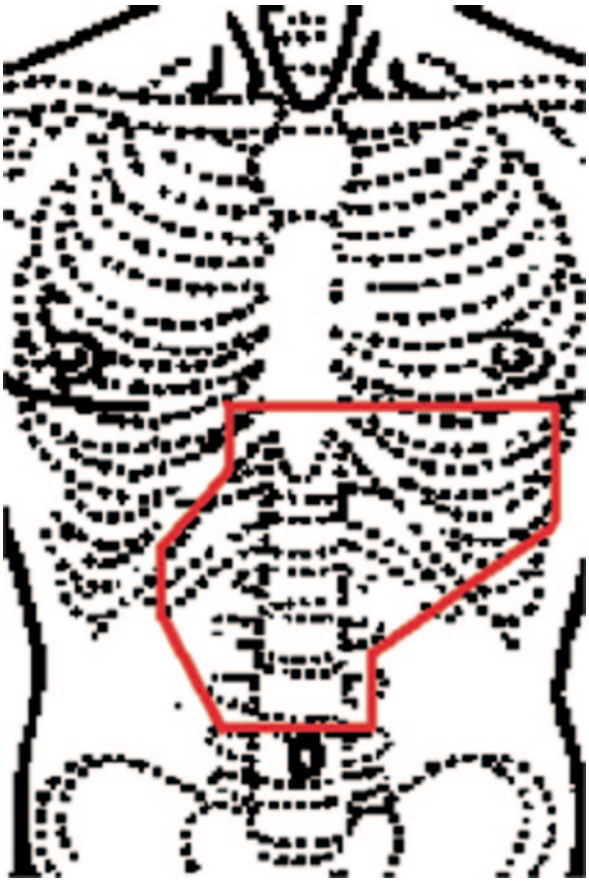


Abb. 21.2 Feldgrenzen in ap-Projektion

knotenkompartimente I und II, seltener das Kompartiment III (z. B. paraösophageale Lymphknoten bei proximalen Läsionen).

Bei proximalen Läsionen sollten 3–5 cm des distalen Ösophagus mit eingeschlossen werden, postoperativ muss die Anastomose an den distalen Ösophagus mit 2 cm Sicherheitsabstand in das Zielvolumen eingeschlossen werden. Durch den Fortschritt in der Bestrahlungsplanung ist der Einsatz alleiniger opponierender Gegenfelder obsolet geworden. Mit Hilfe der 3D-konformalen Radiotherapie gelingt durch Mehrfeldtechniken eine bessere Schonung der Risikoorgane Niere, Herz, Leber oder Rückenmark. Der Einsatz der IMRT führt zu einer weiteren Reduktion der medianen Dosisbelastung der Nieren (Lohr et al. 2003; Wieland et al. 2004). Die Grenzen des Zielvolumens (Abb. 21.2) befinden sich:

- kranial:
  - auf Höhe des linken Zwerchfells,
  - bei proximalen Läsionen jedoch höher gelegen, da 3–5 cm des Ösophagus mit eingeschlossen werden sollten und
  - postoperativ 2 cm kranial der Anastomose;
- kaudal:
  - auf Höhe L3;
  - bei proximalen Läsionen mit limitiertem Lymphknotenbefall auf Höhe L1 oder L2, weil die subpylorischen bzw. pankreatikoduodenalen Lymphknoten nicht eingeschlossen werden müssen;
- links:
  - unter Einschluss der Lymphknoten des Milzhilus;
  - bei wandüberschreitendem Wachstum Einschluss des Großteils des linken Zwerchfells;
  - bei Karzinomen des distalen Drittels Einschluss des Milzhilus nicht notwendig;
- rechts:
  - Einschluss der Leberpforte sowie der präoperativen Tumorausdehnung.

Bei den meisten Patienten ist ein Teil beider Nieren im Bestrahlungsfeld.

Cave
Mindestens drei Viertel einer Niere sollte jedoch auf jeden Fall ausgespart bleiben.

Bei proximalen Läsionen wird die Hälfte oder mehr der linken Niere mitbestrahlt, die rechte Niere sollte daher außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegen.

Bei distalen Läsionen sollte die linke Niere geschont werden. Die Toleranzdosen (TD) der benachbarten Risikoorgane dürfen auf keinen Fall überschritten werden.

21.5.1 TD 5/5

- Niere: 23 Gy
- Leber: 30 Gy
- Herz: 40 Gy
- Rückenmark: 50 Gy (10 cm bestrahlte Länge)

Bei der intraoperativen Radiotherapie werden Elektronentuben zur Feldeingrenzung verwandt. Zielvolumen ist das Kompartiment II mit Zentrierung auf den Truncus coeliacus (rechte Feldgrenze überschreitet das Ligamentum hepatoduodenale nicht, kaudale Grenze ist der obere Pankreasrand).

Gewöhnlich wird bei täglichen Einzeldosen von 1,8–2 Gy eine Gesamtdosis von 45–52 Gy mit Feldgrößenreduktion nach 45 Gy appliziert. Auf kleine Restbefunde kann nach sorgfältiger Bestrahlungsplanung eine Dosisaufsättigung bis zu einer Gesamtdosis von 55–60 Gy erfolgen. Bei einer adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie sollte eine Gesamtdosis von 45 Gy nicht überschritten werden.

21.6 Ergebnisse

21.6.1 Screening

In Japan wurde durch Screening-Untersuchungen die Rate von Frühkarzinomen von 4 % auf 35 % angehoben.

21.6.2 Operation von Frühkarzinomen

Nach Operation der Frühkarzinome liegt die 5-Jahres-Überlebensrate über 90 % (Wang et al. 2006).

Nach alleiniger Operation wurden in Abhängigkeit des T-Stadiums folgende Überlebensraten festgestellt (Herfarth et al. 1981; Bonenkamp et al. 1999):

- T1 75–77 %,
- T2 41–45 %,
- T3 14–22 % und
- T4 12 %.

Bei Re-Laparotomie werden bei 35–60 % der Patienten Rezidive festgestellt, bei Autopsie bis zu 80 % (Gunderson u. Sosin 1982; Landry et al. 1990).

21.6.3 Präoperative Radiotherapie/ Radiochemotherapie

Eine präoperative Radiotherapie führte in 3 randomisierten Studien aus Russland zu einer Verbesserung der 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten (Kosse 1990; Shchepotin et al. 1994; Talaev et al. 1990).

Die Studien besitzen methodische Unsicherheiten, ein Einsatz der präoperativen Radiotherapie, auch in Kombination mit Chemotherapie, ist in klinischen Studien jedoch möglich (v. a. bei fortgeschrittenen Läsionen). Eine präoperative Radiochemotherapie verbindet den nachgewiesenen Gewinn der Radiochemotherapie mit den Vorteilen des neoadjuvanten Ansatzes. Eine Phase-II-Studie zeigte eine R0-Resektionsrate von 77 % und eine pathologische Komplettremission in 26 % der Patienten (Ajani et al. 2006).

21.6.4 Postoperative Radiochemotherapie

Bei inkompletter Tumorresektion wird eine postoperative Radiochemotherapie empfohlen.

Eine EORTC-Studie (Bleiberg et al. 1989) zeigte, dass eine postoperative Radiochemotherapie nach palliativer Operation wirksamer ist als eine alleinige postoperative Radiotherapie. Eine randomisierte GTSG-Studie (Schein u. Novak 1982) hatte nach palliativer Operation ebenfalls ein verbessertes Überleben durch eine postoperative Radiochemotherapie festgestellt, verknüpft jedoch mit einer erhöhten Frühmorbidität und -mortalität. Bei symptomatischen inoperablen Tumoren können 50–75 % der Patienten von einer palliativen Radiotherapie profitieren (Gauss et al. 1982). Die mediane Dauer der Palliation liegt bei 4 bis 18 Monaten.

Tipp

Bei High-risk-Patienten (T3- oder T4-Tumor; nodalpositiv) ist die postoperativen Radiochemotherapie nach R0-Resektion sinnvoll, da 60 % dieser Patienten ein Lokalrezidiv entwickeln. Die Bestrahlung des lokoregionären Gebietes kann einen subklinischen Befall sterilisieren.

Moertel et al. zeigten bei High-risk-Patienten, dass die Kombination aus Operation und postoperativer Radiochemotherapie (5-FU) die 5-Jahres-Überlebensrate von 12 % nach alleiniger Operation auf 20 % steigert. Bei kleiner Patientenzahl war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (Moertel et al. 1969). Robinson und Cohen zeigten gegenüber einer historischen Kontrolle ebenfalls ein besseres Überleben nach postoperativer Radiochemotherapie (Robinson u. Cohen 1977).

Macdonald et al. veröffentlichten 2001 im New England Journal of Medicine die Ergebnisse einer randomisierten Studie, in der die alleinige Operation mit der Kombinationstherapie (Operation plus Radiochemotherapie) verglichen wurde (Macdonald et al. 2001). Einschlusskriterium war die R0-Resektion eines Adenokarzinoms des Magens. Mehr als zwei Drittel der Patienten hatten einen T3- oder T4-Tumor, 85 % waren nodalpositiv. Die meisten Patienten (54 %) hatten jedoch nur eine D0-Dissektion (Resektion des Primärtumors mit unvollständiger Lymphknotenausräumung des Kompartiments I) erhalten. In dem kombinierten Arm wurden eine Gesamtdosis von 45 Gy in 1,8-Gy-Einzeldosis sowie 5 Zyklen 5-FU plus Leukovorin (1. Zyklus 4 Wochen vor der Radiotherapie, 2. und 3. Zyklus während der Bestrahlung, 4. und 5. Zyklus monatlich nach der Bestrahlung) appliziert. Die Bestrahlung erfolgte nach 2D-Bestrahlungsplanung, typischerweise mit ap-pa Feldern. Aufgrund schwerer toxischer Begleiteffekte, v. a. hämatologische und gastrointestinale Ereignisse, mussten 17 % der Patienten des kombinierten Arms die Therapie abbrechen. Das mediane Überleben lag bei 36 Monaten im kombinierten Arm gegenüber 27 Monaten nach alleiniger Operation. Die 3-Jahres-Überlebensrate nach Operation und Radiochemotherapie betrug 50 % gegenüber 41 % nach alleiniger Operation. Die Macdonald-Studie etablierte die postoperative Radiochemotherapie bei High-risk-Patienten (T3- oder T4-Tumor;

nodalpositiv). 2012 bestätigten sich die Ergebnisse auch im längeren Follow-up (Smalley et al. 2012). In der Studie war eine D2-Resektion nur bei wenigen Patienten (10 %) durchgeführt worden. Daher stellte sich die Frage, ob die adjuvante Radiochemotherapie einen zusätzlichen Gewinn nach D2-Resektion hat. In einer Beobachtungsstudie aus Südkorea (990 Patienten) zeigten Patienten, die nach D2-Resektion eine Radiochemotherapie erhielten, eine bessere lokale Kontrolle und bessere Überlebensraten als Patienten mit alleiniger OP (Kim et al. 2005). Da diese Studie nicht randomisiert war, sollten Schlussfolgerungen jedoch mit Vorsicht gezogen werden.

Nach den positiven Ergebnissen der Macdonald-Studie wurden neue Studien etabliert, bei denen eine moderne Strahlentherapie (3D-konformale Bestrahlung oder IMRT) mit einer Intensivierung der Chemotherapie kombiniert wurde (Jansen et al. 2007, Boda-Heggemann et al. 2009). Langzeitergebnisse dieser Studien stehen noch aus.

21.6.5 Intraoperative Radiotherapie

Abe u. Takahashi zeigten in mehreren Arbeiten, dass die IORT in frühen Stadien (I und II) keinen Überlebensvorteil bringt.

In den höheren Stadien (III und IV) konnte jedoch ein Benefit festgestellt werden (Abe u. Takahashi 1981, 1982). Frommhold et al. wiesen einen Rückgang der Lokalrezidivrate nach IORT nach, jedoch ohne Einfluss auf die Überlebensrate (Frommhold et al. 1995). Ob die IORT in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie zu verstärkten Nebenwirkungen führt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Phase-II-Studie von Calvo et al. zeigte nach IORT und perkutaner Radiotherapie eine hohe Rate an Spätkomplikationen (13 % gastrointestinale Blutungen, 13 % Wirbelkörpersinterungen; Calvo et al. 1992). In einer retrospektiven Studie von Glehen et al. konnte keine erhöhte Nebenwirkungsrate festgestellt werden (Glehen et al. 2000).

21.6.6 Chemotherapie

Cunningham et al. veröffentlichten 2006 im New England Journal of Medicine die Ergebnisse der randomisierten MAGIC-Studie, in der die alleinige Operation mit der perioperativen Chemotherapie verglichen wurde (Cunningham et al. 2006). Einschlusskriterium war ein bioptisch gesichertes Adenokarzinom mit einem Tumorstadium II oder höher. In dem perioperativen Arm erhielten die Patienten drei präoperative und drei postoperative Zyklen Chemotherapie (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil). Die Patienten mit der perioperativen Chemotherapie hatten einen signifikanten Überlebensvorteil. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Operation und Chemotherapie betrug 36 % gegenüber 23 % nach alleiniger Operation. 42 % der eingeschlossenen Patienten hatten die komplette Therapie erhalten. 34 % der Patienten, die eine präoperative Chemotherapie und OP erhalten hatten, begannen nicht die postoperative Chemotherapie. Ein direkter Vergleich der MAGIC-Studie mit der Macdonald-Studie ist nicht möglich. Bei der MAGIC-Studie erfolgte der Einschluss bei Erstdiagnose, bei der Macdonald-Studie erst nach kompletter Tumorresektion. Die Studien unterscheiden sich ferner in der Ausdehnung der Chirurgie und den absoluten Überlebenszahlen. Der Vorteil der adjuvanten Chemotherapie wurde in weiteren randomisierten Studien auch nach D2-Resektion bestätigt, z. B. ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer) und CLASSIC (Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy) (Sakuramoto et al. 2007; Sasako et al. 2011; Bang et al. 2012). Die ARTIST-Studie verglich randomisiert die Radiochemotherapie mit der Chemotherapie (Lee et al. 2012). Ein Trend zu einem verbesserten krankheitsfreien Überleben nach Radiochemotherapie wurde beobachtet, der Unterschied war jedoch nur in der Subgruppe der Patienten mit positiven Lymphknoten signifikant. Zhu et al. zeigten hingegen in einer anderen randomisierten Studie ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben bei allen Patienten (Zhu et al. 2012). Eine weitere randomisierte Studie zeigte nach Radiochemotherapie ein besseres lokalrezidivfreies Überleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie (Kim et al. 2012).

Nach palliativen Chemotherapiekombinationen wie z. B. ELF oder FAMTx, wurden Ansprechraten von durchschnittlich 20–40 % beobachtet.

21.7 Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen einer Radiotherapie bei Magenkarzinom können Anorexie, Müdigkeit und Übelkeit sein.

Die Ursachen dieser Nebenwirkungen sind unklar, mögliche Faktoren sind eine reduzierte Magen- oder Darmmotilität oder Veränderungen an Chemorezeptoren (z. B. Serotoninrezeptoren). Ergänzende Ernährung und antiemetische Therapie sind häufig erforderlich. Die Kombination mit einer Chemotherapie kann zur Myelonsuppression führen. Späteffekte sind Dyspepsie, Gastritis und Ulzerationen. Bis 50 Gy ist das relative Risiko für Späteffekte sehr gering. Bei einer Gesamtdosis bis 60 Gy können jedoch bei 5–15 % der Patienten Späteffekte eintreten. Ulzerationen der Magenschleimhaut wurden auch bei der Applikation erhöhter Einzeldosen beobachtet. Fok et al. beobachteten bei der postoperativen Bestrah-

lung nach Ösophagusresektion mit erhöhter Einzeldosis (3,5 Gy) eine hohe Rate an peptischen Ulzerationen in der Schleimhaut des bestrahlten Magenhochzuges. Die Gabe von H2-Blockern als Schutz vor Ulzerationen nach Bestrahlung ist bisher ungeprüft. Einige Autoren empfehlen eine prophylaktische Gabe bei einer Gesamtdosis über 45 Gy.

Die chronische radiogene Nephropathie gehört zu den möglichen Spätnebenwirkungen, die sich bis zu 10 Jahre nach der Therapie manifestieren kann (Beauvois und Van Houtte 1997). Abnorme Laborwerte werden bereits bei einem medianen Follow-up von 2 Jahren beobachtet (Saikawa et al. 2008; Jansen et al. 2007; Welz et al. 2007).

21.8 Aktuelle Trends

Cave

Ein Problem in der Therapie der Magenkarzinome ist die hohe Lokalrezidivrate.

Es ist unklar, ob die perioperative Chemotherapie alleine oder die Radiochemotherapie der beste perioperative Ansatz für das lokal fortgeschrittene Magenkarzinom ist. Es laufen aktuell Studien mit und ohne Radiotherapie. Die CALGB-80101-Studie überprüft die Rolle der adjuvanten Radiochemotherapie, die MAGIC-B-Studie die Rolle von Bevacizumab zusätzlich zur perioperativen Chemotherapie, die CRITICS-Studie die Rolle der adjuvanten Radiochemotherapie in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie.

In der Zukunft empfiehlt sich die Überprüfung der Kombination von perioperativer Chemotherapie und adjuvanter Radiochemotherapie, um die lokale Kontrolle und das Überleben zu verbessern, da beide Ansätze für sich alleine keine optimalen Ergebnisse erreicht haben.

Literatur

Abe M, Takahashi M (1981) Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:863–868

Abe M, Takahashi M (1982) Klinische Erfahrungen mit der intraoperativen Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen Karzinomen. Strahlentherapie 158:585–593

Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. (2006) Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol 24:3953–3958

Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY et al. (2012) Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 379:315–321

Beauvois S, Van Houtte P (1997) Late effects of radiations on the kidney. Cancer Radiother 1:760–63

Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O et al. (1989) Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer: A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. Eur J Surg Oncol 15:535–543

Boda-Heggemann J, Hofheinz RD, Weiss C et al. (2009) Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:1187–1195

Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I et al. (1992) Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: Updated report of a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:729–736

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 357:11–20

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. (1999) Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Br J Cancer 79:1522–1530

Dent DM, Madden MV, PriceSK (1988) Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg 75:110–112

Fein R, Kelsen DP, Geller N et al. (1985) Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: Prognostic factors and results of therapy. Cancer 56:2512–2518

Fok M, Scham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J (1993) Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. Surgery 113:138–147

Frommhold H, Nilles A, Bruggmoser G, Rogaczewski B (1995) Radiotherapie des Magenkarzinoms. Chir Gastroenterol 11:133–136

Gauss G, Reisner K, Haase W (1982) Die Strahlentherapie des inoperablen Magenkarzinoms. Strahlentherapie 158:524–530

Glehen O, Beaujard AC, Romestaing P et al. (2000) Intraoperative radiotherapy and external beam radiotherapy in gastric adenocarcinoma with R0-R1 surgical resection Eur J Surg Oncol 26 (Suppl A):S10–12

Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ (2009) Gastric cancer. Lancet 374:477–490

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al. (2004) Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J Clin Oncol 22:2069–2077

Herfarth C, Merkle P, Schlag P (1981) Das Magenkarzinom. Chirurg 52:193–200

Jansen EP, Boot H, Saunders MP et al. (2007) A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:1424–1428

Jansen EP, Saunders MP, Boot H et al. (2007) Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:781–785

Kim S, Lim DH, Lee J et al. (2005) An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1279–1285

Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, Choi IJ, Kim YJ, Kim DY (2012) Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. Int Radiat Oncol Biol Phys 84:585–592

Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D et al. (1999) No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. Br J Surg 86:119–122

Kosse VA (1990) Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. Vopr Onkol 36:1349–1353

Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J (1990) Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1357–1362

Lee J, Lim do H, Kim S, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH et al. (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol 30:268–273

Lohr F, Dobler B, Mai S et al. (2003) Optimization of dose distributions for adjuvant locoregional radiotherapy of gastric cancer by IMRT. Strahlenther Onkol 203:557–563

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction N Engl J Med 345:725–730

McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J (2004) Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database Syst Rev 4:CD001964

Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA (1969) Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 2:865–867

Robertson CS, Chung SC, Woods SD et al. (1994) A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. Ann Surg 220:176–182

Robinson E, Cohen Y (1977) The combination of surgery, radiotherapy, and chemotherapy in the treatment of gastric cancer. Recent Results Cancer Res 62:177–180

Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K et al. (2008) Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:173–179

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T; Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H et al. (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 357: 1810–1820

Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T; Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y (2011) Five-year outcomes of randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol 29:4387–4393

Schein PS, Novak J (1982) A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Cancer 49:1771

Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V et al. (1994) Intensive properative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. Surg Oncol 3:37–44

Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA; Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM et al. (2012) Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. J Clin Oncol 30: 2327–2333

Talaev MI, Starinskii VV, Kovalev BN et al. (1990) Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. Vopr Onkol 36:1485–1488

Wang YP, Bennett C, Pan T (2006) Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 1:CD004276

Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C et al. (2007) Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:1429–1435

Wieland P, Dobler B, Mai S et al. (2004) IMRT for postoperative treatment of gastric cancer: Covering large target volumes in the upper abdomen: a comparison of a Stepp-and-shoot and an arc therapy approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:1236–1244

Yu W, Choi GS, Chung HY (2006) Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. Br J Surg 93:559–563

Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ; Ji FZ, Zhou XL, Han JH; Wang CS et al. (2012) A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. Radiother Oncol 104: 361–366

Pankreaskarzinom

M. Treiber, M. J. Eble, R. Krempien

22.1 Allgemeines – 630
22.1.1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms – 630

22.2 Pathologie – 630
22.2.1 Klassifikation der Pankreaskarzinome – 630
22.2.2 Lokalisation der Pankreaskarzinome – 630
22.2.3 Klassifikation maligner endokriner Pankreastumoren (sehr selten) – 631
22.2.4 Klassifikation periampullärer Karzinome (sehr selten) – 631

22.3 Staging – 631
22.3.1 Staging des Pankreaskarzinoms – 631

22.4 Therapie des lokal begrenzten, resektablen Pankreaskarzinoms – 631
22.4.1 Operation – 631
22.4.2 Radiotherapie – 632
22.4.3 Radiochemotherapie – 633

22.5 Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms – 635

22.6 Metastasiertes Pankreaskarzinom – 636

22.7 Nebenwirkungen – 636

22.8 Nachsorge – 636

22.9 Fazit – 637

22.10 Aktuelle Trends – 637

Literatur – 637

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_22, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Das Pankreaskarzinom ist in den westlichen Industrienationen bei einer Inzidenz von 5–10 pro 100 000 Einwohner die vierthäufigste Krebstodesursache, mit steigender Tendenz. Männer erkranken häufiger als Frauen (im Verhältnis 2:1). Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt in der 6. und 7. Lebensdekade, es können aber auch junge Menschen unter 30 Jahren erkranken. Das exokrine Karzinom des Pankreas ist einer der aggressivsten humanen Tumore. Aufgrund erst spät auftretender, nichtspezifischer Symptome und schnellen metastasierenden Wachstums ist die Prognose des Pankreaskarzinoms schlecht: Weniger als 20 % der Betroffenen überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung und die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten liegt unter 5 %.

22.1 Allgemeines

Es gibt kein typisches Frühsymptom des Pankreaskarzinoms.

Etwa 85 % der Patienten mit einem Pankreaskarzinom befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

Die Patienten klagen über

- unbestimmte Schmerzen im Oberbauch (häufig mit Ausstrahlung in den Rücken),
- dyspeptische Beschwerden,
- Inappetenz,
- Gewichtsabnahme und
- Leistungsknick.
- Bei einem Drittel der Fälle kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Ikterus.

Insbesondere bei den periampullären Tumoren kann der schmerzlose Verschlussikterus durch Kompression des Gallenganges zu finden sein, gelegentlich mit palpabler Gallenblase (Courvoisier-Zeichen).

Die einzige kurative Therapieoption ist die chirurgische Resektion, die aber nur für 10–20 % der Patienten in Frage kommt. Nach Operation erleiden 50–80 % der Patienten ein lokoregionäres Rezidiv, 35 % eine peritoneale Aussaat und 50–80 % Lebermetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate kurativ resezierter Patienten liegt bei etwa 20 %. Für Patienten mit einem nichtresezierbaren Pankreaskarzinom stehen palliative Maßnahmen im Vordergrund, nur 10 % dieser Patienten überleben länger als 2 Jahre.

22.1.1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms

- Chronische Pankreatitis (z. B. äthyltoxisch)
- Chronischer Zigarettenkonsum
- Hoher Anteil an Fett und Fleisch in der Nahrung
- Belastung am Arbeitsplatz mit β-Naphthylamin, Benzidin und Benzinderivaten
- Zustand nach partieller Gastrektomie
- Zustand nach Cholezystektomie
- Diabetes mellitus

Molekulargenetisch sind beim Pankreaskarzinom sowohl die Aktivierung des Onkogens K-ras als auch die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene p53, p16 und DPC4 (»deleted in pancreatic cancer«, Chromosom 18q) beschrieben.

Eine hereditäre Form des Pankreaskarzinoms wurde in einer Sammlung von Familien mit gehäuftem Auftreten der Erkrankung beschrieben. Beim sehr seltenen familiären multiplen Melanom (FAMMM – »familial atypical multiple mole melanoma«), bei dem Tumorsuppressorgenmutationen beschrieben wurden, tritt das Pankreaskarzinom ebenfalls gehäuft auf.

22.2 Pathologie

Das Pankreaskarzinom ist ein epithelialer Tumor.

Das Karzinom ist am häufigsten im Pankreaskopf lokalisiert, seltener im Korpus- oder Schwanzbereich. Die Ausbreitung des Pankreaskopfkarzinoms erfolgt per continuitatem in das Duodenum und in die Papilla vateri, wodurch es zur Stenosierung des Ductus choledochus kommt. Die Folge ist ein Stauungsikterus. Die Metastasierung erfolgt frühzeitig lymphogen in die regionalen Lymphknoten und in das Peritoneum sowie hämatogen in Lunge und Leber

22.2.1 Klassifikation der Pankreaskarzinome

- Exokrine Pankreaskarzinome (>90 %)
- Adenokarzinome mit duktalem Ursprung (82 %)
- Adenokarzinome mit Ursprung von den Azinuszellen (13 %)
- Anaplastische Adenokarzinome (5 %)

22.2.2 Lokalisation der Pankreaskarzinome

- Pankreaskopf: 75 %
- Pankreaskorpus: 20 %
- Pankreasschwanz: 5 %

Tab. 22.1 Primärtumor (T)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas; 2 cm
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas; >2 cm
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

Tab. 22.2 Regionäre Lymphknoten (N)

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen

22.2.3 Klassifikation maligner endokriner Pankreastumoren (sehr selten)

- Azinuszellkarzinome (Glukagonome, Insulinome, Gastrinome, Vipome)
- Maligne Tumoren des diffusen endokrinen Systems (maligne Karzinoide)
- Schlecht differenzierte endokrine Karzinome

22.2.4 Klassifikation periampullärer Karzinome (sehr selten)

- Papillenkarzinom
- Karzinome des distalen Ductus choledochus und des distalen Ductus pancreaticus
- Papillennahes Duodenalkarzinom

Sowohl das endokrine als auch das periampulläre Pankreaskarzinom haben eine günstigere Prognose. Bedingt durch die anatomische Lage treten beim periampullären Karzinom bereits in frühen Tumorstadien Symptome (z. B. Ikterus) auf, die zur Diagnose führen.

22.3 Staging

Pankreaskarzinome werden nach dem TNM-System der UICC bzw. AJCC eingeteilt, dessen aktueller Stand (7. Auflage 2010) im Folgenden dargestellt ist.(Tab. 22.1, Tab. 22.2, Tab. 22.3)

22.3.1 Staging des Pankreaskarzinoms

Die sinnvollen vorbereitenden Untersuchungen im Rahmen des Stagings sind:

- Anamnese und körperliche Untersuchung: Ikterus und abdominelle Schmerzen, eventuell mit Ausstrahlung in den Rücken finden sich im Verlauf der Erkrankung bei etwa 90 % der Patienten. Gewichtsverlust ist ein weiteres typisches, aber unspezifisches Krankheitssymptom. Bei fortgeschrittener Tumormanifestation können ein palpabler Pankreastumor, tastbare Lebermetastasen, Aszites oder das Courvoisier-Zeichen (tastbare, prall gefüllte Gallenblase bei schmerzlosem Ikterus) zu finden sein.
- Bildgebende Verfahren:
  - Sonographie,
  - Endosonographie,
  - Computertomographie,
  - Magnetresonanztomographie,
  - endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP),
  - Angiographie und
  - Thoraxröntgenbild.
- Histologische Sicherung:
  - Feinnadelbiopsie und
  - diagnostische Laparoskopie.
- Laborparameter:
  - Erhöhung der Cholestaseparameter (bei bis zu 80 % der Patienten),
  - Erhöhung der Pankreasenzyme (nur bei 10–20 % der Patienten),
  - Tumormarker:
  - CA 19–9 (*Cave*: auch bei Pankreatitis erhöht!) und
  - CEA.

22.4 Therapie des lokal begrenzten, resektablen Pankreaskarzinoms

22.4.1 Operation

Das klassische Resektionsverfahren ist die partielle Pankreatoduodenektomie nach Whipple (erstmals durchgeführt 1935) mit Resektion der regionären Lymphknoten.

Die totale Pankreatektomie bietet keine Überlebensvorteile und führt zu erhöhten postoperativen Komplikationen. Die Klinikletalität nach Whipple-Operation ist an erfahrenen operativen Zentren in den letzten Jahren auf etwa 5 % gesunken. Die Operation sollte daher an entspre-

Tab. 22.3 Klinische Stadien

0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T1–3	N1	M0
III	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

chenden Kliniken nach umfassender präoperativer Diagnostik durchgeführt werden. Wenn eine R0-Resektion möglich ist, kann eine deutliche Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls und der Überlebenszeit erreicht werden (Ozawa et al. 2001).

Palliative Operationen sind sinnvoll bei Verschlussikterus (biliodigestive Anastomose) oder Duodenalobstruktion (Gastroenterostomie). Es besteht die Möglichkeit, endoskopisch nach Sphinkerotomie Drainagen einzulegen oder perkutan eine transhepatische Choledochusdrainage (PTCD) anzulegen.

Bei starker Schmerzsymptomatik kann auch eine Plexus-coeliacus-Blockade mit Alkohol (intraoperativ oder CT-gesteuert) erwogen werden.

Die Anwendung multimodaler Therapiekonzepte – onkologische Resektion, neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie – beruhen auf der Erkenntnis der Disseminationswege des Pankreaskarzinoms. Frühzeitig sind nicht nur die lokalen Lymphknotenregionen, sondern auch paraaortale und andere Distanzlymphknoten sowie die Lymphgefäße infiltriert. Zusätzlich breitet sich das Pankreaskarzinom in charakteristischer Weise entlang der extrapankreatischen Nerven aus und bezieht den Nervenplexus in ca. 40 % der Fälle ein. Immunhistologische und PCR-Techniken konnten in Leber und Knochenmark Tumorzellen als Zeichen einer frühzeitigen systemischen Dissemination in 30-70 % der untersuchten Patienten nachweisen. Diese frühzeitige lymphogene und hämatogene Dissemination des Pankreaskarzinoms zusammen mit dem ausgedehnten perineuralen Infiltrationsmuster erklärt die hohe Lokal- und Fernmetastasierungsrate auch nach einer R0-Resektion.

22.4.2 Radiotherapie

Bestrahlungstechnik

Das Zielgebiet, d. h. Primärtumor bzw. Tumorlager, sowie die regionalen Lymphabflusswege unter Einschluss des Truncus coeliacus und des Abgangs der A. mesenterica superior liegt in der Umgebung strahlenempfindlicher Organe wie Dünndarm, Magen, Leber, Nieren und Rückenmark.

Um dennoch eine effektive, jedoch für die Umgebung schonende Dosis einstrahlen zu können, sollten konformale Bestrahlungstechniken auf der Basis moderner, optimierter Planungstechniken zum Einsatz kommen. Die perkutane Bestrahlung sollte mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt werden, bei der konventionellen 3D-Planung sollten Photonen einer Energie von über 10 MV zur Verfügung stehen. Grundlage ist eine computergestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung. Magen und Darm sollten oral kontrastiert sein. Empfohlen wird eine Mehrfeldertechnik (mindestens 3–4 Felder) und eine Kollimation mit Individualabsorbern oder Multi-leaf-Kollimator.

Eine weitere Optimierung der Radiotherapie kann durch die Verwendung der IMRT (Intensitätsmodulierte Radiotherapie) oder der IGRT (image guided radiotherapy) erwartet werden. Diese Techniken ermöglichen es den Tumor präziser zu bestrahlen. Gleichzeitig kann das umliegende Normalgewebe besser geschont werden. (Abb. 22.1)

Zielvolumen

Bei der Zielvolumendefinition nach Tumorresektion sind (präoperative) Tumorausdehnung und operativ gesetzte Clips zu berücksichtigen.

Das adjuvante Zielvolumen umfasst das Tumorbett (Clipmarkierung) einschließlich der regionären Lymphknotenstationen.

Bei primärer Radiotherapie eines nichtresektablen Tumors umfasst das Zielvolumen die gesamte Tumorregion (plus 3–5 cm lateral) sowie alle regionären Lymphknotenstationen. Bei Tumoren im Pankreaskopfbereich bedeutet dies den Einschluss des duodenalen C-Bogens und folgender Lymphknotenstationen:

- Truncus coeliacus,
- pankreatikoduodenal,
- Leberpforte sowie
- infra- und suprapankreatisch.

Bei Pankreasschwanzbefall auch den Milzhilus.

Durch Anwendung der IMRT-Technik lässt sich eine deutliche Reduktion der Dosis an den Risikoorganen erreichen, so dass die Effektivität der Radiotherapie gesteigert werden kann bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungsrate.

Dosierung

Durch die Verwendung moderner Radiotherapietechniken können Leber, Nieren und Rückenmark größtenteils geschont werden. Trotz aller Bemühungen verbleiben je-

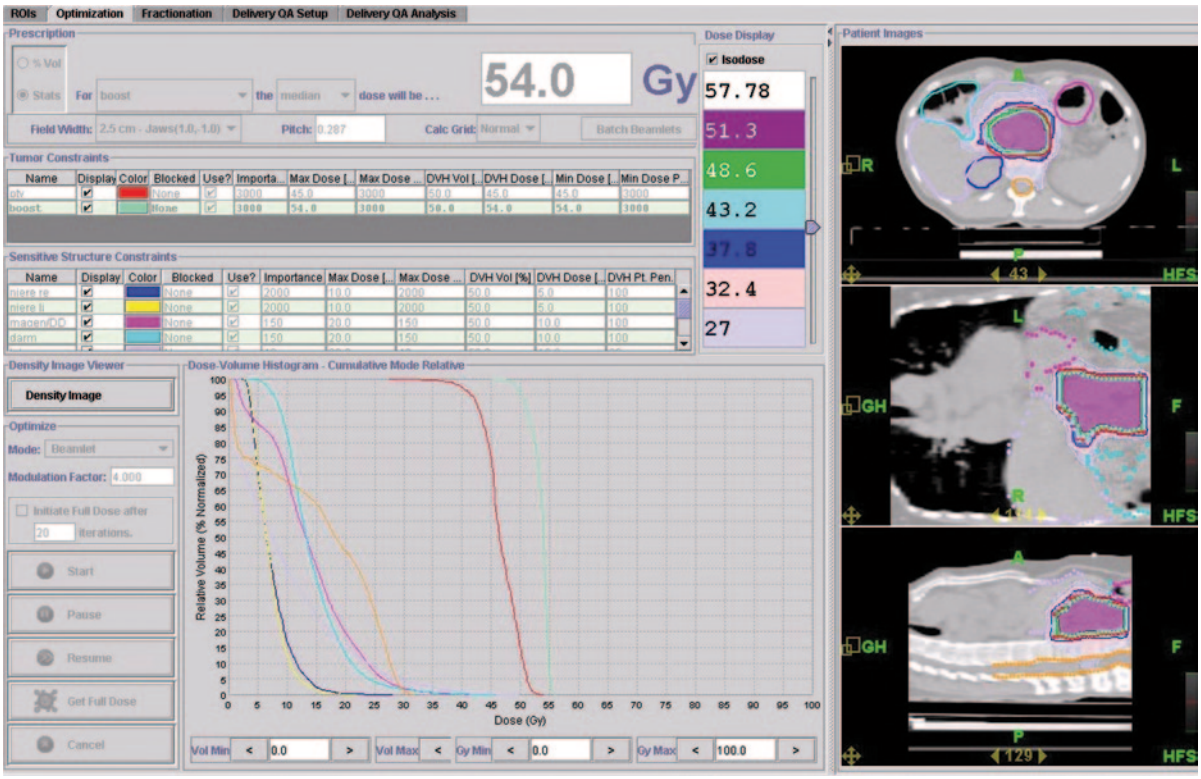


Abb. 22.1 Bestrahlungsplan Pankreaskarzinom (IMRT)

doch oft Magen- und Dünndarmanteile im Planungszielvolumen, wodurch die Dosis limitiert wird.

Im Rahmen der adjuvanten Situation sollte die Gesamtdosis im Bereich der Tumorregion und der regionären Lymphknotenstationen 45-50 Gy betragen, im ehemaligen Tumorbett sollte eine Dosiserhöhung bei verkleinertem Bestrahlungsvolumen (Boost) auf 54 Gy erfolgen. Bei inoperablen Pankreaskarzinomen sollte eine Boostdosis von 55–60 Gy im Tumorbereich angestrebt werden.

Die tägliche Einzeldosis sollte, insbesondere in der Kombination mit Chemotherapie, 1,8 Gy nicht überschreiten.

Intraoperative Radiotherapie

Die bereits 1980 in Japan von Abe in größeren Serien eingesetzte intraoperative Radiotherapie (IORT) zeigte erste Hinweise auf eine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine intraoperative Bestrahlung mittels Elektronen (Abe et al. 1987).

Bei inoperablen Tumoren kann durch die einzeitige Dosisapplikation häufig ein rascher Rückgang der Schmerzsymptomatik erzielt werden. Eine hochdosierte alleinige IORT (25 Gy) auf das Tumorbett und die unmittelbaren Lymphknotenstationen ergab keinen Vorteil und ist mit einem hohen Nebenwirkungsrisiko behaftet (Duodenalblutung bzw. -perforation, Gefäßarrosion). Im Gegensatz dazu zeigt eine moderate Dosisapplikation von 12–15 Gy keine Erhöhung der Akut- bzw. Spättoxizität. Die Kombination aus IORT und adjuvanter Radiochemotherapie konnte die Lokalrezidivrate um bis zu 50 % senken (Crane et al 2003), ohne dass dieser Vorteil bisher im Überleben der Patienten sichtbar wird.

Diese hohe lokale Wirksamkeit wurde vielfach in Studien bestätigt (Valentini et al 2009) und da die effektive lokale Kontrolle die Grundvoraussetzung für den kurativen Ansatz in der Behandlung von Pankreaskarzinomen ist, ist die deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate durch die IORT für die Zukunft im multimodalen Therapiesetting sehr vielversprechend.

22.4.3 Radiochemotherapie

Die Grundlage für die Indikationsstellung zur kombinierten Radio- und Chemotherapie liefern die Daten der initialen Duke- bzw. Mayo-Studie, die einen Vorteil für die Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie bei nichtresektablen Pankreaskarzinomen zeigten (GITSG 1979; Moertel et al. 1981).

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Im Jahre 2000 konnte in 2 Studien gezeigt werden, dass nach präoperativer Radiochemotherapie (GD 50,4 plus 5,4 Gy Boost) mit 5-FU und Mitomycin bzw. Cisplatin und Gemcitabin bei 37 % der Patienten eine R0-Resektion möglich wurde (Kastl et al. 2000).

Ziele der neoadjuvanten Therapie:

- Die Möglichkeiten des Downstaging und damit die Erhöhung der R0-Resektionsraten
- Keine Verzögerung der adjuvanten Therapie durch postoperative Regeneration bzw. Komplikationen. 25 % der primär operierten Patienten erhalten aufgrund von postoperativen Komplikationen die adjuvante Therapie nicht oder deutlich verspätet (Chandler et al 2003)
- Die neoadjuvante Behandlung kann die peritoneale Disseminierung und Implantierung von Tumorzellen während der Operation einschränken
- Die Radiochemotherapie ist effektiver an gut sauerstoffgesättigten Zellen, die nicht durch operative Maßnahmen devaskularisiert wurden.

Das mediane Überleben nach neoadjuvanter Therapie beträgt im Allgemeinen zwischen 16 und 21 Monaten, was mit dem Ergebnis nach adjuvanter Therapie vergleichbar ist (Beger et al 2003). In den bisher publizierten Studien wurde im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie Strahlendosen zwischen 30 und 54 Gy, in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien (5-FU, Mitomycin, Cisplatin, Gemcitabine) verwendet. In einer Applikationszeit von 5–8 Wochen kam es bei 20–50 % der Patienten zu erheblichen Nebenwirkungen. Brechreiz, Erbrechen, Dehydration erzwangen bei 25–50 % eine stationäre Behandlung der Therapienebenwirkungen (Beger et al 2003). Patienten die im Restaging ein Downstaging zeigten bringt die onkologische Resektion signifikante Überlebensvorteile (Turrini et al 2010).

Adjuvante Radiochemotherapie

Bereits 1991 veröffentlichten Whittington et al. eine (nichtrandomisierte) Studie, die eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und auch des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Radiochemotherapie zeigen konnte.

Mit einer postoperativen Radiotherapie mit 45–48,6 Gy und kontinuierlicher Infusion von 5-FU konnte ein Zweijahresüberleben von 43 % erreicht werden.

Die einzige randomisierte Studie wurde von Kalser u. Ellenberg 1985 publiziert. Es wurden 2 Gruppen gebildet, ein Arm mit alleiniger Operation vs. ein Arm mit Operation plus Radiotherapie plus Chemotherapie. Die Radiotherapie erfolgte mit 2*20 Gy im Split course (dazwischen 2 Wochen Pause), als Chemotherapie wurde 5-FU während der ersten Woche der Radiotherapie und während zweier Jahre danach appliziert. Es fand sich ein Zweijahresüberleben von 18 % vs. 43 % (medianes Überleben 11 bzw. 21 Monate), sodass die Studie aufgrund des unterschiedlichen Überlebens vorzeitig abgebrochen wurde. Kritisch ist zu sehen, dass nur 80 % der in die Radiochemotherapiegruppe randomisierten Patienten auch protokollgemäß behandelt wurden. Auf der anderen Seite ergab sich aber auch in der angeschlossenen Beobachtungsstudie in der Gruppe mit Radiochemotherapie eine 2-Jahres-Überlebensrate von 46 %.

Im Gegensatz zu den o. g. Studien fand die ESPAC-1-Studie keinen Überlebensvorteil durch adjuvante Radiochemotherapie, potentiell aber für die alleinige Chemotherapie (Neoptolemos et al. 2001). Problematisch in dieser Studie ist, dass zusätzlich verschiedene Therapien verabreicht wurden. Zum Teil wurde zusätzliche Chemotherapie appliziert bzw. wurde ein Teil der Patienten im Chemotherapiearm zusätzlich bestrahlt.

Der 1999 von Klinkenbijl et al. veröffentlichten EORTC-Studie wurde bei Pankreaskopfkarzinomen im Stadium T1 bzw. T2 und periampullären Tumoren T1–3 eine Randomisierung zwischen alleiniger Operation und Operation mit postoperativer Radiochemotherapie zugrunde gelegt. Der Behandlungsbeginn erfolgte 8 Wochen nach Operation. Die Radiotherapie wurde entsprechend der GTISG-Studie durchgeführt (2*20 Gy Split course). Als Chemotherapie wurde eine 5-FU-Dauerinfusion über 5 Tage während des ersten Zyklus der Radiotherapie eingesetzt, je nach Toxizität am Tag null, 3 oder 5 des zweiten Radiotherapiezyklus. Es erfolgte im Gegensatz zur GITSG-Studie keine Erhaltungschemotherapie. Die Ergebnisse stellten sich wie folgt dar: nichtsignifikanter Unterschied im Zweijahresüberleben (41 % Operation, 51 % Operation plus Radiochemotherapie), auch im medianen Überleben (19 % Operation vs. 24,5 % Radiochemotherapie), bezüglich des 5-Jahres-Überlebens (20–30 %) oder der lokalen Kontrolle (35 %) keine wesentlichen Unterschiede. Bei Betrachtung der Studie scheint eine recht positive Selektion erfolgt zu sein, zusätzlich ist die applizierte Dosis sehr gering. Bei 20 % der Patienten, die in die Gruppe Operation plus Radiochemotherapie randomisiert wurden, erfolgte keine adjuvante Therapie aufgrund perioperativer Komplikationen.

Die kombinierte primäre Radiochemotherapie mit Gemcitabin hat eine höhere Nebenwirkungsrate als die Radiochemotherapie mit 5-FU und zunächst konnte – bei allerdings niedriger Radiotherapiedosis von 30 Gy – kein Vorteil für diese Kombination nachgewiesen werden (Crane et al. 2002). In der aktuellen Phase-II-Studie mit dem Studiendesign Gemcitabine versus Gemcitabine/Radiotherapie (Van Laethem 2010) mit höherer Strahlenthe-

Tab. 22.4 Ergebnisse der postoperativen Radiochemotherapie

Studie	Therapie	LR (%)	Med. ÜZ (Monate)	2-JÜR (%)
Whittington et al.	OP	85	15	35
1991	OP plus RT	47	15	30
	OP plus RChT (5-FU)	25	16	43
Kalser u. Ellenberg	OP	33	11	18
(GITSG) 1985	OP plus RChT (5-FU)	47	20	43
Klinkenbijl et al.	OP	35	19	41
(EORTC) 1999	OP plus RChT	35	24,5	51
Picozzi 2003	OP plus RChT + Interferon-α	-	36	64
Van Laethem (GERCOR) 2010	OP plus RChT + Interferon-α	11	24	50

LR Lokalrezidiv. Med. ÜZ mediane Überlebenszeit. 2-JÜR Zweijahresüberlebenszeit. OP Operation. RT Radiotherapie. RChT Radiochemotherapie.

rapiedosis (50,4 Gy) fand sich eine sehr gut tolerierbare Therapie, die Lokalrezidivrate war im Radiochemotherapiearm deutlich gesenkt (42 % versus 11 %), aber auch in dieser Studie konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden (Medianes Überleben 24 Monate in beiden Therapiearmen).

Weiterhin wird auf Grund der bisherigen Datenlage in den USA angesichts der positiven GITSG-Daten die adjuvante Therapie empfohlen. In Europa ist man aufgrund der weniger positiven Daten der EORTC-Studie eher zurückhaltend Tab. 22.4).

Große Hoffnungen werden in die Erweiterung der Radiochemotherapie gesetzt. Der Virginia Mason Trial (Phase-II-Studie) kombinierte zusätzlich zur Radiotherapie Cisplatin, 5-FU und Interferon-α. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten wurde ein Gesamtüberleben von 64 % nach 2 Jahren erreicht (Picozzi et al 2003). Diese ermutigenden Ergebnisse führten zu einer weiteren intensiven Untersuchung der Radiochemoimmuntherapie. Die CapRI-Studie (Knaebel et al 2005) randomisierte eine Radiochemoimmuntherapie mit einer alleinigen 5-FU-Therapie, die ersten Ergebnisse sind sehr vielversprechend, aber es sollte nicht verschwiegen werden, dass diese Therapieansätze mit einer relativ hohen Toxizität verbunden sind und daher nicht jedem Patienten zugemutet werden können.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft von 2006, kann den Patienten nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms bei gutem Allgemeinzustand eine adjuvante Therapie angeboten werden. Bei der Durchführung einer Radiochemotherapie wird weiterhin empfohlen diese Patienten in Studien einzuschließen.

22.5 Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms

Beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom gilt die definitive, primäre Radiochemotherapie derzeit als wirksamste Therapiemaßnahme. Die Gesamtreferenzdosis sollte im Bereich der Tumorregion und der regionären Lymphknotenstationen 50,4 Gy betragen, im Bereich des Primärtumors und makroskopischer Lymphknotenmetastasen kann eine Dosiserhöhung auf 60 Gy erfolgen. Die Radiochemotherapie kann als Dauerinfusion mit 5-FU (1. und 5. Behandlungswoche) oder z. B. mit Gemcitabin 1-mal wöchentlich erfolgen. Die größeren Studien mit dieser Fragestellung erreichen unterschiedliche Ergebnisse, es scheint sich jedoch eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und auch des Gesamtüberlebens in der Kombination mit Gemcitabin abzuzeichnen. Insgesamt beträgt das mediane Überleben in den Radiochemotherapiestudien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom 10,7 Monate, die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10 %. Bei alleiniger Behandlung mit Chemotherapie stehen diesen Ergebnissen ein medianes Überleben von lediglich 7,2 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 0–5 % gegenüber (Wilkowski et al. 2003).

Bisher konnte in diesem fortgeschritten Tumorstadium durch die Hinzunahme weiterer Substanzgruppen zur Radiochemotherapie eine Verbesserung der Ergebnisse nicht sicher nachgewiesen werden. Die Kombination mit monoklonalen Antikörpern aus der Gruppe der Immunglobuline wie Bevacizumab oder die ersten Ergebnisse der PARC-Studie (Cetuximab) scheinen keine Ver-

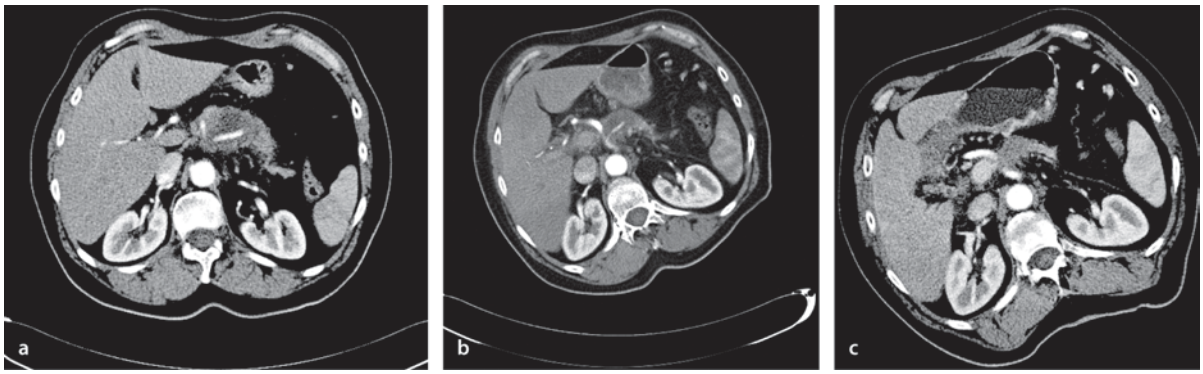


Abb. 22.2 **a-c** Rückbildung Pankreaskarzinom nach definitiver primärer Radiochemotherapie **a** Pankreaskarzinom praetherapeutisch, **b** Pankreaskarzinom 2 Monate post RCHT, **c** Pankreaskarzinom 1 Jahr post RCHT

längerung der Überlebenszeiten zu erbringen (Kindler et al 2010; Krempien et al 2005).

In der palliativen Situation ist man immer auf der Suche nach einer gut wirksamen, aber einfach zu handhabenden und gut verträglichen Therapie. Somit ist die Studie mit kleinvolumiger Radiotherapie in Kombination mit Capecitabine (orale 5-FU Chemotherapie) sehr beachtenswert (Jackson et al 2010). Hier konnte ein gutes lokales Ansprechen, mit einem medianen Überleben von 9,7 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 30 % bei niedrigen Nebenwirkungsraten erreicht werden.

Der lokale Tumor wird in der Regel durch die Radiochemotherapie sehr gut zurückgebildet (Abb. 22.2) und somit kann eine gute Palliation durch Rückbildung bzw. Verhinderung von lokalen Problematiken wie Schmerzen oder Stauung erreicht werden.

Sollte im Rahmen der Operabilitätsabklärung eine Laparotomie durchgeführt werden, so kann bei Verfügbarkeit die IORT als Boostapplikation eingesetzt werden.

22.6 Metastasiertes Pankreaskarzinom

Aufgrund der überaus schlechten Gesamtprognose im metastasierten Stadium sollte das Hauptziel der Behandlung die optimale Palliation mit besonderem Augenmerk auf die Lebensqualität sein.

Bei gutem Allgemeinzustand des Patienten und vorwiegend lokaler Problematik wie Ikterus oder Schmerzen kann eine lokale Radiotherapie auch in Kombination mit Chemotherapie durchaus selbst in dieser fortgeschrittenen Krankheitssituation sinnvoll sein. Für die Therapie der Metastasen gelten die allgemeinen Grundsätze der palliativen Radiotherapie (► Kap. 16, 33, 38).

22.7 Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen bei Bestrahlung des Gastrointestinaltrakts können Übelkeit und Erbrechen sowie Krämpfe und Durchfall sein.

Hier ist besonders auf eine frühzeitige und ausreichende supportive Therapie zu achten. Als Allgemeinsymptome berichten die Patienten oft über Müdigkeit und Unwohlsein.

Cave

Bei kombinierter Radiochemotherapie können sich die Nebenwirkungen verstärken, insbesondere sollte das Blutbild überwacht werden, mit frühzeitiger Therapie einer evtl. auftretenden Anämie.

Auch in der palliativen Situation sollten mögliche Spätfolgen wie Stenosen, chronische Ulzerationen, Strikturen im Bereich des hepatobilären Systems, Anastomoseninsuffizienzen und Gefäßverschlüsse bedacht werden und die Feldkonfiguration sollte dieser Problematik angepasst sein.

Nach Radiotherapie findet sich ein laborchemisches Bild wie bei einer chronischen Pankreatitis. Die Enzymwerte fallen ab, die Inselzellen sind jedoch relativ resistent. Bei Gesamtdosen bis 50 Gy finden sich bei maximal 10 % der Patienten Spätschäden, bei mehr als 55 Gy erhöht sich die Nebenwirkungsrate ca. 30 %.

22.8 Nachsorge

Die Nachsorge des operativ und adjuvant behandelten Pankreaskarzinoms sollte den Schwerpunkt in der frühzeitigen Diagnose des lokalen Rezidivs haben.

Als individuelle Entscheidung kann beim Auftreten eines lokalen Rezidivs und gutem Allgemeinzustand eine zweite operative Maßnahme erwogen werden, sofern eine Metastasierung sicher ausgeschlossen ist. Aufgrund der insgesamt aber erheblich eingeschränkten Therapiemöglichkeiten sollte die Nachsorge bei primär bereits fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen symptomorientiert durchgeführt werden. Unter strahlentherapeutischen Gesichtspunkten ist insbesondere auf das Auftreten von Ulzera und Strikturen des Gastrointestinaltraktes zu achten. Bei den wenigen längerfristig überlebenden Patienten ist die Aufmerksamkeit zusätzlich dem Auftreten einer radiogenen Hepatopathie und Nephropathie als mögliche Spätnebenwirkung zu widmen.

22.9 Fazit

Die wichtigste Frage beim Pankreaskarzinom ist nach wie vor die Operabilität.

Durch eine Resektion des Tumors kann eine deutliche Verbesserung des Überlebens erreicht werden. Bei fraglicher Resektabilität sollte die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie als Möglichkeit des Downstagings unbedingt geprüft werden. Bei resektablen Tumoren sollte eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen, da sich hier eine weitere Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens zeigen lässt. Sofern die Möglichkeit zur intraoperativen Radiotherapie besteht, kann diese als Boostapplikation eingesetzt werden.

Bei lokal begrenzten, aber nicht resektablen Pankreaskarzinomen sollte eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt werden. In der metastasierten Situation sollte das Hauptaugenmerk auf die symptomorientierte Therapie gerichtet sein.

22.10 Aktuelle Trends

Wie bereits in den oberen Abschnitten ausgeführt, ist der Stellenwert der Radiotherapie in den unterschiedlichen Situationen des Pankreaskarzinoms weiterhin nicht eindeutig definiert. Die aktuelle Studienlage zeigt aber, dass die Strahlentherapie wieder vermehrt und mit guten Ergebnissen eingesetzt wird. Dennoch ist für klare Behandlungskonzepte von größter Bedeutung, die entsprechenden randomisierten Phase-III-Studien durchzuführen. Aus radioonkologischer Sicht sollten moderne Formen der Strahlentherapie wie die IMRT, die IGRT oder die Teilchentherapie in die Behandlung integriert werden. Des Weiteren ist die Erweiterung der Kombinationstherapie mit synergistischen Substanzen aus der Gruppe der Antikörpertherapien sowie die Ansätze der Radioimmuntherapie zu verfolgen. Als Beispiele für aktuelle Studien wären zu nennen: in der Kombinationstherapie mit Interferon-α CapRI-2 (seit 2009 Universität Heidelberg) oder eine Kombination mit dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab (seit 2005 Köln-Merheim)

Literatur

Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M (1987) Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. World J Surg 11:459–464

Beger HG, Poch B, Schwarz M et al (2003) Pancreatic cancer: The relative importance of neoadjuvant therapy. Chirurg 74:202–207

Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S et al. (2000) Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. Onkologie 23:436–442

Chandler NM, Canete JJ, Stuart KE et al (2003) Preoperative chemoradiation in respectable pancreatic cancer. J Hepatobilary Pancreat Surg 10:61–66

Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB et al. (2002) Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1293–1302

Crane CH, Beddar AS, Evans DB (2003) The role of intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am 12:965–977

GITSG (1979) A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 189:205–208

Gunderson LL, Martin JK, Kvols et al. (1987) Intraoperative and external beam irradiation +/– 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:319–329

Jackson AS, Jain P, Watkins GR (2010) Efficacy and tolerability of limited field radiotherapy with concurrent capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 22(7):570–577

Kalser MH, Ellenberg SS (1985) Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120:899–903

Kastl S, Brunner T, Herrmann O (2000) Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primarilynon-resectable carcinomas of the pancreas. Eur J Surg Onc 26:578–582

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. (1999) Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230:776–782; discussion 782–784

Knaebel HP, Marten A, Schmidt J et al (2005) Phase-III-trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma – CapRI: study protocol. BMC Cancer 5:37

Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al. (1981) Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 48:1705–1710

Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. (2001) Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 358:1565–1566

Ozawa F, Friess H, Büchler MW (2001) Treatment of pancreatic cancer: the role of surgery. Dig Dis 19(1):47–56

Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW (2003) Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 185:476–480

Turrini O, Ychou M, Moureau-Zabotto L (2010) Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. Eur J Surg Oncol 36(10):987–992

Valentini V, Calvo F, Reni M et al (2009) Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. Radiother Oncol 91(1):54–59

Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F et al (2010) Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncol 28(29): 4450–4456

Whittington R, Bryer MP, Haller DG et al. (1991) Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:1137

Wilkowsli R, Thoma M, Heinemann V (2003) Radiochemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin bei Pankreaskarzinom – durchführbar und effektiv. Strahlenther Onkol 2:78–86

Hepatobiliäre Tumoren und Lebermetastasen

D. Habermehl, T. W. Kraus, K. K. Herfarth

23.1 Pathogenese, Inzidenz, Klinik – 640
23.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) – 640
23.1.2 Cholangiozelluläres Karzinom – 640
23.1.3 Gallenblasenkarzinom – 641
23.1.4 Lebermetastasen – 641
23.1.5 Klinik – 641

23.2 Pathologie – 642
23.2.1 Hepatozelluläres Karzinom – 642
23.2.2 Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) – 642
23.2.3 Gallenblasenkarzinom – 642

23.3 Staging – 642
23.3.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) – 642
23.3.2 Intrahepatische Gallengangskarzinome – 643
23.3.3 Extrahepatische Gallengangskarzinome – 643
23.3.4 Perihiläres Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) – 643
23.3.5 Gallenblasenkarzinom – 644

23.4 Therapieprinzipien und Behandlungsindikationen – 644
23.4.1 Chirurgie als Monotherapie – 645
23.4.2 Bestrahlung – 647
23.4.3 Andere lokale Therapieverfahren – 653

23.5 Bestrahlungstechnik – 655
23.5.1 Ganzleberbestrahlung – 655
23.5.2 Konformierende Bestrahlung – 655

23.6 Ergebnisse – 656

23.7 Nebenwirkungen – 656

23.8 Nachsorge – 657

23.9 Aktuelle Trends – 659

Literatur – 660

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_23, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Bei den primären hepatobiliären Karzinomen unterscheidet man histologisch (neben weiteren seltenen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren) v. a. zwischen dem hepatozellulären Karzinom (HCC), dem cholangiozellulären Karzinom (CCC) und dem Gallenblasenkarzinom.

Von den primären Leberkarzinomen sind 80–90 % hepatozelluläre Karzinome. Für alle primären und vereinzelt auch für sekundäre Lebermalignome ist die chirurgische Resektion Therapie der ersten Wahl. Die Resektion bedingt, wenn sie technisch radikal realisierbar und zudem funktionell vertretbar ist, die vergleichsweise beste Überlebensprognose. Auch sekundäre Lebertumore wie syn- und metachrone Lebermetastasen werden oft einer Leberresektion zugeführt, wenn der extrahepatische Primärtumor beherrscht ist. Dies gilt besonders für Leberfiliae kolorektaler Karzinome. Die Indikationsstellung zur Resektion von Lebermetastasen wird in Anbetracht einer nachweisbar sinkenden perioperativen Morbidität und Mortalität zunehmend aggressiv und zwischenzeitlich auch auf andere nicht kolorektale Tumoren übertragen.

In den letzten Jahren haben sich neben den chirurgischen Verfahren auch minimalinvasive, lokal ablative Verfahren wie die transarterielle Chemo-Embolisation (TACE) und die Radiofrequenzablation (RFA) zunehmend in der Therapie von vorrangig kleinen Läsionen (< 3 cm) in der Palliation etabliert.

Sowohl bei primären als auch bei sekundären Lebertumoren wurden in der Vergangenheit überwiegend palliative Indikationen zur perkutanen Leberbestrahlung etabliert. Durch die Entwicklung moderner Bestrahlungstechniken wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT), extrakranieller stereotaktischer Bestrahlungstechniken (»Stereotactical Body Radio-Therapy«ε, SBRT) und der Partikeltherapie erscheint jedoch als ein weiterer wichtiger Trend auch die Strahlentherapie hepatobiliärer Tumoren unter kurativer Zielsetzung bei bestimmten Indikationen sinnvoll, insbesondere hinsichtlich der damit verbundenen Möglichkeit der Dosiseskalation.

23.1 Pathogenese, Inzidenz, Klinik

23.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

In westlichen Industrieländern liegt die Inzidenz des HCC zwischen 2,6 und 9,8 auf 100.000 Einwohner (Parkin 2001) und nimmt in den letzten Jahren zu (Bosch 2004). Männer sind hierbei insgesamt deutlich häufiger betroffen.

Die Erkrankungshäufigkeit zeigt große geographische Unterschiede. In Südostasien und Teilen Afrikas wird das HCC 5- bis 100-mal häufiger diagnostiziert als in den westlichen Industrienationen und hat dort eine Inzidenz von bis zu 24,2/100.000 (Zentralafrika) bzw. 35,4/100.000 (Südostasien) (Llovet 2003). Grund für diese heterogene Verteilung ist die unterschiedliche regionale Prävalenz der wichtigsten Risikofaktoren nämlich der Hepatitis-B und -C-Viren. Träger des Virus haben ein deutlich höheres Risiko der HCC-Entstehung. Während in Asien die HCC-Entstehung vor allem in nichtzirrhotischen Lebern erfolgt, findet man diese in den westlichen Nationen vor allem in Patienten mit Leberzirrhose, dies zumeist auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion. Im Vergleich zur Hepatitis-B-Infektion verläuft eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus häufiger chronisch (ca. 70 % vs. 10 %) und führt (hierdurch) auch öfter zur zirrhotischen Leberumwandlung (30 % vs. 5 %). Nach neueren Schätzungen kann die HCV-Infektion für ca. 25 % aller HCC-Erkrankungen weltweit als ursächlich angesehen werden (Perz 2006).

Der zweitwichtigste Auslöser für ein HCC ist in den westlichen Industrienationen die alkoholtoxische Leberzirrhose (Kuper 2001; Farrell u. Larter 2006).

Die chronische Aflatoxin-B-Intoxikation gilt als ein endemischer Pathogenesefaktor. Aflatoxin ist ein toxischer Metabolit von Schimmelpilzen, die v. a. Nüsse, Getreide, Mandelsplitter, Kokosraspel, Kastanien und Schinken befallen. Aflatoxine sind hitzestabil und werden durch gewöhnliches Kochen und Backen nicht zerstört. Auch metabolische Lebererkrankungen mit sekundärer Zirrhosetendenz (Hämochromatose, α-1-Antitrypsinmangel, M. Wilson, Porphyria cutanea tarda etc.) sind mit einem erhöhten HCC-Erkrankungsrisiko verbunden (Sarkany 2001; Smela 2002; Limdi u. Crampton 2004). Sonstige bekannte Risikofaktoren sind insbesondere Nikotinabusus, Alter, Diabetes Mellitus Typ II und Adipositas (Fattovich 2004).

23.1.2 Cholangiozelluläres Karzinom

Die Inzidenz cholangiozellulärer Karzinome (CCC) liegt bei 1–2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

In den meisten Fällen ist keine Ursache für die Entstehung des cholangiozelulären Karzinom zu finden, so dass man von einem vorwiegend sporadischen Auftreten ausgeht. Risikofaktoren sind die Primäre Sklerosierende Cholangitis (PSC), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (v. a. Colitis ulcerosa) und chronische Infektionen mit verschiedenen biliären Parasiten wie beispielsweise Clonorchis sinensis oder Opisthorchis viverrini (Watanapa u. Watanapa 2002). Es muss somit angenommen werden, dass am ehesten chronische Entzündungszustände des intra- und extrahepatischen biliären Systems als pathogenetische Faktoren die Tumorentstehung promovieren.

Tab. 23.1 Klassifikation einer Leberzirrhose nach Child-Pugh durch Addition der Punkte der einzelnen

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	1,0–1,9	2,0–2,9	> 2,9
PT-Zeit Verlängerung (s)	1–3	4–6	> 6
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8–3,4	< 2,8
Aszites	Kein	Mild	Moderat bis ausgeprägt
Enzephalopathie	Keine	Grad 1/2	Grad 3/4
Bewertungskriterien: Child A: 5–6 Punkte; B: 7–9 Punkte; C: 10–15 Punkte			

23.1.3 Gallenblasenkarzinom

Gallenblasenkarzinome treten sechsmal häufiger bei Frauen auf. Sie haben eine Inzidenz von 1 pro 100.000 Einwohner und betreffen vor allem Patienten um das 70. Lebensjahr. Als Risikofaktor wird die mit einer hohen Inzidenz behaftete Cholezystolithiasis diskutiert, da sich bei einer Mehrzahl der Patienten mit Gallenblasenkarzinomen auch Gallensteine finden.

Die oftmals in Lehrbüchern erwähnte Porzellangallenblase (PGB) ist kein gesicherter Risikofaktor. Eine neuere monoinstitutionelle retrospektive Analyse konnte bei immerhin 1200 untersuchten Patienten nur eine schwache Korrelation der beiden Parameter finden, sodass die Autoren selbst bei Vorliegen einer PGB keine gesonderte Indikation zur Resektion sehen (Khan 2011).

23.1.4 Lebermetastasen

Lebermetastasen treten im klinischen Beobachtungsverlauf bei über 35 % aller Patienten mit malignen soliden Tumoren auf.

Patienten mit Lebermetastasen bei zugrundeliegendem kolorektalem Karzinom sind das am besten untersuchte Kollektiv unter allen Patienten mit sekundären Lebertumoren. Für das kolorektale Karzinom ist die Leber nach dem Befall regionaler Lymphknotenstationen erster hämatogener Metastasierungsort. Das mittlere Überleben von Patienten mit unbehandelter hepatischer Metastasierung schwankt je nach Tumorentität zwischen 5 und 19 Monaten (Jaffe 1968; Wagner 1984). Nach chirurgischer Resektion kann eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64 % erreicht werden (Rees 2008). Die Resektion sollte jedoch nur dann angestrebt werden, wenn sie sicher in-sano (R0-Resektion) durchgeführt werden kann, denn Patienten mit R1- oder R2-resezierten Metastasen haben ein deutlich geringeres 5-Jahres-Überleben von 0 % in den meisten Serien (Jenkins 1997; Scheele 2001).

23.1.5 Klinik

Die klinische Symptomatik hepatobiliärer Tumore oder Metastasen ist meistens unspezifisch (Gewichtsverlust, Müdigkeit, Nachtschweiß, dumpfer Oberbauchschmerz, Ikterus). Schmerz wird fast nur bei ausgedehnten Tumoren mit Leberkapselspannung angetroffen.

Aszites findet sich als Ausdruck einer dem HCC zugrundeliegenden Leberzirrhose. Ikterus bestimmt das klinische Bild nur bei zentraler Lokalisation der Tumore mit lobärer oder bilobärer Cholestase bzw. bei massiver Leberparenchymdestruktion bei Tumorspätstadien bzw. Zirrhose. Das Courvoisier-Zeichen (schmerzloser Ikterus bei prall palpabler Gallenblase) deutet auf ein distales extrahepatisches Gallengangs-, Papillen- oder Pankreaskopfkarzinom hin. Der Grad der hepatischen Funktionsstörung bei Leberzirrhose wird nach den bereits in den Sechziger und Siebziger Jahren vorgeschlagenen Kriterien von Child-Pugh klassifiziert (Child u. Turcotte 1964: Pugh 1973) (Tab. 23.1). Diese Einteilung dient vor allem zur prätherapeutischen Risikoevaluation.

In den letzten Jahren wird er zunehmend vom MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) ergänzt, der von der amerikanischen MAYO-Klinik (Rochester, Minnesota) entwickelt wurde und der sich aus den drei objektiven Laborparametern Serum-Kreatinin, INR (International Normalized Ratio) und Gesamtbilirubin zusammensetzt (Wiesner 2001, 2003, 2004, 2005, 2006):

$$\text{MELD-Score} = 10 \times [0{,}957\ \text{Ln(Serum-Kreatinin)} + 0{,}378\ \text{Ln (Bilirubin ges.)} + 1{,}12\ \text{Ln(INR)} + 0{,}643]$$

Die berechneten Werte liegen zwischen 6 und 40 und mit steigendem Wert erhöht sich die Sterbe-Wahrscheinlichkeit innerhalb von 3 Monaten ohne Lebertransplantation. Aufgrund des MELD-Scores ist es somit möglich, Kandidaten mit einem hohen Mortalitätsrisiko zu identifizieren und auf der Transplantationsliste adäquat zu platzieren.

23.2 Pathologie

23.2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das HCC kann histopathologisch in vier Subtypen eingeteilt werden: den trabekulären Typ, den pseudolandulären Typ, den szirrhösen und den soliden Typ. Eine Spezialform stellt das fibrolamelläre HCC dar, das im Gegensatz zu den zuvor genannten Subtypen mit einer verhältnismäßig besseren Prognose verbunden ist. Weiterhein weist das histologische Grading den Grad der Malignität mit den Attributen gut, mittelgradig und schlecht differenziert zu. Das in Europa am häufigsten angewandte Grading bezieht sich insbesondere auf nukleäre Charakteristiken (Nzeako 1996).

Nicht selten ist ein multifokales intrahepatisches Wachstum. Eine lymphogene Ausbreitung erfolgt vergleichsweise spät und manifestiert sich am ehesten in der Leberpforte. Bei hämatogener Metastasierung sind insbesondere pulmonale und ossäre (in selteneren Fällen auch Hirnmetastasen) Läsionen zu diagnostizieren, was mit einer deutlich verkürzten Überlebenszeit von wenigen Monaten einhergehen kann (Habermehl 2011; Jiang 2012).

Etwa 30 % der Patienten mit HCC weisen zum Diagnosezeitpunkt schon Fernmetastasen auf, meist in Lunge, Peritoneum, Nebennieren oder Knochen.

23.2.2 Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Anhand der Lokalisation werden Cholangiozelluläre Karzinome in intra-, extrahepatische und perihiläre CCC eingeteilt. Im Fall eines perihilären Befall der Gallenwege an der Hepatikusgabel spricht man auch von Klatskin-Tumoren, die ca. 70 % aller CCC ausmachen (intrahepatisch 10 %, extrahepatisch 20 %). Histopathologisch sind über 90 % der cholangiozellulären Karzinome Adenokarzinome. Sie können in einen sklerosierenden, nodulären oder papillären Typ eingeteilt werden. Letzterer zeigt eine bessere Prognose und entsteht häufiger im distalen Drittel des Choledochus. Das CCC ist durch eine frühzeitige Invasion in Nachbarorgane und starke Fibrosierungsneigung charakterisiert. Es zeigt ein perineurales und subepitheliales Ausbreitungsmuster. Lymphknotenmetastasen treten rasch in 30–50 % der Fälle auf. Ein Drittel der Patienten hat Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt (v. a. Leber, Lunge, Peritoneum).

23.2.3 Gallenblasenkarzinom

Gallenblasenkarzinome sind fast immer Adenokarzinome. Grading und vaskuläre Invasion haben prognostische Bedeutung. Gallenblasenkarzinome breiten sich durch direkte Leberinfiltration, lymphatische, hämatogene Metastasierung und peritoneale Abtropfmetastasierung aus. Mit der Ausbreitung des Tumors über die Gallenblasenwand steigt die Inzidenz der regionären Lymphknotenmetastasen auf etwa 45 %. Bei Autopsie zeigten 94 % der Patienten Lymphknotenmetastasen und 64 % schon hämatogene Metastasierung (Kimura 1989). Etwa 50 % der Patienten haben bei klinischer Diagnosestellung bereits Fernmetastasen (Leber, Peritoneum, Lunge, Pleura).

23.3 Staging

Das Staging erfolgt in der Regel nach dem AJCC-UICC-TNM-System von 2010 (Ed 2010).

23.3.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Primärtumor (T)

- Tx: Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- T1: Solitärer Tumor (unabhängig von der Größe) ohne Gefäßinvasion
- T2: Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren, alle kleiner als 5 cm
- T3a: Multiple Tumoren mit mindestens 1 Läsion größer 5 cm
- T3b: Mindestens 1 Tumor (unabhängig von der Größe) mit Einbruch in einen Hauptast der großen Lebervenen (portale und hepatische)
- T4: Tumor(en) mit Invasion von Nachbarorganen (ohne Gallenblase) oder Tumor(en) mit Infiltration des viszeralen Peritoneums

Regionäre Lymphknoten (N)

- Nx: Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen (Leberhilus bzw. Lig. hepatoduodenale, V. cava); für pN0 mindestens 3 Lymphknoten untersucht
- N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen (M)

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden

Klinische Stadien

- I: T1 N0 M0
- II: T2 N0 M0
- IIIA: T3a N0 M0
- IIIB: T3b N0 M0
- IIIC: T4 N0 M0

- IVA: Jedes T N1 M0
- IVB: Jedes T jedes N M1

23.3.2 Intrahepatische Gallengangskarzinome

Primärtumor (T)

- Tx: Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis: In-situ-Karzinom
- T1: Solitärer Tumor ohne Gefäßinfiltration
- T2a: Solitärer Tumor mit Gefäßinfiltration
- T2b: Multiple Tumore mit oder ohne Gefäßinfiltration
- T3: Tumor mit Perforation des viszeralen Peritoneums oder direkter Infiltration lokaler extrahepatischer Strukturen
- T4: Tumor mit periduktaler Invasion

Regionäre Lymphknoten (N)

- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen (M)

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden

Klinische Stadien

- 0: Tis N0 M0
- I: T1 N0 M0
- II: T2 N0 M0
- III: T3 N0 M0
- IVA: T4 N0 M0 oder jedes T N1 M0
- IVB: Jedes T jedes N M1

23.3.3 Extrahepatische Gallengangskarzinome

Primärtumor (T)

- Tx: Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis: In-situ-Karzinom
- T1: Tumor histologisch auf Gallengang begrenzt
- T2: Tumor überschreitet Gallengang
- T3: Tumor invadiert Gallenblase, Pankreas, Duodenum oder andere Nachbarorgane ohne Befall des Truncus coeliacus oder der A. mesenteria superior
- T4: Tumor mit Befall des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior

Regionäre Lymphknoten (N)

- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen (M)

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden

Klinische Stadien

- 0: Tis N0 M0
- IA: T1 N0 M0
- IB: T2 N0 M0
- IIA: T3 N0 M0
- IIB: T1-3 N1 M0
- III: T4 jedes N M0
- IV: Jedes T jedes N M1

23.3.4 Perihiläres Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor)

Primärtumor (T)

- Tx: Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis: In-situ-Karzinom
- T1 : Tumor histologisch auf Gallengang begrenzt, mit Ausbreitung bis zur Tunica muscularis oder Tunica adventitia
- T2a: Tumor überschreitet Gallengang und erreicht das umgebende Fettgewebe
- T2b: Tumor invadiert das umgebende Leberparenchym
- T3: Tumor mit einseitigem Befall eine Hauptastes der Pfortader oder Leberarterie
- T4: Tumor befällt Pfortader oder deren Hauptäste zweiseitig oder die A. hepatica communis oder zweiseitig die abgehenden Gallengänge zweiten Grades oder einseitig die abgehenden Gallengänge zweiten Grades mit zusätzlichem kontralateralen Befall der Pfortader oder Leberarterie.

Regionäre Lymphknoten (N)

- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: regionäre Lymphknotenmetastasen (Lymphknoten entlang des ductus cysticus, ductus hepaticus communis, der A. hepatica und Pfortader)
- N2: Befall von Lymphknoten paraaortal, pericaval, um die A. mesenterica sup. und/oder zöliakaler Lymphknoten.

Fernmetastasen (M)

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden

Klinische Stadien

- 0: Tis N0 M0
- I: T1 N0 M0
- II: T2a-b N0 M0
- IIIA: T3 N0 M0
- IIIB: T1-3 N1 M0
- IVA: T4 N0-1
- IVB: Jedes T N2 M0 oder jedes T jedes N M1

23.3.5 Gallenblasenkarzinom

Primärtumor (T)

- Tx: Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis: In-situ-Karzinom
- T1: Tumor infiltriert die Lamina propria oder die Tunica muscularis
  - T1a: Tumor infiltriert die Lamina propria
  - T1b: Tumor infiltriert die Tunica muscularis
- T2: Tumor infiltriert das perimuskuläre Bindegewebe, jedoch ohne Befall der Serosa oder des Lebergewebes
- T3: Tumor überschreitet die Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt das Lebergewebe und/oder ein anderes Nachbarorgan wie beispielsweise Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Omentum oder extraheptische Gallengänge
- T4: Tumor befällt die Pfortader oder Leberarterie oder infiltriert zwei oder mehrextrahepatische Organe oder Strukturen

Regionäre Lymphknoten (N)

- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: regionäre Lymphknotenmetastasen (Lymphknoten entlang des ductus cysticus, ductus hepaticus communis, der A. hepatica und Pfortader)
- N2: Befall von Lymphknoten paraaortal, pericaval, um die A. mesenterica sup. und/oder zöliakaler Lymphknoten.

Fernmetastasen (M)

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden

Klinische Stadien

- 0: Tis N0 M0
- I: T1 N0 M0
- II: T2a-b N0 M0
- IIIA: T3 N0 M0
- IIIB: T1-3 N1 M0
- IVA: T4 N0-1 M0
- IVB: Jedes T N2 M0 oder jedes T jedes N M1

23.4 Therapieprinzipien und Behandlungsindikationen

Die erfolgversprechendste Option mit kurativer Intention bietet für alle hepatobiliären Tumoren und Metastasen die Chirurgie. Chirurgisch kommen neben den bevorzugten anatomischen Resektionsformen (Segmentresektion, Hemihepatektomie, erweiterte Hemihepatektomie, Trisegmentresektion) auch verschiedene atypische Resektionen und die Lebertransplantation zur Anwendung. Wichtig ist bei jeder dieser Resektionsverfahren die Maßgabe eine Entfernung im Gesunden (R0-Resektion) vorzunehmen bei gleichzeitiger Belassung einer ausreichenden hepatischen Funktionsreserve.

Bei Vorliegen eines HCC ist ein differenzierter Therapiealgorithmus gemäß den sogenannten Barcelona-Kriterien einzuhalten (Llovet, Burroughs et al. 2003). Hierbei wird in einem Frühstadium und bei Vorliegen von 1 oder 3 Herden mit einem Gesamtdurchmesser von weniger als 3 cm eine Transplantation angestrebt. Bei Vorliegen von Komorbiditäten können auch lokalablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) und die perkutane Alkoholinjektion (PAI) eingesetzt werden. Eine transarterielle Chemo-Embolisation (TACE) kann sowohl bei multifokalem und intermediärem HCC als auch im fortgeschrittenen Stadium ohne nachgewiesene Pfortaderinfiltration appliziert werden. Eine systemische Therapie mit dem Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib (Nexavar®) ist indiziert bei fortgeschrittenem und metastasiertem HCC mit Pfortaderinfiltration und schlechtem Allgemeinzustand. Im Vergleich zu einer Plazebotherapie konnte die Gabe von Sorafenib bei diesen Tumorstadien zu einer Lebensverlängerung von 7,9 auf 10,7 Monate führen (Llovet 2008). Die alleinige Resektion ohne Transplantation ist bei solitären Herden, die nicht größer als 2 cm sein sollten, bei Patienten ohne limitierende Komorbiditäten als Standardtherapie indiziert.

Zu den oben erwähnten lokalablativen Verfahren können die folgenden Methoden gezählt werden:

- die lokale Tumorablation (RFA; laserinduzierte Thermotherapie, LITT; Kryoablation, PAI),
- die transarterielle Chemo-Embolisation (TACE)
- die perkutane (hypofraktionierte) Strahlentherapie (konformierende oder stereotaktische Bestrahlung, neuerdings auch Bestrahlung mit Partikeln wie Protonen und Kohlenstoffionen).

Diese verschiedenen Verfahren können im Einzelfall auch miteinander kombiniert werden.

Tipp

Für die Behandlung des HCC wird ein dedizierter Therapiealgorithmus angewendet, der unter anderem Tumoranzahl, -größe und -lage als auch die Leberfunktion und den Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt. Die möglichen Therapiemodalitäten beinhalten die alleinige Resektion, die Transplantation, lokalablative Verfahren wie TACE und RFA die perkutane Strahlentherapie und die Systemtherapie mit Sorafenib.

23.4.1 Chirurgie als Monotherapie

Hepatozelluläres Karzinom

Neben der exakten bildgebenden Lokalisation des Tumors und seiner Ausdehnung (Segmentlokalisation, Gefäßnähe, Infiltration, zentrale Lokalisation etc.) stellt besonders die Einschätzung einer hinreichenden postoperativen hepatischen Funktionsreserve nach Resektion (v. a. bei Leberzirrhose) ein maßgebliches Kriterium der Resektabilität dar. Deswegen ist a priori eine Unterscheidung von zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Patientenlebern wegweisend.

Cave

Während die Operationsmortalität bei der Leberresektion in nicht-zirrhotischen Kollektiven mit HCC bei 2–3 % liegt, steigt die perioperative Mortalität bei Leberzirrhose deutlich an.

Leberresektionen im Stadium B und C (nach Child) werden sehr zurückhaltend indiziert.

Bei Patienten ohne Zirrhose steht die chirurgische Resektion des Tumors oder der Tumoren im Gesunden die Therapie der ersten Wahl dar. In einer großen Analyse der Liver Cancer Study Group in Japan mit 2174 Patienten lag das 1-Jahres-Überleben nach erfolgreicher Resektion bei 76 %. Es überlebten 29 % der Patienten 5 Jahre (Japan 1990). Durch Patientenselektion erreichten Takenaka und Mitarbeiter durch Leberteilresektionen bei 229 Patienten unter 70 Jahren ein 5-Jahres-Überleben von 76 % (Takenaka 1994).

Der theoretische onkologische Vorteil einer Lebertransplantation beim HCC (gegenüber resezierenden Verfahren) liegt in der simultanen Behandlung potenziell vorhandener Mikrokarzinome und präneoplastischer Veränderungen der Residualleber. Durch die komplette Hepatektomie wird konzeptionell eine ideale onkologische Ausgangssituation mit tumorfreien Absetzungsrändern angestrebt. Eine vorhandene okkulte intrahepatische Mikrometastasierung wird ebenso therapiert wie eine zugrundeliegende Zirrhose. Die perioperative Mortalität liegt je nach Serie (Selektion!) bei etwa 5–15 % (zirrhotische Patienten). Selby und Mitarbeiter berichteten bei 105 HCC-Patienten über ein 5-Jahres-Überleben von 36 % nach Transplantation(Selby 1995).

Wenn auch die Morbidität und Mortalität des Verfahrens weiter eingeengt werden konnte, so stellt jedoch die experimentell nachgewiesene erhöhte Zellproliferation von Mikrometastasen und zirkulierenden Tumorzellen unter postoperativer Immunsuppression ein gravierendes Gegenargument für diese Indikationsstellung dar. Es weisen 20–30 % der Patienten 6–12 Monate nach Transplantation schon ein Rezidiv auf, das dann zumeist erneut in der Transplantatleber lokalisiert ist (»homing« der zirkulierenden Tumorzellen). Durch Optimierung der Selektivität der Immunsuppression werden möglicherweise weitere Ergebnisverbesserungen erzielbar sein. Die größte Einschränkung für einen vermehrten Einsatz der Lebertransplantation in der Behandlung von hepatozellulären Karzinomen liegt jedoch in der eingeschränkten Verfügbarkeit von Spenderlebern begründet. Der Stellenwert von Leber-Lebendspende-Transplantationen wird in verschiedenen Zentren erprobt. Zur Begrenzung des Tumorwachstums während der Wartezeit auf ein Spenderorgan können zudem unterschiedliche sogenannte »Bridging«-Verfahren (TACE, RFA, neoadjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie) eingesetzt werden. Über einen Vorteil dieser Methoden liegen bisher jedoch noch keine gesicherten Ergebnisse vor.

Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Nur die radikale chirurgische Resektion kann gegenwärtig als primär kurativ indizierter Therapieansatz beim intrahepatischen CCC gelten (Patel 2001; Shaib 2004). Gleichwohl ist in einer Vielzahl der Fälle selbst bei ausgedehnten Operationen eine R0-Resektion nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten zu erzielen (Nakeeb 1996; Lang 2005). Selbst bei R0-Resektionen ist das Outcome vergleichsweise schlecht, da es bei den meisten Patienten in kurzer Zeit zu einem Tumorrezidiv kommt (Miwa 2006).

Die Resektabilität und damit die Prognose korreliert mit der exakten Tumorlokalisation: Bei einer Analyse von 294 Patienten lagen 6 % der Tumoren intrahepatisch (Resektabilität 50 %, medianes Überleben 26 Monate), 67 % in der Leberpforte (Resektabilität 56 %, medianes Überleben 19 Monate) und 27 % im distalen Choledochus (Resektabilität 91 %, medianes Überleben 22 Monate; Nakeeb et al. 1996).

Zur Erzielung tumorfreier Resektionsränder mit hinreichendem Sicherheitsabstand muss bei Tumorlokalisation im distalen Choledochusdrittel neben der Resektion der extrahepatischen Gallenwege häufig eine sog. par-

tielle Duodenopankreatektomie (nach Kausch-Whipple) durchgeführt werden. Bei Klatskin-Tumoren (CCC mit Lokalisation in der Gallenwegsbifurkation) kommt heute meist eine erweiterte Hemihepatektomie zur Anwendung. Die Operationsmortalität liegt bei 4–10 %(Nakeeb et al. 1996). Prognostisch richtungsweisend ist die erreichte Radikalität sowie das Nicht-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Der Stellenwert der Transplantation zur Behandlung intrahepatischer und hilärer Gallengangskarzinome wurde in kleineren Studien geprüft. Die Rezidivraten liegen noch über den Daten beim HCC. Wegen der Knappheit an Spenderorganen werden CCC-Patienten unabhängig von der exakten Tumorlokalisation gegenwärtig nicht transplantiert.

Gallenblasenkarzinom

Nur die radikale chirurgische Resektion kann gegenwärtig als primär kurativer Therapieansatz gelten. Das Ausmaß der Resektion war lange Zeit umstritten, insbesondere da eine ausgedehnte Leberteilresektion bei den meist alten Patienten mit einer hohen Morbidität (48 %) und Mortalität (18 %) verbunden sein kann (Ogura 1991). Mit der Verbesserung der Operationstechnik konnte die perioperative Mortalität gegenwärtig auf unter 5 % gesenkt werden (Bartlett 1996).

Das Ausmaß der Resektion wird differenziert nach dem Tumorstadium festgelegt. Frühe Karzinome (T1) sind meist Zufallsbefunde im histologischen Präparat nach Cholezystektomie. Sollte hierbei schon eine komplette Resektion mit negativen Schnitträndern erfolgt sein, so ist keine weitere Therapie notwendig. Die Patienten haben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 85–100 %. Bei positiven Schnitträndern sowie bei T2-Tumoren ist eine atypische Leberkeilresektion der angrenzenden Segmente IV und V sowie die komplette Lymphadenektomie im Bereich des Lig. hepatoduodenale indiziert. Meist wird auch eine komplette extrahepatische Gallenwegsresektion durchgeführt, verbunden mit einer Rekonstruktion der Gallenwege (biliodigestive Anastomose mit hochgezogener Dünndarmschlinge). Patienten mit T2-Tumoren haben nach Resektion ein 5-Jahres-Überleben von 80–90 %.

T3- und T4-Tumoren weisen häufig bereits eine Metastasierung auf, sodass auch durch lokal erweiterte radikale Therapie oft keine Heilungschance mehr besteht. Piehler und Crichlow fassten die in der Literatur zwischen 1960 und 1978 veröffentlichten Therapieergebnisse beim Gallenblasenkarzinom zusammen. Bei über 5000 Fällen lag das mediane Überleben nur bei 5–8 Monaten mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von nur 4 %. Auch bei Patienten, die in kurativer Intention reseziert wurden, lag das 5-Jahres-Überleben bei lediglich 16,5% (Piehler u. Crichlow 1978). In einem gepoolten nordamerikanischen Krankengut lag das 1-Jahres-Überleben nach Resektion im Stadium III oder IV bei 33 % bzw. 21 % (Gagner u. Rossi 1991). Bartlett und Mitarbeiter berichten allerdings auch von einem 5-Jahres-Überleben von 63 % im Stadium III nach radikaler Operation (Bartlett et al. 1996).

Metastasen

Die Standardtherapie bei einer isoliert auf die Leber begrenzten Oligometastasierung ist die chirurgische Resektion.

Tipp

Dieses Verfahren hat bei Metastasen eines kolorektalen Karzinoms grundsätzlich auch noch eine kurative Intention.

Wilson und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv 2 unterschiedliche Patientengruppen mit vergleichbarer hepatischer Metastasierung. Während bei der einen Gruppe nur eine Biopsie durchgeführt wurde, wurde im Vergleichskollektiv eine vermeintlich kurative Resektion vollzogen.

Das 5-Jahres-Überleben lag bei resezierten Patienten um 25 %. Bei den nur biopsierten Patienten überlebte kein Patient länger als 5 Jahre(Wilson u. Adson 1976). Ähnliches wurde von Adson und Mitarbeitern berichtet, die 141 Patienten mit resezierten Lebermetastasen mit 70 Patienten verglichen, die zwar potenziell technisch resezierbar gewesen wären, jedoch gezielt nicht chirurgisch angegangen wurden. Nur 2,5 % der nichtresezierten Patienten überlebten 5 Jahre gegenüber 25 % der Vergleichsgruppe (Adson 1984). Weitere Daten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 39 % nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen wurden von Scheele publiziert (Scheele et al. 1991). Die Überlebensdauer ist signifikant abhängig von der erzielten Radikalität der Resektion. Patienten mit positiven (tumorinfiltrierten) Schnitträndern zeigten ein deutlich schlechteres Überleben. Eine valide präoperative Einschätzung der Operabilität (Bildgebungsqualität und Funktionsreserve) sowie die intraoperative histologische Prüfung der Schnitträndern (Schnellschnitt) ist zwingend. Die Anzahl der im Einzelfall zu resezierenden Metastasen hat nur geringen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Lehnert u. Golling 2001). Selbst bei metachron wiederholt auftretenden Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms kann die erneute Resektion weiterhin eine kurative Intention haben (5-Jahres-Überleben von etwa 20 %; (Herfarth 1995). Im Falle von multiplen, in einer operativen Sitzung nicht vollständig (wegen der hepatischen Funktionsreserve) entfernbaren Metastasen geht der Trend sogar hin zu mehrzeitigen Leberresektionen. Die Methoden werden ggf. mit lokalen Ablationsverfahren kombiniert. Auch die

präoperative transvenöse Embolisation eines Pfortaderhauptes (ipsilateral zum Tumor) zur Erzeugung einer kontralateralen Hypertrophie kann die Resektabilitätschance erhöhen.

Cave
Allerdings kann diese Methode auch zu einer Wachstumsstimulation ggf. vorhandener Metastasen im nichtembolisierten Lappen führen.

Eine entsprechende Studie wurde von Elias et al. veröffentlicht (Elias 1999). Der Stellenwert dieser aggressiven chirurgischen Ansätze ist gegenwärtig aber noch nicht hinreichend definiert.

Bei Lebermetastasen nichtkolorektaler solider Karzinome (bei dem die Metastasierung potenziell noch intrahepatisch begrenzt sein könnte) geht man meist von einer systemischen Metastasierung aus. Diese Patienten erhalten primär eine der entsprechenden Histologie angepasste Chemotherapie. Die Indikation zur chirurgischen Resektion ist dennoch in jedem Einzelfall kritisch zu prüfen. Die onkologische Beherrschung des Primärtumors ist Voraussetzung für jede Metastasenchirurgie. Die Indikationsstellung zur Resektion auch nichtkolorektaler Lebermetastasen wird in Anbetracht der sinkenden perioperativen Morbidität zunehmend aggressiv gestellt, wenn auch verlässliche Verlaufsdaten oft noch fehlen.

23.4.2 Bestrahlung

Für den kurativen Einsatz der Strahlentherapie bei hepatobiliären Tumoren liegen bislang keine Ergebnisse randomisierter Phase-III-Studien vor. Indikationen beruhen lediglich auf retrospektiven Analysen, Einzelfallbeschreibungen, Phase-I- oder Phase-II-Studien. Im Einzelfall kann nach interdisziplinärer Besprechung allerdings durchaus die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie, beispielsweise mit einem hypofraktioniertem Therapieprotokoll gestellt werden. In jedem Fall ist die Normalgewebstoleranz der Leber mit Hilfe von gesicherten Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)-Kennwerten oder eines »Normal-Tissue-Complication-Probability« (NTCP)-Modells abzuschätzen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden ansonsten insbesondere bei Patienten mit HCC im Frühstadium, die sich nicht für eine Operation eignen, perkutan ablative Verfahren wie die Trans-Arterielle Chemo-Embolisation (TACE), Radio-Frequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellenablation eingesetzt.

Hepatozelluläres Karzinom

Primäre Bestrahlung

Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion oder Transplantation. Bei technisch nichtoperablen Tumoren kann neben palliativen, lokal ablativen Therapieformen auch die perkutane Strahlentherapie eingesetzt werden. Entscheidend für den therapeutischen Erfolg scheint hierbei die applizierte Dosis zu sein.

Cave
Wegen der bei vielen Patienten anzutreffenden Leberzirrhose ist eine ausreichende Schonung nichttumorösen Lebergewebes unter der Bestrahlung dringend erforderlich.

Für die perkutane Strahlentherapie ist in besonderem Maße die geringe radiotherapeutische Toleranz des gesunden Lebergewebes ein limitierender Faktor. Moderne Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die stereotaktische Radiotherapie (SRT) und die bildgestützte Radiotherapie (Image-Guided RadioTherapy, IGRT) haben allerdings in den letzten Jahren zu einem weiteren Einsatz der perkutanen Radiotherapie beigetragen. So können beispielsweise vergleichbar hohe Dosen im Zielvolumen appliziert werden, während das gesunde Lebergewebe aufgrund steiler Dosisgradienten ausreichend geschont werden kann. In der Primärtherapie des HCC kommt sie jedoch nur in Ausnahmesituationen zum Einsatz, so beispielsweise bei primär nicht resektablen Tumoren, die auch keinem anderen lokalablativen Verfahren wie der RFA, PEI oder TACE zuführbar sind. Gründe hierfür können eine eingeschränkte Leberfunktion bei Leberzirrhose sein, die Tumorgröße, dessen Lokalisation sowie das Vorliegen einer Pfortaderthrombose.

Eine französische Phase-II-Studie untersuchte die Effektivität und Toxizität des Einsatzes einer 3-D-Bestrahlungstechnik zur Behandlung kleinerer HCC-Läsionen (1 Läsion ≤ cm oder 2 Läsionen ≤ 3 cm) bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A oder B), die sich nicht für eine Resektion oder andere Verfahren eigneten (Mornex 2006). Es wurde eine Gesamtdosis von 66 Gy bei einer Normofraktionierung (Einzeldosis 2 Gy) bei insgesamt 27 Patienten appliziert. In 80 % konnte als »best response« eine komplette Remission erreicht werden. Längere Verlaufsdaten wurden nicht beschrieben. Höhere Toxizitäten Grad-IV und -V traten nicht auf, lediglich asymptomatische Grad-III Nebenwirkungen in 19 %.

Skinner et al. analysierten ein 29 Patienten umfassendes Kollektiv von Patienten mit HCC, das mit Dosen von 30–75 Gy (mediane Dosis 50 Gy) in der primären Therapie behandelt wurden (Skinner 2011). Das mediane progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr betrug 79 %. Die Autoren heben hervor, dass biologische Dosen über 75 Gy zu einer besseren lokalen Kontrolle führten. Eine Grad-III-Toxizität wurde bei 13,8 % der Patienten beobachtet.

Neuere Arbeiten untersuchen insbesondere eine Dosiseskalation mit Hilfe der eingangs erwähnten modernen Bestrahlungstechniken wie der hyperfraktionierten Ste-

reotaktischen Radiotherapie (SBRT). Eine amerikanische Arbeitsgruppe behandelte 60 Patienten mit hypofraktionierten Protokollen adaptiert nach Child-Pugh-Stadium bei Leberzirrhose und einer Gesamtdosis von 44 Gy (Andolino 2011). Der mediane Tumordurchmesser war 3,2 cm. Die lokale Kontrolle betrug nach 2 Jahren 90 %, dabei konnte bei 23 Patienten im Median nach 7 Monaten eine Lebertransplantation vorgenommen werden. Grad-III-Toxizitäten oder höher wurden nicht beobachtet.

Eine weitere Strategie zur Kompensation der atembedingten Leberbewegung und der damit verbundenen Vergrößerung des intrahepatischen Zielvolumens ist eine atemabhängige Bestrahlung, bei der lediglich in einer bestimmten Atemphase (zum Beispiel in End-Exspiration) eine Bestrahlung erfolgt. Erste Erfahrungen wurden hierbei von Law et al. bei 33 HCC-Patienten gesammelt (Law 2012). Bis auf 2 Patienten wurde ein Tumorrückgang nach erfolgter Therapie beobachtet, 8 Patienten erreichten gar eine komplette Remission. Fünf Patienten erlitten Grad-III-Nebenwirkungen.

Die hochdosierte hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie ist bei HCC-Patienten (im Child-Pugh-Stadium A), die keiner anderen lokal ablativen Therapie zuführbar sind, eine effektive lokale Behandlungsmaßnahme mit sehr hohen lokalen Kontrollraten von ca. 90 % nach 1 Jahr bei insgesamt guter Toleranz (Bujold, 2013). Auch Patienten mit negativen prognostischen Faktoren wie Tumorthrombosierung, multiple Herde, große Läsionen, Vortherapien zeigen deutliche Ansprech- und Kontrollraten. Vorsicht ist geboten bei der Dosisverschreibung und bei Patienten in schlechteren Child-Pugh-Stadien, für die es weniger Daten gibt und bei denen mit einer deutlicheren hepatischen Funktionsverschlechterung post radiationem zu rechnen ist. Aus diesem Grund sollte die Behandlung und Betreuung der Patienten vorrangig in spezialisierten Zentren erfolgen.

Therapeutische Alternative, wenn verfügbar, ist sicherlich die Partikeltherapie; hier kann durch das invertierte Dosisprofil die Dosis am gesunden Gewebe signifikant reduziert werden, was insbesondere bei den großen Volumina und/oder bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion klinisch bedeutsam sein kann (Habermehl 2013; Combs 2011).

Tipp

Die Evidenz für hypofraktionierte Behandlungsprotokolle in 3D- oder IMRT-Technik bei der Behandlung von Hepatozellulären Karzinomen nimmt zu. Die strahlentherapeutische Behandlung kann also bei nicht-operablen Patienten neben anderen lokal ablativen Verfahren wie TACE, RFA und Mikrowellenablation nach interdisziplinärer Fallbesprechung und bestenfalls im Rahmen einer laufenden klinischen Studie erfolgen. Auch wenn im Einzelfall interdisziplinär eine Bridging-Therapie beschlossen wird, kann die perkutene Strahlentherapie in der oben genannten Form sinnvoll eingesetzt werden.

Eine weitere neue Therapieoption stellt die Partikeltherapie dar, also die perkutane Bestrahlung mit Protonen (^{1}H) oder Kohlenstoffionen (^{12}C), die im ► Abschn. 23.9 »Aktuelle Trends« dargestellt wird.

Adjuvante Strahlentherapie

Hepatozelluläre Karzinome haben eine hohe Rezidivrate nach chirurgischer Therapie. Nur etwa ein Drittel der Patienten bleibt nach einer Leberresektion über 5 Jahre rezidivfrei. Es gibt zurzeit aber keine gesicherten Daten, die darauf hinweisen, dass eine adjuvante Bestrahlung nach radikaler chirurgischer Resektion einen positiven Einfluss auf die Rezidivrate oder das Überleben hat.

Cholangiozelluläres Karzinom

Primäre Bestrahlung

Die besten Ergebnisse beim cholangiozellulären Karzinom werden durch radikale chirurgische R0-Resektion erzielt. Ein strahlentherapeutischer Ansatz wurde bislang in diversen Studien nur in der inoperablen Situation oder nach inkompletter Resektion geprüft. Es existieren bislang aber keine randomisierten prospektiven Studien, welche die Strahlentherapie bei einer größeren Patientenzahl unter annähernd identischen Bedingungen untersucht haben.

Cave

Insgesamt sind die strahlentherapeutischen Ergebnisse beim inoperablen CCC unbefriedigend.

In einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie von Pitt und Mitarbeitern erbrachte eine zusätzliche Strahlentherapie neben supportiven Maßnahmen keine Lebensverlängerung (Pitt 1995).

Bowling und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv Patienten mit nichtresektablen cholangiozellulären Karzinomen und palliativer Stenteinlage. Die Gruppe, die zusätzlich eine Strahlentherapie erhielt, zeigte ein leicht verlängertes Überleben (10 Monate vs. 7 Monate; Unterschied nicht signifikant). In der Diskussion stellen die Autoren jedoch den marginalen Gewinn an Lebensdauer einem therapiebedingt verlängerten Krankenhausaufenthalt kritisch gegenüber (Bowling 1996). Bei widersprüchlichen Aussagen existiert gegenwärtig keine sichere Indikation zur primären Strahlentherapie beim inoperablen Gallengangskarzinom.

Nichtsdestotrotz werden weiterhin Versuche unternommen, für die Vielzahl an inoperablen CCC eine adäquate und nebenwirkungsarme strahlentherapeutische

Option zu etablieren. In der jüngeren Vergangenheit konnten einige kleine Arbeiten mit überschaubaren Patientenkollektiven zeigen, dass strahlentherapeutische Verfahren zu einer Lebenszeitverlängerung führen können, insbesondere, wenn eine simultane Chemotherapie sowie eine hohe Dosis gegeben werden.

Ein vergleichbares Outcome konnten Park et al. bei 19 Patienten mit inoperablen extrahepatischen CCC erreichen (Park 2006). Es erfolgte eine kombinierte Radiochemotherapie mit Doxifluridin täglich und Paclitaxel wöchentlich vor der Radiotherapie. Im Anschluss wurde eine Gesamtdosis von 45 Gy über 5 Wochen appliziert. Das mediane Gesamtüberleben betrug auch hier 14 Monate. Unter Therapie kam es erfreulicherweise bei 17 von 19 Patienten (89,5 %) zu einer Durchgängigkeit des initial okkludierten Gallenganges.

Den Effekt einer lokalen Dosiseskalation testeten Deodato und Mitarbeiter bei 22 Patienten, von denen 17 einen inoperablen Primarius aufwiesen (Deodato 2006). Hierbei wurde eine perkutane Dosis von 39,6–50,4 Gy appliziert und bei einem Teil der Patienten eine zusätzliche Dosisintensivierung mit 30–50 Gy mittels intraluminaler Brachytherapie (192 Iridium). Die mittlere Überlebensdauer stieg von 13 Monaten im Kollektiv mit der niedrigeren Dosis auf 23 Monate bei den Patienten, die einen brachytherapeutischen Boost erhielten. Bei zwei Patienten kam es zu einer therapieassoziierten höhergradigen Toxizität mir duodenaler Ulzeration im Follow-Up.

Eine neuere Studie einer Freiburger Arbeitsgruppe untersuchte das Ansprechen von Patienten mit inoperablen Klatskin-Tumoren nach fraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie (Fractionated Stereotactical RadioTherapy, FSRT) (Momm 2010). Dabei wurden 13 Patienten mit T3- und T4-Tumoren mit einer medianen Dosis von 45,7 Gy (Spanne 32–56 Gy) mit Einzeldosen von 3 oder 4 Gy bestrahlt. Eine simultane Chemotherapie wurde bei 6 Patienten durchgeführt. Das mittlere Überleben betrug nach Start der Radiotherapie 23,6 Monate. Bei 5 Patienten trat eine rezidivierende Cholangitis im Verlauf auf. Ein ähnliches Konzept verfolgten Kopek und Kollegen, die 27 CCC-Patienten mit einem hypofraktionierten Protokoll mit 3×15 Gy in der Primärsituation bestrahlten und prospektiv evaluierten (Kopek 2010). Das mediane PFS betrug hierbei 6,7 und das Gesamtüberleben 10,6 Monate. Eine höhergradige Duodenal-Toxizität mit Ulzerationen trat im Verlauf bei 6 Patienten auf, 3 entwickelten eine Duodenalstenose.

Tipp

Die perkutane Strahlentherapie ist in der primären Behandlung von CCC-Patienten nur bei nicht-resektablen Tumoren indiziert. Prospektive Daten liegen hierbei für ein breites Patientenkollektiv nicht vor. Sollte die Behandlung aufgenommen werden, so sollte bestenfalls eine simultane Chemotherapie (mit 5-Fluorouracil oder Gemcitabine) durchgeführt werden, um zu einer maximalen lokalen Kontrolle des Tumors beizutragen.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Für Patienten mit einem Klatskin-Tumor im Stadium I und II wurde an der amerikanischen MAYO-Klinik ein spezielles Therapieprotokoll entwickelt, das vor der orthotopen Lebertransplantation eine neoadjuvante Radiochemotherapie vorsieht (Rea 2005). Diese besteht aus einer perkutanen Bestrahlung bis 45 Gy und einer simultanen 5-Fluorouracil-Gabe, gefolgt von einem Brachytherapie-Boost von 20–30 Gy. Im Anschluss erfolgte die Transplantation. Beim Vergleich mit den nicht neoadjuvant behandelten Patienten stellte sich heraus, dass die zusätzliche Radiochemotherapie zu einem signifikant besseren Überleben und einer niedrigeren Lokalrezidivrate führte. Das Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überleben nach Transplantation belief sich auf 92 %, 82 %, und 82 % und nach alleiniger Resektion auf 82 %, 48 % und 21 % ($p < 0.05$) (Tab. 23.2).

Adjuvante Strahlentherapie

Auch in der adjuvanten Situation kann eine Indikationsstellung zur Strahlentherapie noch nicht auf dem Boden prospektiv-randomisierter Studien gestellt werden. Über den Nutzen einer adjuvanten Bestrahlung nach chirurgischer Resektion existieren widersprüchliche Aussagen. Pitt und Mitarbeiter verglichen in einer recht frühen nicht randomisierten prospektiven Studie 50 Patienten mit perihilärem CCC mit oder ohne postoperative Strahlentherapie. Eine mittlere Dosis von 54 Gy wurde in einer Kombination aus externer Bestrahlung und ^{192}Ir-Brachytherapie in der Bestrahlungsgruppe appliziert. Verglichen mit den Patienten, die keine adjuvante Behandlung wünschten, zeigte die Bestrahlungsgruppe kein verlängertes Überleben (medianes Überleben in beiden Gruppen 20 Monate; (Pitt et al. 1995).

Wie im Weiteren dargestellt, scheint aber zumindest nach inkompletter Resektion durch eine zusätzliche postoperative Bestrahlung oder kombinierte Radiochemotherapie ein Überlebensvorteil zu bestehen. In einzelnen Studien konnte gezeigt werden, dass eine postoperative Bestrahlung von extrahepatischen und hilären Gallengangskarzinomen nach unvollständiger Resektion das mediane Gesamtüberleben von 8 auf 24 Monate bzw. von 10 auf 32 Monate verlängern kann (Todoroki 2000; Gerhards 2003). Es gibt außerdem Hinweise, dass eine kombi-

Tab. 23.2 Studien zur primären Radio(-chemotherapie) bei CCC

Autor	*N*	Behandlungsart	Dosis (Gy)	Median (Monate)	Kommentar
Deodato et al. 2006	22 (17 in-oper-abel)	RCHT mit 5-FU, 12 Pat. Boost mit ^{192}Ir 30-50 Gy	39,6 – 50,4 (^{192}Ir Boost mit zusätzlichen 30–50 Gy)	23 Monate (alle Pat.) 13 vs. 22 bei Boost	
Ben-Josef et al. 2005	46	Intraarteriell Floxuridin	60,75 (hyperfraktioniert)	13,3	Prospektive Phase-II-Studie
Park et al. 2006	19	Paclitaxel, Doxifluridin	45	14	
Crane et al. 2002	52	RCHT mit 5-FU bei 38 Pat. 3 Pat. mit BT	30–85	10	
Kopek et al. 2010	27	Stereotaktische RT, hypofraktioniert	45 (3×15)	10,6	26 Klatskin, 1 IHC,
Momm et al. 2010	13	Stereotaktische RT, hypofraktioniert	32–56 3–4 fx/Woche	33,5	Klatskin

RT Radiotherapie; *BT* Brachytherapie; *CTX* Chemotherapie; *RCHT* Radiochemotherapie; *ICH* intrahepatisches Cholangiokarzinom, *fx* Fraktionen
Die Bestrahlungsdosen beziehen sich auf eine perkutane Bestrahlung, wenn nicht anders spezifiziert.

nierte Radiochemotherapie, beispielsweise mit Gemcitabine oder 5-Fluorouracil zu einer weiteren Steigerung des Gesamtüberlebens führen können im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung (Serafini 2001; Hughes 2007; Brunner u. Eccles 2010).

Gerhards und Mitarbeiter untersuchten ebenso retrospektiv den Nutzen einer postoperativen Bestrahlung nach Resektion von hilären CCC mit positiven und negativen Resektionsrändern. Insgesamt 91 Patienten erhielten in der postoperativen Situation entweder keine Bestrahlung, eine alleinige perkutane Strahlentherapie (mediane Dosis 46 Gy) oder eine Kombination aus externer Bestrahlung und intraluminaler HDR-Brachytherapie (mediane Dosis 42 Gy und 10 Gy). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der lokalen Tumorkontrolle zwischen den Gruppen. Allerdings hatten Patienten, die eine adjuvante Bestrahlung erhielten, ein signifikant längeres medianes Überleben (24 Monate vs. 8 Monate). Patienten mit einer Kombinationsbehandlung (perkutane Bestrahlung und Brachytherapie) hatten eine deutlich höhere Therapiemorbidität, ohne dass sich ein verlängertes Überleben gegenüber der alleinigen perkutanen Therapie ergab. Dies betraf insbesondere das Auftreten einer Cholangitis oder von Duodenalgeschwüren, so dass die Autoren die alleinige perkutane Strahlentherapie nach chirurgischer Resektion empfahlen (Matsuzaki et al. 1994).

Ben-David und Mitarbeiter behandelten 81 Patienten mit unterschiedlichen Indikationen (Gallenblasenkarzinom, extrahepatische CCC und Klatskin-Tumore) mit Hilfe einer 3-D-Planung und einer medianen Dosis von 58,4 Gy (Ben-David 2006). Gut die Hälfte der Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie. Etwa ein Drittel der Patienten stellte sich in der adjuvanten Situation nach R0- oder R1-Resektion vor und zwei Drittel wurden nach R2-Resektion primär definitiv bestrahlt. Hierbei konnte immerhin ein mittleres Gesamtüberleben von 14,7 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 11 Monaten erreicht werden. Interessanterweise konnte kein Unterschied hinsichtlich der verbleibenden Überlebenszeit von R1- und R2-resezierten Patienten gefunden werden. In einer retrospektiven Serie von 45 Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, wovon 12 neoadjuvant und 33 adjuvant einer kombinierten Radiochemotherapie zugeführt wurden, konnte ein 5-Jahres-Überleben von 33 % und eine lokale Kontrollrate von 78 % erreicht werden (Nelson 2009). Die median applizierte Dosis betrug hierbei 50,4 Gy und die simultane Chemotherapie bestand aus 5-Fluorouracil.

In einem weiteren adjuvant radiotherapierten Patientenkollektiv (n=60) applizierten Oh et al. eine Gesamtdosis von mindestens 45 Gy perkutan bei R0-resezierten Patienten (n=24) und eine zusätzliche Dosis von 10 Gy bei R1- und R2-resezierten Patienten (n=32 und n=13) (Oh 2007). Die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten waren 36,6 % und 12,3 %, das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate. Als signifikanter prognostischer Faktor mit Einfluss auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben stellte sich ein Lymphknotenbefall dar.

Bei Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie vorrangig mit 5-FU konnten Hughes et al. bei 34 Patienten eine 5-Jahres-lokale-Kontrolle von 70 % erreichen mit einem Gesamtüberleben von 35 % nach 5 Jahren und im Median von 36,9 Monaten(Hughes et al 2007).

Tab. 23.3 Studien zur adjuvanten Therapie mit strahlentherapeutischer Komponente

Autor	*N*	Behandlungsart	Dosis (Gy)	Median (Monate)
Pitt et al. 1995	54	Alleinige vs. Keine RT Res/InRes	40–60 plus 0–18 (HDR)	18,4 (RT) 20 (keine RT)
Todoroki et al. 2000	63	Alleinige vs. Keine RT Res/InRes	43 (+10)	32 (RT) 10 (keine RT)
Gerhards et al. 2003	91	Alleinige vs. Keine RT Res/InRes	46 (+10 (HDR))	24 (RT) 8 (keine RT)
Oh et al. 2007	60	Alleinige vs. Keine RT (3 Pat. Mit simultnaer CTX) Res/InRes	45 (+10 Boost bei R1/R2)	19
Hughes et al. 2007	34	Kombinierte RCHT mit 5-FU	50,4	36,9
Nelson et al. 2009	45	RCHT mit 5-FU (44 Pat.) 33 Pat. adjuvante RT 12 Pat. neoadjuvante RT	50,4	34

[a] p = 0,004

InRes Inkomplette Resektion. *Rad* Bestrahlung. *EBRT* Perkutane Bestrahlung. *IORT* Intraoperative Bestrahlung. *HDR* High-dose-rate-Brachytherapie. *LDR* Low-dose-rate-Brachytherapie; *CTX* Chemotherapie; *RCHT* Radiochemotherapie; die Bestrahlungsdosen beziehen sich auf eine perkutane Bestrahlung, wenn nicht anders spezifiziert).

Die Datenlage ist bei fehlenden prospektiven Studien und insgesamt recht heterogenen retrospektiven monoinstitutionellen Auswertungen für eine konkrete Therapieempfehlung in der Adjuvanz nicht ausreichend. Trotzdem weisen die Daten vieler retrospektiver Analysen auf einen deutlichen Benefit hinsichtlich des Überlebens bei dieser Patientengruppe hin. Nach Möglichkeit sollte nach Indikationsstellung eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU oder Gemcitabine erfolgen. Die Berichte zur kombinierten Behandlung mit Gemcitabine leiten sich hierbei vornehmlich aus der breiten Anwendung der Substanz als Monotherapeutikum oder in Kombiniation mit einem Platinderivat bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien ab (Nelson et al 2009; Eckel 2010; Valle 2010) (Tab. 23.3)

Tipp

Nach inkompletter Resektion sollte eine zusätzliche Radiochemotherapie mit 5-FU oder Gemcitabine empfohlen werden, um die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben zu verlängern.

Gallenblasenkarzinom

Primäre Bestrahlung

Die derzeitige Datenlage rechtfertigt keine primäre Strahlentherapie bei einem inoperablen Gallenblasenkarzinom. Mit gepoolten retrospektiven Daten beschrieb Todoroki ein medianes Überleben von 5,5 Monaten nach alleiniger Strahlentherapie (Todoroki 1997).

Adjuvante Strahlentherapie

In der »adjuvanten« Situation kann ein Überlebensvorteil durch eine Bestrahlung bestehen. Bisher gibt es allerdings nur retrospektive Untersuchungen und keine prospektiven Daten. Bei inkompletter Resektion kann momentan am ehesten die Empfehlung zur additiven Bestrahlung ausgesprochen werden.

In zwei großen retrospektiven datenbank-basierten Auswertungen aus den Vereinigten Staaten lässt sich ein Überlebensvorteil bei adjuvanter alleiniger Strahlentherapie oder kombinierten Radiochemotherapie ableiten. So sahen Mojica et al. nach Auswertung von 3187 Patienten einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben von 6 Monaten (adjuvante RT 14 Monate, keine adjuvante RT 8 Monate) bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (Mojica 2007). Eine weitere größere Auswertung von 4180 Patienten konnte zeigen, dass die adjuvante Bestrahlung bei Patienten im Stadium ≥ T2N+ das mediane Überleben von 8 auf 15 Monate verlängern kann (Wang 2008).

Tipp

In Einzelfallsitutationen wie beispielsweise großem Primärtumor, positiven Resektionsrändern und ausgeprägtem Lymphknotenbefall kann eine Indikation zur adjuvanten oder additiven Strahlentherapie gestellt werden.

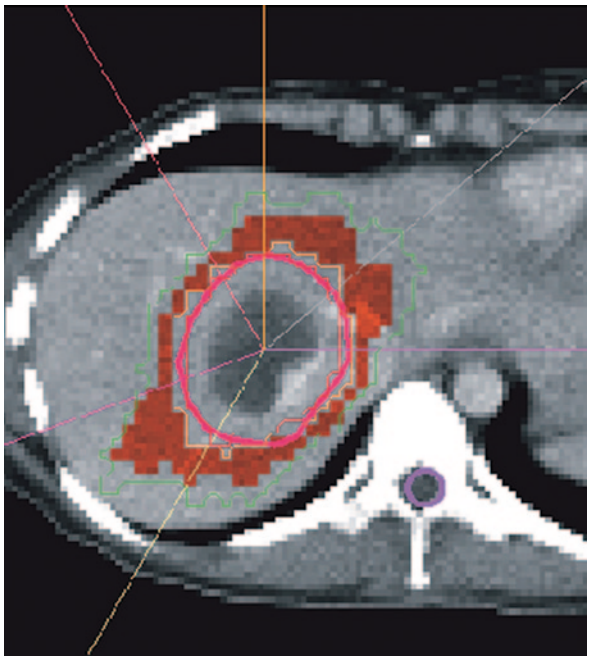


Abb. 23.1 Dosisverteilung einer der V. cava anliegenden Metastase eines Mammakarzinoms; *links* Bestrahlung aus 6 Einstrahlrichtungen. Das PTV ist durch die dicke rote Linie markiert und wird von der 80 %-Isodose (*orange*) umfasst. Die Leber wird durch einen steilen Dosisgradienten geschont (*grün*: 50 %-Isodose)

Lebermetastasen

Einen potenziell kurativen Behandlungsansatz hat die stereotaktische Bestrahlung von intrahepatischen Tumoren bei Patienten im Stadium der Oligometastasierung bei einigen wenigen Tumoren, insbesondere bei zugrundeliegendem kolorektalen Karzinom.

Blomgren und Lax publizierten erstmals einen stereotaktischen Bestrahlungsansatz bei Leber- und Lungentumoren (Blomgren et al. 1995, 1998). Durch optimierte Lagerungstechnik und Atembewegungsreduktion kann bei der Planung eine verbesserte Leberschonung erfolgen, sodass auch mit hohen Einzeldosen bestrahlt werden kann. Eine Dosisverteilung einer stereotaktischen Bestrahlung ist in Abb. 23.1 zu sehen. In einer Phase-I- und -II-Studie konnten bei geringer Morbidität lokale Tumorkontrollraten von 80 % nach 18 Monaten erzielt werden (Herfarth et al. 2001).

Hierbei wurden Einzeldosen von bis zu 26 Gy pro Isozentrum appliziert. Der Verlauf einer stereotaktisch bestrahlten Metastase ist in Abb. 23.2 dargestellt. Die Morbidität der Behandlung war gering. Kein Patient entwickelte die klinische Symptomatik einer radiogenen Hepatopathie. Eine fokal sichtbare Strahlenreaktion in der CT-Bildgebung war auf den Hochdosisbereich beschränkt (Herfarth et al. 2003).

Es folgten weitere vorrangig prospektive Phase-I-Machbarkeitsstudien, die monoinstitutionell durchgeführt wurden und in erster Linie der Dosisfindung dienten. In den meisten Fällen wurden stark hypofraktionierte Protokolle wie beispielsweise 3×12,5 Gy oder 3×20 Gy eingesetzt. Die meisten behandelten Patienten hatten hepatische Metastasen bei zugrundeliegendem kolorektalen Karzinom. Oftmals wurden jedoch Patienten mit Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren und in selteneren Fällen auch primäre Lebertumore wie HCC und CCC eingeschlossen. Eine der größeren prospektiven Studien und die einzige bisher mit multi-institutioneller Durchführung untersuchte eine Dreizeit-Radiotherapie bei Patienten mit 1–3 Lebermetastasen, bei denen der Durchmesser einzelner Läsionen nicht größer als 6 cm sein durfte (Rusthoven 2009). In einem ersten Schritt wurde hierbei eine Dosiseskalation von 36–60 Gy Gesamtdosis unternommen. Im Phase-II-Teil erfolgte dann die sukzessive Bestrahlung von 47 Patienten mit insgesamt 63 Läsionen mit 3×20 Gy, was zu einer lokalen Kontrolle von 95 % und 92 % nach 1 und 2 Jahren führte (Tab. 23.4). Es trat lediglich bei einem Patienten eine Grad-III-Toxizität auf, sodass die Methode insgesamt als sicher eingestuft werden muss, wenn sie institutionell etabliert ist.

Rule et al. konnten in einer Phase-I-Studie zur Dosisfindung eines hausinternen Behandlungsprotokolls eine Dosisabhängigkeit der lokalen Kontrolle herausstellen (Rule 2011). Hierbei wurden Dosen von 30–60 Gy in 3–5 Fraktionen appliziert. Die lokale Kontrolle betrug dabei 56 %, 89 % und 100 % nach immerhin 2 Jahren Follow-Up. Höhergradige Toxizitäten konnten nicht beobachtet werden. In einer weiteren Studie wurden Dosen von 3×12,5 Gy und 3×15 Gy bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms verschrieben (van der Pool 2010). Die lokale Kontrolle nach 2 Jahren war bei 74 %, höhergradige Toxizitäten wurden auch hier nicht beobachtet. Die Arbeitsgruppe um Goodman et al. konnte bei 26 Patienten mit insgesamt 40 Läsionen mit Einzeitdosen von 18–30 Gy eine lokale Kontrolle von 77 % erreichen, ohne dass relevante Nebenwirkungen auftraten (Goodman 2010).

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die lokal ablative perkutane Hochpräzision-Strahlentherapie mit hohen Einzeldosen über 10 Gy bei Patienten mit Lebermetastasen eine hohe lokale Kontrolle von 70 bis zu 100 % nach 2 Jahren erzielen kann und zudem ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil hat. Noch fehlen große randomisierte Studien, die beispielsweise andere lokal-ablative Verfahren wie die RFA oder die chirurgische Resektion mit der perkutanen Hochdosis-Radiatio vergleichen. Eine kürzlich initiierte multizentrische Studie vergleicht die RFA direkt mit der SBRT bei Patienten mit –4 hepatischen Metastasen (RAS01-Trial, NCT01233544) (Hoyer 2012).

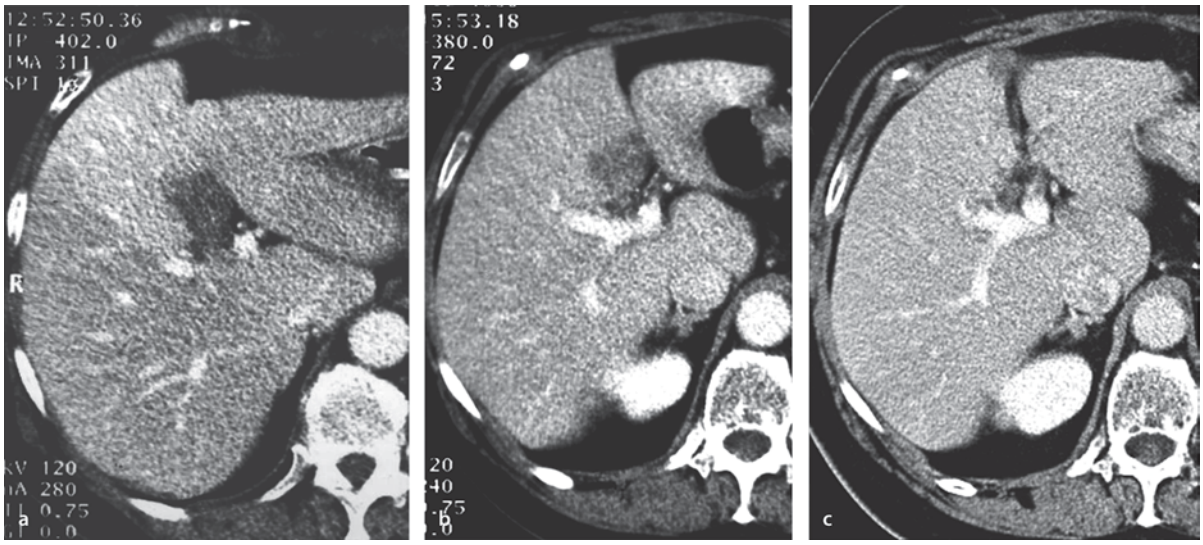


Abb. 23.2 Verlauf nach Behandlung einer von zwei bestrahlten Metastasen eines Pankreaskarzinoms: **A** zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung (die Leber ist durch die Abdominalkompression leicht verkippt), **B** 6 Wochen nach der Behandlung zeigt sich noch keine signifikante Größenänderung, **C** 5 Monate nach der Behandlung ist eine deutliche Größenreduktion sichtbar, sodass die Metastase nur noch in einer tieferen Schicht als kleine Läsion abgegrenzt werden kann (7 % des ursprünglichen Volumens: partielle Remission)

Tab. 23.4 Übersicht neuere prospektive Studien und größere retrospektive Analysen zur SBRT bei Lebermetastasen.

Autor/Jahr		Anzahl Patienten (Läsionen) (lesions)	Anzahl Fraktionen	Gesamtdosis	Lokale Kontrolle
Rule et al. (2011)	Prospektiv (Phase-I)	27 (37)	3–5	30–60 Gy (30 in 3 fx, 50 und 60 Gy in 5 fx)	56 %, 89 %,100 % für 30, 50 und 60 Gy nach 2 Jahren
Goodman et al. (2010)	Prospektiv (Phase-I)	26 (40)	1	18–30 Gy	77 % nach 1 Jahr
Van der Pool et al. (2010)	Prospektiv (Phase-I)	20 (31)	3	37,5 Gy (n = 29) 45 Gy (n = 2)	74 % nach 2 Jahren
Rusthoven et al. (2009)	Prospektiv (Phase I-II)	47 (63)	3	36–60	95 % und 92 % nach 1 und 2 Jahren
Lee et al. (2009)	Prospektiv (Phase I)	68	6	27,7–60 Gy (Median 41,8 Gy)	71 % nach 1 Jahr
Katz et al. (2007)	Retro-spektiv	69 (174)	7–20	30–55 Gy (Median 48 Gy)	76 % und 57 % nach 10 und 20 Monaten

fx Fraktionen

23.4.3 Andere lokale Therapieverfahren

Laserinduzierte Thermotherapie

Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) gehört zu den minimalinvasiven Therapiemodalitäten, die besonders im deutschsprachigen Raum propagiert werden. Hierbei wird über ein spezielles Applikatorsystem eine Sonde in das Zentrum der Metastase vorgeschoben und diese dann mit Hilfe eines Infrarotlasers thermisch zerstört. Eine Therapie bis zu einer maximalen Größe von 5 cm ist beschrieben. Eine 2001 publizierte Zwischenanalyse dieser Methode berichtet von 606 behandelten Patienten mit 1651 Lebermalignomen, die mit 6030 Laserapplikationen behandelt wurden (Vogl 2001). Bei den ersten 100 behandelten Patienten lag die absolute lokale Tumorkontrollrate nach 6 Monaten bei 29 %, bei den nächsten 100 Patienten

konnte das Ergebnis auf 67 % gesteigert werden. Die sechsmonatige absolute lokale Tumorkontrollrate betrug schließlich 97 % bei den letzten 150 Patienten (Vogl 1999). Lokale Kontrollraten über 6 Monate oder aktuarische Zahlen wurden in den Publikationen nicht erwähnt. Das mediane Überleben bei Patienten, die mit dieser Methode behandelt wurden, wird mit 40 Monaten angegeben (Vogl et al. 2001). Nebenwirkungen treten bei etwa 3,5 % der Therapiesitzungen auf. Die Rate an schweren Nebenwirkungen liegt bei 1,2 % (Vogl et al. 2001). Wie bei allen thermischen Verfahren ist bei einer zentralen Tumorlage eine unmittelbare Nachbarschaft zu Gefäßstrukturen, insbesondere zu den Gallenwegen, gefürchtet. Hierdurch können bei gleichzeitiger Reduktion der therapeutischen Temperatur am Gefäßrand entferntere Leberstrukturen durch Temperaturtransport beschädigt werden (Helmberger 2001). Bei entsprechender Erhöhung der applizierten Temperatur besteht die Gefahr der thermischen Zerstörung der Gefäße (Vogl et al 2001).

Radiofrequenzablation.

Auch die Radiofrequenzablation (RFA) gehört zu den thermischen Ablationsverfahren. Sie unterscheidet sich jedoch durch die angewandte Technik, mit der die Hitze erzeugt wird. Das Prinzip des Verfahrens beruht auf der biophysikalischen Wechselwirkung hochfrequenter Wechselstromfelder mit dem behandelten Gewebe. Die durch den Wechselstrom induzierte Ionenbewegung bewirkt eine Erhitzung des Gewebes. Als maximal therapierbarer Tumordurchmesser gilt auch hier 5 cm. Die Therapiekontrolle erfolgt über die Änderung des Gewebewiderstandes und Temperaturmessung in der Sondenumgebung. Eine Kontrolle des Ablationsergebnisses kann erst 12 Stunden nach Therapie mittels kontrastmittelverstärktem CT oder MRT erfolgen. MRT-taugliche RF-Applikatoren sind noch nicht kommerziell erhältlich (Helmberger et al. 2001). Die größten mit dieser Methode behandelten Patientenzahlen mit der längsten Nachbeobachtungszeit wurden von Solbiati und Mitarbeitern publiziert (Solbiati et al. 2001). Bei insgesamt 117 behandelten Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen lag das mediane Überleben nach Therapie bei 36 Monaten. Die aktuarische lokale Tumorkontrolle betrug nach 18 Monaten 56 %. Es wurde eine signifikante Abhängigkeit der lokalen Tumorkontrolle von der Größe der behandelten Läsionen beobachtet: Tumoren kleiner als 2,5 cm wurden zu 78 % lokal kontrolliert, Läsionen von 2,6–4 cm Größe zu 47 % und noch größere Metastasen lediglich in 32 % der Fälle. In den ersten 6 Monaten nach Therapie traten 77 % der lokalen Therapieversager auf, weitere 19 % in den folgenden 6 Monaten und 4 % nach mehr als einem Jahr. Im Gesamtkollektiv wurde eine schwerwiegende Komplikation (Kolonperforation) beschrieben (Solbiati et al. 2001).

Kryotherapie

Ein weiteres thermisches Ablationsverfahren bietet die Kryotherapie. Wird ein biologisches Gewebe stark abgekühlt, kommt es zu einer Kristallisation ungebundenen Wassers im intra- und extrazellulären Raum. Ob es primär zu einer Vereisung des intrazellulären oder des extrazellulären Kompartiments kommt, ist abhängig von der Kühlrate. In unmittelbarer Elektrodennachbarschaft entsteht eine Nekrose. Die in weiterer Entfernung stattfindende Eisbildung im extrazellulären Raum führt zu einer Zunahme des osmolaren Drucks gegenüber dem intrazellulären Kompartiment mit nachfolgender Zelldehydratation. Ein zusätzlicher Endothelschaden bewirkt bei kleinen Gefäßen eine Thrombosierung mit sekundärer Ischämie der Umgebung. Die Kryotherapie wird häufig in Kombination mit einer Laparotomie durchgeführt, um verbleibende Tumorreste nach Metastasenresektion intraoperativ zu zerstören. Wie von Seifert und Junginger zusammengestellt, beträgt die Lokalrezidivrate zwischen 8 und 44 % (Seifert u. Junginger 2001). Die in der Literatur beschriebenen Komplikationen beinhalten Blutungen, biliäre Fistelbildungen, Leberversagen, Pleuraergüsse, sekundäre Infektionen und Nachbarorganverletzungen. In seltenen Fällen wurde auch eine Hypothermie des Patienten beschrieben. In Tierexperimenten fanden sich auch Herzrhythmusstörungen (Ross et al. 1994). Bei der Vereisung einer Läsion muss allerdings beachtet werden, dass das nekrotisierte Areal deutlich kleiner ist, als es die bildlich dargestellte Vereisungszone vermuten ließe (Brunken et al. 1999). Ebenso muss wie bei den anderen thermoablativen Verfahren ein Temperaturtransport in andere Leberanteile und ein verminderter lokaler thermischer Effekt bei einer Tumorlage an einem stark durchströmten Gefäß bedacht werden (Brunken et al. 1999).

Perkutane Alkoholinjektion

Bei der perkutanen Alkoholinjektion (PAI) handelt es sich um ein nichtthermisches lokales Ablationsverfahren, bei dem mittels perkutaner Alkoholinjektion eine Tumornekrose herbeigeführt wird. Diese Methode wird v. a. beim HCC angewendet, da durch das meist zirrhotische Lebergewebe und das Vorhandensein einer Tumorkapsel eine Diffusion des Alkohols in nichtbetroffenes Lebergewebe reduziert ist. Livraghi und Mitarbeiter behandelten HCC-Patienten mit dieser Methode und publizierten ein 3-Jahres-Überleben von 63 % bei solitärem Leberherd (162 Patienten) und 31 % bei multiplen Tumorknoten (45 Patienten; Livraghi et al. 1992). Giovanni und Mitarbeiter

berichten von 40 Patienten mit Lebermetastasen, die mittels PAI behandelt wurden. Die aktuarische 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten lag bei 39 %. Die absolute Nekroserate der behandelten Tumoren wurde allerdings nur mit 54 % angegeben, weitere 32 % hatten eine partielle Nekrose (Giovannini u. Seitz 1994). Neben der Gefahr einer Lebergefäßverletzung ist die Schwierigkeit einer kontrollierten lokalen Alkoholapplikation ohne überschießende Gewebsdiffusion die größere Komplikationsgefahr (Brunken et al. 1999).

Besonders effektiv scheint die PAI bei HCC-Läsionen unter 2 cm, da Nekroseraten von mehr als 90 % erreicht werden können. (Lencioni 1995). In einer prospektiven randomisierten Studie konnten Huang et al. zeigen, dass bei einem selektionierten Patientengut (Durchmesser Läsion kleiner 3 cm, max. zwei Läsionen, Vorliegen einer chronischen Hepatitis oder kompensierten Leberzirrhose) die Überlebensraten nach 1–5 Jahren nach Resektion versus PAI kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ist (Huang 2005).

Transarterielle (Chemo-)Embolisation

Unter normalen Umständen werden Leberzellen sowohl durch die A. hepatica als auch durch das Pfortadersystem versorgt. Im Gegensatz hierzu ist die Versorgung von Leberzellkarzinomen vornehmlich arteriell, weshalb hier ein therapeutischer Ansatz durch Embolisation möglich wird (transarterielle (Chemo-)Embolisation TAE bzw. TACE). Durch selektive Katheterisierung des tumorversorgenden Arteria-hepatica-Astes erfolgt zum einen die Ischämie erzeugende Embolisation, zum anderen kann zusätzlich (vor Embolisation) lokal ein Chemotherapeutikum appliziert werden (Chemo-Embolisation). Ist eine hochselektive Katheterisierung möglich, so kann eine weitestgehende Leberschonung erfolgen. Die Mortalität bei fortgeschrittener Leberzirrhose liegt bei 37 % (Bismuth 1992), sodass die Indikation zur Chemo-Embolisation nur bei Child-A- oder -B-Zirrhose gegeben ist. Eine relative Kontraindikation ist auch die Pfortaderthrombose. Ansprechraten liegen bei 50 %. Yamada und Mitarbeiter berichteten bei 793 behandelten Patienten von einem Überleben von 51 % und 24 % nach einem Jahr bzw. 2 Jahren (Yamada 1990).

23.5 Bestrahlungstechnik

23.5.1 Ganzleberbestrahlung

Zur palliativen Ganzleberbestrahlung bei Kapselspannungsschmerz oder diffuser Metastasierung wird die gesamte Leber (CT- bzw. Tastbefund plus 2 cm) über appa-Gegenfelder oder nach 3-D-Bestrahlungsplanung bestrahlt. Die Nieren sollten zumindest ab 12–14 Gy in den p-a-Feldern ausgeblockt werden. Je nach Körperdurchmesser werden zur Bestrahlung Photonen mit höheren Energien benötigt. Es sind unterschiedliche Dosierungen beschrieben: Diese reichen von 16 × 1,6 Gy (Borgelt 1981) bis zu 7 × 3 Gy (Leibel 1987), ohne dass hierbei relevante Unterschiede im Ansprechen oder den Nebenwirkungen zu Tage traten.

23.5.2 Konformierende Bestrahlung

Für intrahepatische Tumoren wird nach Bestrahlungsplanungs-CT ein kontrastmittelverstärktes diagnostisches CT für die Konturierung des Zielvolumens verwendet.

Der Sicherheitssaum, um mikroskopische Ausbreitung, Lagerungsungenauigkeiten und Atembewegung zu berücksichtigen, beträgt in der Transversalebene 1–1,5 cm um den sichtbaren Tumor. Für cholangiozelluläre Tumoren muss der Sicherheitssaum erweitert werden, da diese Tumoren subendothelial eine deutlich größere Ausdehnung haben können, als das CT-Bild es vermuten ließe (3–5 cm in Richtung der Gallengänge). Die Atembewegung in kraniokaudaler Richtung lässt sich am einfachsten unter Durchleuchtung evaluieren. Entsprechende Messungen müssen berücksichtigt werden. Mittlere Atembewegungen von 2 cm in kraniokaudaler Bewegung wurden beschrieben (Shimizu 1999). Die applizierbare Gesamtdosis hängt stark vom belasteten Lebervolumen ab. Mit einer hyperfraktionierten Therapie (2 × 1,5 Gy) kann ein Tumor mit über 70 Gy bestrahlt werden. Die mittlere Leberdosis sollte jedoch unter 31 Gy beschränkt bleiben (Dawson et al. 2001, 2002). Allerdings existiert bei zirrhotisch vorgeschädigter Leber ein deutlich eingeschränkter Volumeneffekt (Cheng 2002). Inwieweit eine zusätzliche Chemotherapie die Lebertoleranzdosis beeinträchtigt, ist umstritten und abhängig vom applizierten zytostatischen Wirkstoff. Bei extrahepatischen Gallengangskarzinomen sollte insbesondere bei hilusnahen Tumoren die Möglichkeit des subendothelialen Tumorwachstums berücksichtigt werden und das Zielvolumen 3–5 cm in die Leber erweitert werden (s. oben). Dosislimitierende Strukturen sind neben der Leber das Duodenum und der Magen. Nach 45–50 Gy mit 1,8–2 Gy Einzeldosen ist insbesondere bei makroskopischem Resttumor an eine weitere Dosisaufsättigung z. B. mittels intraluminaler Brachytherapie zu denken (3–4 × 5 Gy HDR-Brachytherapie dosiert auf 10 mm Tiefe (Fritz 1994).

Tab. 23.5 Studien mit großvolumiger Leberbestrahlung in der Palliation unter Angabe von Gesamtdosis (GD) und Einzeldosis (ED)

Autor, Jahr	*n*	GD (Gy)	ED	Symptombesserung (%)	Medianes Überleben (Monate)
Phillips et al. 1954	36	19,4–36,4	8–22 Fraktionen [a]	72	k. A.
Turek 1975	11	16–25	1,5 Gy	90	k. A.
Prasad et al. 1977	20	19–31	2,5–4 Wochen [a]	95	4
Sherman et al. 1978	55	24	3 Gy	89	4,5
Borgelt et al. 1981	103	21–30	1,6–3 Gy	55	2,8
Rotman et al. 1986	33	Mittel 27,5	1,5–2 Gy	84	7
Leibel et al. 1987	187	21	3 Gy	80	4,3

[a] Einzeldosen jeweils nicht näher spezifiziert.

23.6 Ergebnisse

Der Nutzen einer Ganzleberbestrahlung zur Symptomlinderung bei Kapselspannungsschmerz oder ausgeprägter Cholestase ist gesichert. Zahlreiche Studien berichten von einer Symptomverbesserung von bis zu 95 % (Tab. 23.5).

Eine Dosiseskalationsstudie bei Ganzleberbestrahlung mittels Einzeldosen von 1,5 Gy in Hyperfraktionierung (2 Fraktionen pro Tag) führten Russell und Mitarbeiter durch. Bei insgesamt 173 Patienten wurde die applizierte Gesamtdosis sequenziell von 27 Gy über 30 Gy auf 33 Gy gesteigert. Bei dieser insgesamt geringen Dosissteigerung konnte durch eine höhere Gesamtdosis keine Verlängerung des medianen Überlebens (4,1–4,3 Monate) beobachtet werden (Russell 1993).

Cave

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Lebertoxizität bei den mit 33 Gy behandelten Patienten.

Die aktuarische Wahrscheinlichkeit für einen radiogenen Leberschaden nach 6 Monaten lag hier bei 10 %. Bei keinem der 122 Patienten, die mit einer geringeren Dosis behandelt wurden, konnte eine klinisch apparente radiogene Hepatopathie festgestellt werden (Russell et al. 1993).

Mit Hilfe der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung können suffiziente Leberanteile geschont werden. An der University of Michigan in Ann Arbor wurden verschiedene Studien mit einer Kombination aus intraarterieller Chemotherapie und konformierender Bestrahlung durchgeführt. Bei der Behandlung von Lebermetastasen mit einer Dosis von 48–72,6 Gy hyperfraktioniert in Kombination mit intraarterieller Fluorodesoxyuridine (FdUrd) zeigten 50 % der 22 behandelten Patienten einen Tumorrückgang. Die aktuarische lokale Tumorkontrolle lag bei 25 % nach 12 Monaten. Es zeigte sich bei keinem der behandelten Patienten eine signifikante hepatische Toxizität (Robertson et al. 1995). Eine weitere Dosiseskalation bis zu 90 Gy bei Hyperfraktionierung mit 1,5-Gy-Einzeldosen und einer intraarteriellen FdUrd-Chemotherapie führte bei nur einem von 43 Patienten zu einer vorübergehenden Strahlenhepatopathie. Diese im Median $10 \times 10 \times 8$ cm großen Tumoren zeigten in 68 % ein partielles oder komplettes Therapieansprechen. Das mediane Zeitintervall bis zur erneuten Progression betrug 6 Monate. Das Überleben der Patienten, die mit über 70 Gy behandelt wurden, war signifikant besser als bei den Patienten mit einer geringeren Dosis (Dawson et al. 2000). Eine weitere Steigerung der lokalen Dosisapplikation bietet die stereotaktische Bestrahlung (▶ Abschn. 23.9).

23.7 Nebenwirkungen

Ingold und Mitarbeiter publizierten 1965 eine wegweisende Arbeit über die Strahlenempfindlichkeit der Leber, welche die weitere Entwicklung der Bestrahlung bei Tumoren in der Leber beeinflusste (Ingold 1965).

Sie beschrieben 13 Fälle, die nach einer Ganzleberbestrahlung mit einer Dosis von 31–50 Gy bei fraktionierter Behandlung eine radiogene Hepatopathie entwickelten. Es stellte sich hierbei eine deutliche Dosisabhängigkeit heraus. Wharton und Mitarbeiter beobachteten eine Inzidenz der radiogenen Hepatopathie von 20 % bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach einer abdominellen Bestrahlung mit der »Moving-strip-Technik« mit 25–29 Gy in 12 Tagen (Wharton 1973). Diese in den Arbeiten beschriebene radiogene Hepatopathie entwickelte sich 2 Wochen bis 7 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie. Sie war klinisch v. a. charakterisiert durch Aszites, Gewichts-

zunahme und einen deutlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase (das 3- bis 10-Fache der Normalwerte). Ein Ikterus und signifikante Erhöhungen anderer Leberenzyme werden seltener beobachtet als z. B. bei einer medikamentösen Leberschädigung (Lawrence 1995). Die Mortalität der radiogenen Hepatopathie beträgt 10–20 %.

Histologisch findet man eine Verstopfung der Sinusoide und der zentralen Anteile der Leberläppchen mit Erythrozyten, kombiniert mit einer Atrophie der inneren Anteile (Zone 3) der Läppchenarchitektur. Eine große Anzahl feiner Bindegewebsfäden durchzieht die efferenten Venen, in denen sich Erythrozyten verfangen (Lawrence et al 1995). Reed und Cox waren die Ersten, welche die histologischen Veränderungen der Leber nach Bestrahlung systematisch aufbereiteten (Reed u. Cox 1966). Sie fanden Ähnlichkeiten mit Veränderungen in den Leberläppchen bei einer venookklusiven Erkrankung (VOD, »veno-occlusive disease«) der Leber. Im Gegensatz zum Budd-Chiari-Syndrom sind bei der venookklusiven Erkrankung die großen Lebergefäße nicht von den beschriebenen Phänomenen betroffen, sondern frei durchgängig (Lawrence et al. 1995). Die akuten Veränderungen können sich zurückbilden (Reed u. Cox 1966) oder in eine chronische Strahlenveränderung der Leber übergehen (Lewin u. Millis 1973).

Dieser chronische Strahlenschaden ist charakterisiert durch einen ausgeprägten vaskulären Schaden, eine Leberzellatrophie, einen Kollaps der Leberläppchenstruktur und eine portale Fibrose (Lewin u. Millis 1973). Insgesamt zeigt sich eine Zerrüttung der Läppchenstruktur: variable Abstände zwischen Glissonschem Trias und den Zentralvenen, Fibrosierung der Zentralvenen, Fibrosebrücken (Reed u. Cox 1966) zwischen Pfortaderästen und Zentralvenen sowie konzentrische Fibrosierung der portalen Areale, insbesondere um die Pfortaderäste und die Gallenwege (Lawrence 1995).

Auf dem Boden publizierter Komplikationsraten schätzten Emami und Mitarbeiter 1991 Gewebe-toleranzdosen ab.

Tipp

Für die Leber ergab sich hierbei eine deutliche Volumenabhängigkeit.

Die TD 5/5 (5 % schwere Komplikationen innerhalb von 5 Jahren) lag bei einer Ganzleberbestrahlung bei 30 Gy. Wenn nur zwei Drittel oder ein Drittel der Leber bestrahlt wurden, erhöhte sich die TD 5/5 auf 35 Gy bzw. 50 Gy (Emami et al. 1991).

Basierend v. a. auf den Erfahrungen der Dosiseskalationsstudien der Ann-Arbor-Gruppe wurden eine Reihe theoretischer Modelle aufgestellt, um eine radiogene Hepatopathie vorherzusagen. Die 2001 von Dawson und Mitarbeitern publizierten Daten zur Toleranzdosis zeigen einen noch deutlich ausgeprägteren Volumeneffekt der Leber als ursprünglich 1991 von Emami und Mitarbeitern abgeschätzt: Die TD 5/5 steigt bei Ganzleberbestrahlung, zwei Drittel Leberbelastung und einem Drittel Leberbelastung von 31 Gy auf 47 Gy bzw. 90 Gy bei Hyperfraktionierung mit täglich 2×1,5 Gy (Dawson 2001). Ein wichtiger Parameter bei der Abschätzung der klinisch relevanten Leberschädigung scheint die mittlere Leberdosis zu sein: Bei einer mittleren Leberdosis unter 31 Gy wurden bei keinem der Patienten der Ann-Arbor-Gruppe klinische Zeichen einer radiogenen Hepatopathie gesehen (Dawson et al. 2001). Bei eingeschränkter Leberfunktion muss mit einem reduzierten Volumeneffekt und somit mit einer niedrigeren Lebertoleranz gerechnet werden (Cheng et al. 2002). Weitere Risikoorgane in der Nachbarschaft sind das Duodenum (50 Gy bzw. 60 Gy), der Magen (60 Gy bzw. 70 Gy), das Kolon (55 Gy bzw. 65 Gy) mit den in Klammern angegebenen Toleranzdosen TD 5/5 und 50/5 für Teilbelastung (Emami 1991). Bei intraluminaler Brachytherapie muss durch die mechanische Manipulation mit einer Cholangitisrate von bis über 60 % gerechnet werden (Gerhards et al. 2003).

23.8 Nachsorge

Wegen des hohen Rezidivrisikos bei allen primären hepatobiliären Tumoren ist eine regelmäßige Nachsorge erforderlich.

Diese beinhaltet beim hepatozellulären Karzinom neben der Überprüfung der Leberfunktion auch die Bestimmung des AFP-Spiegels und eine regelmäßige Bildgebung. Beim Auftreten neuer Tumorknoten kann ggf. eine erneute Operation oder, bei Inoperabilität, eine lokale Therapiemaßnahme eingeleitet werden. Häufig signalisiert auch ein Anstieg des CEA ein Rezidiv eines hepatischen Tumors. Die Bestimmung des CA19-9 kann beim Gallengangskarzinom ein Rezidiv andeuten. Differentialdiagnostisch werden erhöhte Werte jedoch auch bei Cholangitis angetroffen. Die Möglichkeiten einer Salvage-Therapie sind bei diesen Tumoren allerdings begrenzt und der Nutzen ist nicht erwiesen. Auch der Einsatz einer Chemotherapie konnte bisher in Phase-III-Studien nicht positiv bewertet werden. Meist bleibt lediglich die Palliation beim ikterischen Patienten mit interner oder externer Gallenableitung. Eine Chemotherapie mit Gemcitabin hat in kleineren Phase-II-Studien beim Gallengangskarzinom ein Therapieansprechen von 30 % gezeigt (Kubicka et al. 2001).

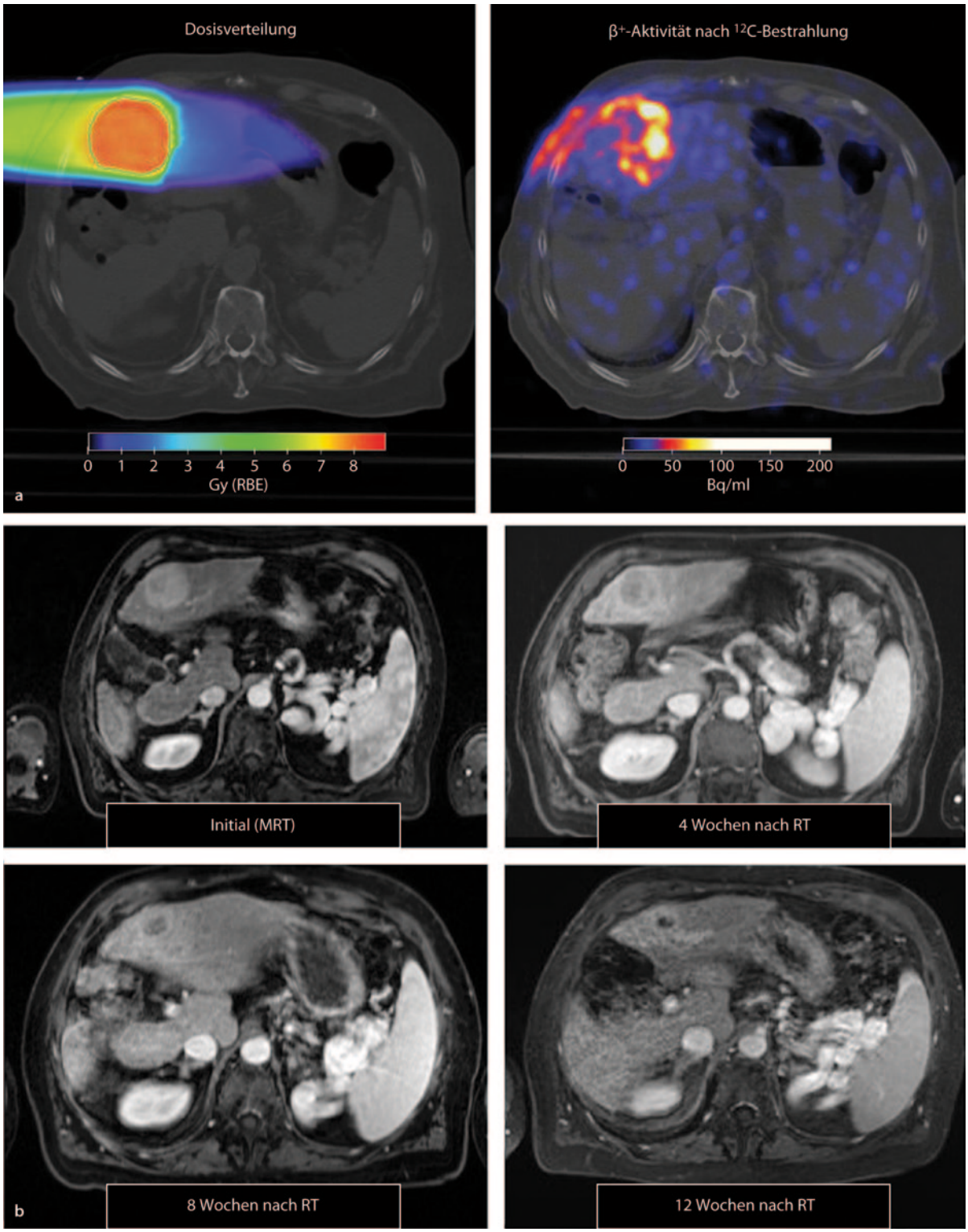


Abb. 23.3 Dosisverteilung und β^+-Aktivität nach Kohlenstoffionenbestrahlung (^{12}C) eines HCC-Herdes und Verlauf nach Behandlung.

23.9 Aktuelle Trends

Wie in ▶ Kap. 10 »Hadronentherapie« bereits beschrieben zeichnet sich die Partikelbestrahlung durch einen vorteilhaften Tiefendosisverlauf (invertiertes Dosisprofil, »Bragg-Peak«) und eine höhere relative biologische Wirksamkeit (RBW) aus. Gerade bei HCCs, bei denen eine hohe Bestrahlungsdosis und eine besondere Schonung des umgebenden Lebergewebes notwendig sind, sind die besonderen physikalischen und biologischen Charakteristika der Kohlenstoffionen-Therapie eine interessante therapeutische Option (◘ Abbildung 23.3). In Anbetracht der Zunahme neu geschaffener Partikelzentren wie beispielsweise des Heidelberger Ionenstrahlen-Therapiezentrums (HIT) im Jahre 2009 steht diese neue Bestrahlungstechnik zunehmend zur Verfügung (Habermehl 2013; Combs 2011).

Für HCC-Zelllinien konnten in-vitro-RBW-Werte von ca. 2–3 bestimmt werden, je nach betrachtetem Endpunkt und Zelllinie (Jianshe 2006). Bereits seit einem guten Jahrzehnt werden Erfahrungen aus japanischen Kliniken mit Schwerionenanlagen (Chiba, Tsukuba) berichtet, die insgesamt auf eine gute Verträglichkeit und therapeutische Effektivität hindeuten, wenngleich größere prospektive Studien noch ausstehen (Kato 2004; Komatsu 2011).

In einer frühen prospektiven Dosis-Eskalationsstudie zur Kohlenstoffionenbehandlung bei 24 HCC-Patienten berichten Kato und Kollegen lokale Kontrollraten von über 90 % ein Jahr nach Behandlung (Kato et al. 2004). Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Tumorstadien: 10 Patienten in Stadium II, 6 in Stadium IIIA und 8 in Stadium IVA. Das Dosiskonzept sah 15 Fraktionen vor, bei einer applizierten Gesamtdosis von 49,5 GyE–79,5 GyE in der höchsten Dosisstufe. Das mediane Follow-Up betrug 73 Monate. In 71 % der Fälle zeigte sich ein Tumoransprechen und die lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Läsionen betrug 92 %, 81 % und 81 % nach 1, 3 und 5 Jahren. Dosislimitierende Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Autoren empfehlen eine Gesamtdosis von 72 GyE, da hierbei das Verhältnis von lokaler Tumorkontrolle zur Häufigkeit von Grad-III-Nebenwirkungen am günstigsten beschrieben ist.

Aus einem Mangel an weiteren prospektiven Studien zur Kohlenstoffionentherapie stützen sich die bisherigen Empfehlungen auf eine kürzlich publizierte große retrospektive Analyse von 343 Patienten mit 386 Tumoren, wovon 101 Patienten mit 108 Tumoren mit Kohlenstoffionen und die restlichen Patienten mit Protonen behandelt wurden (Komatsu et al. 2011). Die Kohlenstoffionentherapie setzte sich insgesamt aus 4 Protokollen zusammen, bei denen 4–20 Fraktionen appliziert wurden bis zu Gesamtdosen von 52,8–76 GyE. Diese Patienten hatten eine lokale Kontrollrate von 93 % nach 5 Jahren und eine Überlebensrate von 36,3 % für denselben Zeitraum. Es wurden in beiden Gruppen keine therapieassoziierten Todesfälle berichtet. Die multivariate Analyse identifizierte die Tumorgröße als einzigen unabhängigen Risikofaktor für ein Lokalrezidiv beim gesamten Patientengut.

Eine etwas bessere Datenlage hinsichtlich klinischer Evidenzkriterien zeigt sich für die Protonentherapie. Hier können insgesamt 3 monoinstitutionelle Phase-II-Studien angeführt werden (Bush 2004; Kawashima 2005; Bush 2011). Die Patientenzahlen reichen hierbei von 27–75 und die mediane Tumorgröße von 2,8–5,5 cm. Die hypofraktionierten Therapieprotokolle unterschieden sich ebenfalls und waren wie folgt: 15 × 4,2 GyE (63 GyE) (Bush et al. 2004). 20 × 3,8 GyE (76 GyE) (Bush et al. 2004; Hillebrand et al. 2004; Skinner 2011; Sharp et al. 2011). In allen drei Arbeiten wurden teilweise ausschließlich Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Bei insgesamt guter Therapieverträglichkeit ohne Grad-IV und –V-Toxizitäten und nur wenigen Grad-III-Nebenwirkungen konnten gute lokale Kontrollraten erzielt werden. Bush und Kollegen berichten ein medianes progressionsfreies Überleben von 36 Monaten mit 60 % lokaler Kontrolle nach 3 Jahren (Bush et al. 2011; Skinner et al. 2011). Achtzehn Patienten konnten einer Lebertransplantation zugeführt werden, hierbei zeigte sich nach pathologischer Aufarbeitung eine komplette Remission bei 6 (33 %) Patienten. In einer vorangegangenen Studie derselben Institution konnte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten lediglich 1 Lokalrezidiv gesehen werden, während das 2-Jahres-PFS 96 % betrug (Bush et al. 2004).

Insgesamt sind die Therapieergebnisse mit Protonen und Kohlenstoffionen vielversprechend, auch wenn größere Phase-III-Studie noch fehlen. Nichtsdestotrotz weisen mehrere Phase-II-Studien und größere retrospektive Analysen mit langen Beobachtungszeiträumen auf die Sicherheit und Effektivität der Modalitäten hin (◘ Tab. 23.6). Vorsicht ist allerdings insbesondere bei CHILD B- und C-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geboten. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte die Partikeltherapie bestenfalls im Rahmen von Therapiestudien und nach sorgfältiger interdisziplinärer Fallbesprechung individuell erfolgen.

Tipp

Die Partikeltherapie mit Protonen oder Schwerionen stellt an manchen Zentren eine Behandlungsoption für HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose dar, mit langfristigen lokalen Kontrollraten von ca. 90 %.

Tab. 23.6 Ausgewählte Studien zur Protonen- (^{1}H) und Kohlenstoffionen- (^{12}C) Therapie bei HCC

Studie	Modalität	Art der Studie	Anzahl Patienten	Dosierung	Lokale Kontrolle	Toxizität	Besonderheiten
Bush et al. (2011)	^{1}H	Prospektiv (Phase-II)	76	63 GyE (15 fx)	60 % PFS nach 3 Jahren	Keine höher-gradige	Pat. mit Leber-zirrhose
Kawashima et al. (2005)	^{1}H	Prospektiv (Phase-II)	30	76 GyE (20 fx)	96 % PFS nach 2 Jahren	Keine höher-gradige	
Kato et al. (2004)	^{12}C	Prospektiv (Phase-II)	24	49,5–79,5 GyE (15 fx)	92 %, 81 %, 81 % nach 1,3,5 Jahren	Keine höher-gradige	Dosis-eskalationsstudie
Komatsu et al. (2011)	^{1}H ^{12}C	Retrospektiv	343	52,8–84GyE (4–38 fx)(^{1}H) 52,8–76 GyE (4–20 fx)(^{12}C)	90,2 % (^{1}H) und 93 % (^{12}C) nach 5 Jahren	Keine höher-gradige	

PFS Progression-Free Survival/Progressions-freies Überleben, *fx* Fraktionen, *^{12}C* Kohlenstoffionen, *^{1}H* Protonen, *GyE* Gray Equivalent

Literatur

Adson MA, van Heerden JA et al. (1984) "Resection of hepatic metastases from colorectal cancer." Arch Surg 119(6): 647–651

Andolino DL, Johnson CS et al. (2011) "Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(4): e447–453

Bartlett DL, Fong Y et al. (1996) "Long–term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management." Ann Surg 224(5): 639–646

Ben-David MA, Griffith KA et al. (2006) "External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(3): 772–779

Bismuth HR. Nakache, et al. (1992) "Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma." Ann Surg 215(1): 31–38

Borgelt BB, Gelber R, et al. (1981) "The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study." In J Radiat Oncol Biol Phys 7(5): 587–591

Bosch FX Ribes J et al. (2004) "Primary liver cancer: worldwide incidence and trends." Gastroenterology 127(5 Suppl 1): S5–S16

Bowling TE, Galbraith SM et al. (1996) "A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma." Gut 39(6): 852–855

Brunner TB, Eccles CL (2010) "Radiotherapy and chemotherapy as therapeutic strategies in extrahepatic biliary duct carcinoma." Strahlenther Onkol 186(12): 672–680

Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, Dinniwell RE, Kassam Z, Ringash J, Cummings B et al. (2013) Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 31(13):1631–1639

Bush DA, Hillebrand DJ et al. (2004) "High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial." Gastroenterology 127(5 Suppl 1): S189–193

Bush DA, Kayali Z et al. (2011) "The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial." Cancer 117(13): 3053–3059

Cheng JC, Wu JK, et al. (2002) "Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication." Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(1): 156–162

Child CG, Turcotte JG (1964) "Surgery and portal hypertension." Major Probl Clin Surg 1: 1–85

Combs SE, Habermehl D, Ganten T, Schmidt J, Edler L, Burkholder I, Jakel O, Haberer T, Debus J (2011) Phase i study evaluating the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with carbon ion radiotherapy: the PROMETHEUS-01 trial. BMC Cancer, 11:67

Dawson LA, Ten Haken RK et al. (2001) "Partial irradiation of the liver." Semin Radiat Oncol 11(3): 240–246

Deodato F, Clemente G et al. (2006) "Chemoradiation and brachytherapy in biliary tract carcinoma: long-term results." Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(2): 483–488

Eckel F, Brunner T et al. (2010) "Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 21 Suppl 5: v65–69

Ed,AT (2010).AJCC Cancer Staging Manual, Springer Science+Business Media

Elias DT, De Baere, et al. (1999)."During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma." Br J Surg 86(6): 784–788

Emami B, Lyman J et al. (1991) "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(1): 109–122

Farrell GC, Larter CZ (2006) "Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis." Hepatology 43(2 Suppl 1): S99–S112

Fattovich, G., T. Stroffolini, et al. (2004). "Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors." Gastroenterology 127(5 Suppl 1): S35–50

Fritz P, Brambs HJ et al. (1994) "Combined external beam radiotherapy and intraluminal high dose rate brachytherapy on bile duct carcinomas." Int J Radiat Oncol Biol Phys 29(4): 855–861

Gagner M, Rossi RL (1991) "Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in North America." World J Surg 15(3): 344–347

Gerhards M. F, van Gulik TM et al. (2003) "Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma." World J Surg 27(2): 173–179

Goodman K. A., Wiegner EA et al. (2010) "Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies." Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(2): 486–493

Habermehl D, Haase K et al. (2011) "Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy." Tumori 97(5): 609–613

Habermehl D, Debus J, Ganten T, Ganten MK, Bauer J, Brecht IC, Brons S, Haberer T, Haertig M, Jakel O et al. (2013) Hypofractionated carbon ion therapy delivered with scanned ion beams for patients with hepatocellular carcinoma - feasibility and clinical response. Radiat Oncol 8:59

Helmberger TN, Holzknecht, et al. (2001) "[Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results]." Radiologe 41(1): 69–76

Herfarth C, Heusche UA, et al. (1995). "[Resections of recurrence in the liver of primary and secondary liver cancers]." Chirurg 66(10): 949–958

Hoyer M, Swaminath A et al. (2012) "Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence." Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(3): 1047–1057

Huang GT, Lee PH, et al. (2005) "Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study." Ann Surg 242(1): 36–42

Hughes MA, Frassica DA et al. (2007) "Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct." Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(1): 178–182

Ingold JA, Reed GB et al. (1965)."Radiation Hepatitis." Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 93: 200–208

Jaffe BM, Donegan WL et al. (1968)."Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases." Surg Gynecol Obstet 127(1): 1–11

Japan LC. S. G. o. (1990) "Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. Liver Cancer Study Group of Japan." Ann Surg 211(3): 277–287

Jenkins LT, Millikan KW et al. (1997) "Hepatic resection for metastatic colorectal cancer." Am Surg 63(7): 605–610

Jiang XM. D., C. M. D. Ke, et al. (2012) "Brain metastases from hepatocellular carcinoma: Clinical features and prognostic factors." BMC Cancer 12(1): 49

Jianshe Y, Wenjian L, et al. (2006) "Survival and initial chromatid breakage in normal and tumour cells exposed in vitro to gamma rays and carbon ions at the HIRFL." Br J Radiol 79(942): 518–521

Jianshe Y, Xigang J, et al. (2006) "Correlation between initial chromatid damage and survival of various cell lines exposed to heavy charged particles." Radiat Environ Biophys 45(4): 261–266

Kato H, Tsujii H et al. (2004) "Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis." Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(5): 1468–1476

Kawashima M, Furuse J et al. (2005) "Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma." J Clin Oncol 23(9): 1839–1846

Khan ZS, Livingston EH, et al. (2011) "Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature." Arch Surg 146(10): 1143–1147

Kimura W, Nagai H, et al. (1989) "Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy." Cancer 64(1): 98–103

Komatsu S, Fukumoto T et al. (2011) "Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma." Cancer 117(21): 4890–4904

Kopek N, Holt MI et al. (2010) "Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma." Radiother Oncol 94(1): 47–52

Kuper H, Ye W et al. (2001) "The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis." Hepatology 34(4 Pt 1): 714–718

Lang H, Sotiropoulos GC, et al. (2005). "Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period." Ann Surg 241(1): 134–143

Law AL, Ng WT et al. (2012) "Treatment of primary liver cancer using highly-conformal radiotherapy with kV-image guidance and respiratory control." Radiother Oncol 102(1): 56–61

Lawrence SP, Lezotte DC, et al. (1995) "Course of thrombocytopenia of chronic liver disease after transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). A retrospective analysis." Dig Dis Sci 40(7): 1575–1580

Lawrence TS, Robertson JM et al. (1995) "Hepatic toxicity resulting from cancer treatment." Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(5): 1237–1248

Lehnert T, Golling M (2001) "[Indications and outcome of liver metastases resection]." Radiologe 41(1): 40–48

Leibel SA., Pajak TF et al. (1987) "A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 13(7): 1057–1064

Lencioni R, Bartolozzi C et al. (1995) "Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients." Cancer 76(10): 1737–1746

Lewin K, Millis RR (1973) "Human radiation hepatitis. A morphologic study with emphasis on the late changes." Arch Pathol 96(1): 21–26

Limdi JK, Crampton JR (2004) "Hereditary haemochromatosis." QJM 97(6): 315–324

Llovet, JM, Burroughs A et al. (2003) "Hepatocellular carcinoma." Lancet 362(9399): 1907–1917

Llovet JM, Ricci S et al. (2008) "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." N Engl J Med 359(4): 378–390

Miwa S, Miyagawa S et al. (2006) "Predictive factors for intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence in the liver following surgery." J Gastroenterol 41(9): 893–900

Mojica P, Smith D et al. (2007) "Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease." J Surg Oncol 96(1): 8–13

Momm, F, Schubert E et al. (2010) "Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours." Radiother Oncol 95(1): 99–102

Mornex F, Girard N et al. (2006) "Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies-mature results of the French Phase II RTF-1 trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(4): 1152–1158

Nakeeb A, Pitt HA et al. (1996) "Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors." Ann Surg 224(4): 463–473; discussion 473–465

Nelson JW, Ghafoori AP et al. (2009) "Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(1): 148–153

Nzeako UC, Goodman ZD et al. (1996) "Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients." Am J Clin Pathol 105(1): 65–75

Ogura Y, Mizumoto R et al. (1991) "Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan." World J Surg 15(3): 337–343

Oh D, Lim do H et al. (2007) "The role of adjuvant radiotherapy in microscopic tumor control after extrahepatic bile duct cancer surgery." Am J Clin Oncol 30(1): 21–25

Park JY, Park SW et al. (2006) "Concurrent chemoradiotherapy with doxifluridine and paclitaxel for extrahepatic bile duct cancer." Am J Clin Oncol 29(3): 240–245

Parkin DM, Bray F, et al. (2001. "Estimating the world cancer burden: Globocan 2000." Int J Cancer 94(2): 153–156

Patel T (2001) "Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States." Hepatology 33(6): 1353–1357

Perz JF, Armstrong GL et al. (2006) "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide." J Hepatol 45(4): 529–538

Piehler JM, Crichlow RW (1978) "Primary carcinoma of the gallbladder." Surg Gynecol Obstet 147(6): 929–942

Pitt HA, Nakeeb A et al. (1995) "Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival." Ann Surg 221(6): 788–797; discussion 797–788.

van der Pool AE, Mendez Romero A et al. (2010) "Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases." Br J Surg 97(3): 377–382

Pugh RN, Murray-Lyon IM et al. (1973) "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices." Br J Surg 60(8): 646–649.

Rea DJ, Heimbach JK et al. (2005) "Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma." Ann Surg 242(3): 451–458; discussion 458–461

Reed GB Jr., Cox AJ Jr. (1966) "The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease." Am J Pathol 48(4): 597–611

Rees M, Tekkis PP et al. (2008) "Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients." Ann Surg 247(1): 125–135

Rule W, Timmerman R et al. (2011) "Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases." Ann Surg Oncol 18(4): 1081–1087

Russell AH, Clyde C et al. (1993) "Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol." Int J Radiat Oncol Biol Phys 27(1): 117–123

Rusthoven KE, Kavanagh BD et al. (2009) "Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases." J Clin Oncol 27(10): 1572–1578

Sarkany, RP (2001) "The management of porphyria cutanea tarda." Clin Exp Dermatol 26(3): 225–232

Scheele J, Altendorf-Hofmann A, et al. (2001). "[Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?]." Chirurg 72(5): 547–560

Selby R, Kadry Z, et al. (1995). "Liver transplantation for hepatocellular carcinoma." World J Surg 19(1): 53–58

Serafini FM, Sachs D et al. (2001) "Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy." Am Surg 67(9): 839–843; discussion 843–834

Shaib YH, Davila JA, et al. (2004) "Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?" J Hepatol 40(3): 472–477

Shimizu S, Shirato H, et al. (1999) "Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging." Radiother Oncol 50(3): 367–370

Skinner HD, Sharp HJ, et al (2011) "Radiation treatment outcomes for unresectable hepatocellular carcinoma." Acta Oncol 50(8): 1191–1198

Smela ME, Currier SS et al. (2001) "The chemistry and biology of aflatoxin B(1): from mutational spectrometry to carcinogenesis." Carcinogenesis 22(4): 535–545

Takenaka K, Shimada M, et al. (1994) "Liver resection for hepatocellular carcinoma in the elderly." Arch Surg 129(8): 846–850

Todoroki T, Ohara K, et al. (2000) "Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(3): 581–587

Valle J, Wasan H et al. (2010) "Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer." N Engl J Med 362(14): 1273–1281

Vogl T, MackM et al. (2001)."[Thermal ablation of liver metastases. Current status and prospects]." Radiologe 41(1): 49–55

Vogl TJ, Muller PK et al. (1999) "Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art." Eur Radiol 9(4): 675–684

Wagner JS, Adson MA et al. (1984) "The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment." Ann Surg 199(5): 502–508

Wang SJ, Fuller CD et al. (2008) "Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer." J Clin Oncol 26(13): 2112–2117

Watanapa P, Watanapa WB (2002) "Liver fluke-associated cholangiocarcinoma." Br J Surg 89(8): 962–970

Wharton JT, Delclos L, et al. (1973) "Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique." Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 117(1): 73–80

Wiesner R, Edwards E et al. (2003) "Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers." Gastroenterology 124(1): 91–96

Wiesner R, Lake JR, et al. (2006) "Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines." Liver Transpl 12(12 Suppl 3): S85–87

Wiesner RH. (2005) "Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy." Liver Transpl 11(3): 261–263

Wiesner RH, Freeman RB et al. (2004) "Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy." Gastroenterology 127(5 Suppl 1): S261–267

Wiesner RH, McDiarmid SV et al. (2001) "MELD and PELD: application of survival models to liver allocation." Liver Transpl 7(7): 567–580

Wilson SM, Adson MA (1976) "Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers." Arch Surg 111(4): 330–334

Yamada R, Kishi K et al. (1990) "Transcatheter arterial embolization in unresectable hepatocellular carcinoma." Cardiovasc Intervent Radiol 13(3): 135–139

Rektumkarzinom

U. Kraus-Tiefenbacher, C. Rödel

24.1 Allgemeines – 666
24.1.1 Ätiologie – 666
24.1.2 Prävention – 667

24.2 Pathologie – 668

24.3 Staging – 668
24.3.1 Anatomische Aspekte des Rektums – 668
24.3.2 Stadieneinteilung – 669

24.4 Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel – 670
24.4.1 Konzept der totalen mesorektalen Exzision (TME) – 671
24.4.2 Sphinktererhaltende Resektionsverfahren – 672
24.4.3 Pathohistologische Aufarbeitung des Operationspräparates – 672

24.5 Adjuvante Therapie – 672
24.5.1 Indikation zur Strahlenbehandlung beim Rektumkarzinom – 672
24.5.2 Zusätzliche Radiotherapie bei optimierter Chirurgie (TME)? – 673
24.5.3 Zusätzliche Radiotherapie bei Rektumkarzinomen im oberen Rektumdrittel? – 674
24.5.4 Adjuvante Radiochemotherapie – 674
24.5.5 Applikation und Modulation von 5-Fluorouracil – 674
24.5.6 Wie? Wann? Welches Schema? – 675

24.6 Präoperative Kurzzeitbestrahlung mit 5 × 5 Gy – 677

24.7 Präoperative, konventionell fraktionierte Radiochemotherapie – 678
24.7.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie bei T4-Tumoren – 678
24.7.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie bei primär operablen Tumoren – 678
24.7.3 Soll die präoperative, konventionell fraktionierte Radiotherapie mit einer 5-FU-basierten Chemotherapie kombiniert werden? – 679
24.7.4 Rolle der adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio-/Radiochemotherapie – 679
24.7.5 Randomisierter Vergleich der präoperativen Kurzzeitbestrahlung mit der konventionell fraktionierten 5-FU-Radiochemotherapie – 681
24.7.6 Integration neuer Substanzen in die multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms – 682

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_24, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

24.8 Intraoperative Radiotherapie (IORT) – 683

24.9 Lokalrezidiv – 684

24.10 Bestrahlungstechnik – 685

24.11 Akute und Chronische Nebenwirkungen – 686

24.11.1 Prophylaxe und Therapie akuter und chronischer Nebenwirkungen – 686

24.12 Nachsorge – 686

Literatur – 687

Überblick

Darmkrebs insgesamt ist bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland für Männer und Frauen beträgt ca.36 000 geschätzt. Männer erkranken im Mittel mit 69 Jahren, Frauen mit 75 Jahren. Darmkrebs ist zudem sowohl für Frauen als auch für Männer die zweithäufigste Krebstodesursache. Das Lebenszeitrisiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken beträgt derzeit etwa 6 %. In epidemiologischen Datenbanken (Robert Koch Institut 2008) wird leider zumeist nicht zwischen Erkrankungen des Kolons und des Rektums unterschieden. Die altersspezifischen Mortalitätsraten von Darmkrebs sind in Deutschland trotz in den letzten Jahren gleichbleibender Inzidenzraten insgesamt rückläufig. 2011 sind ca. 20.300 Menschen in Deutschland an Darmkrebs verstorben. (Robert Koch Institut 2013). Dies wird erfolgreichen Maßnahmen zur Früherkennung, damit Vorverlegung der Diagnose, der Therapie früherer Stadien sowie einer erfolgreicheren Behandlung zugeschrieben.

Die chirurgische Therapie ist unter Einhaltung der onkologischen Radikalitätsprinzipien für die Prognose eines Rektumkarzinoms von entscheidender Bedeutung. Oberstes Therapieziel stellt die R0-Resektion dar, die zugleich Voraussetzung aller adjuvanten Therapiemaßnahmen ist. Die perioperative Therapie wurde in den letzten beiden Dekaden in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Alle drei Säulen der Krebsbehandlung – die Operation, die Radiotherapie und die Chemotherapie - haben dabei zu substanziellen Fortschritten beigetragen, ihre (risikoadaptierte) Kombination muss jedoch zukünftig weiter optimiert werden.

Das Auftreten eines Lokalrezidivs beeinflusst die Langzeitprognose der Patienten signifikant. Die Lokalrezidivraten insgesamt differieren in den unterschiedlichen Zentren immer noch sehr stark zwischen < 5 % und bis zu 40 %. Bei etwa 25–30 % aller Patienten tritt eine Fernmetastasierung auf.

Der engen Korrelation zwischen Rezidivrisiko, Fernmetastasierung und Prognose der Erkrankung zufolge gewinnen multimodale Therapieansätze vermehrt an Bedeutung. Insbesondere Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen bzw. Befall regionärer Lymphknoten haben ein deutlich erhöhtes Lokalrezidivrisiko. Durch die Einführung effektiver adjuvanter Therapieschemata, die neben der Radiotherapie eine simultane und sequenzielle Chemotherapie beinhalten, können die Lokalrezidivraten deutlich gesenkt werden.

Hinsichtlich der Prognose ist die chirurgisch mikroskopisch komplette Operation unter Einbehaltung der onkologischen Radikalitätsprinzipien von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus profitieren Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, wie mehrere große randomisierte Studien zeigten, von einer adjuvanten Radiochemotherapie sowohl bzgl. der Senkung der Lokalrezidivraten um 25 % als auch bezüglich einer Steigerung des Gesamtüberlebens um etwa 10 %.

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und die Deutsche Krebsgesellschaft (S3-Leitlinienkonferenz 2004) empfiehlt bei Patienten im Stadium UICC II und III die Durchführung einer neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie. Im Falle von cT3/4 cN0/1 ist eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie immer indiziert. Eine Sondersituation besteht bei cT1/2-Rektumkarzinomen mit fraglichem Lymphknotenbefall: Hier ist auch ein primäres operatives Vorgehen (mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie bei pN+) gerechtfertigt. T4-Tumoren sollten mit einer präoperativen Radiochemotherapie behandelt werden.

Hinsichtlich der neoadjuvanten Radiotherapie existieren zwei Schemata, entweder die Kurzzeitvorbestrahlung mit 5 × 5 Gy ohne simultane Applikation einer Chemotherapie oder die konventionelle Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 45–50,4 Gy in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie.

Die Ergebnisse der schwedischen Studiengruppe zur präoperativen Kurzzeitbestrahlung zeigten neben der Senkung der Lokalrezidivrate (27 % versus 12 %) auch ein signifikant verbessertes Überleben der bestrahlten Patienten (58 % versus 48 %) (Swedish Rectal Cancer Trial 1997). Dieser Überlebensgewinn konnte auch nach mittlerweile 13 Jahren Nachbeobachtung bestätigt werden (38 % versus 30 %, p = 0,0008) (Folkesson et al. 2005).

Eine weitere große Studie aus den Niederlanden (Kapiteljn et al. 2001) konnte zwischenzeitlich zeigen, dass eine präoperative Kurzzeitbestrahlung auch bei konsequent standardisiert mit totaler mesorektaler Exzision (TME) operierten Patienten zu einer weiteren signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate führt (2,4 % versus 4,8 %). Dieser Vorteil konnte im weiteren Verlauf (mediane Nachbeobachtungszeit mittlerweile 12 Jahre) weiterhin bestätigt werden (10-Jahres-Lokalrezidivraten 5 % versus 11 %) (van Gijn et al. 2011).

Bei den Langzeitnachbeobachtungen der schwedischen Studie wurde allerdings deutlich, dass chronische gastrointestinale Beschwerden nach 5 × 5 Gy (Ileus, abdominale Schmerzen, Übelkeit) signifikant häufiger als nach alleiniger Operation auftraten (Birgission et al. 2005a). Dies wurde auch durch die holländische TME-Studie bestätigt: Stuhlinkontinenz, Blut- und Schleimabgang sowie sexuelle Funktionsstörungen waren nach Vorbestrahlung signifikant erhöht (Marijnen et al. 2005). Zweitkarzinome im Bestrahlungsvolumen (relatives Risiko 2,04, 95 %–Konfidenzintervall: 1,10–3,79) (Birgission 2005b). Interessanterweise zeigten Langzeitdaten der schwedischen Studie überdies eine erhöhte Inzidenz an Zweitkarzinomen im Bestrahlungsvolumen.

Wichtige neue Daten zur Frage der Bedeutung der zusätzlichen Radiotherapie bei TME-Chirurgie lieferte dann die britische MRC (Medical Research Council) CR-07-Studie (Sebag-Montefiore et al. 2006): in Arm 1 erhielten alle Patienten eine präoperative Radiotherapie mit 5×5 Gy, in Arm 2 erfolgte die alleinige TME, die nur im Falle eines positiven zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM+) durch eine postoperative Radiochemotherapie ergänzt wurde. Die risikoadaptierte Strategie im Arm 2 erwies sich der generellen präoperativen Radiotherapie als unterlegen: Die Lokalrezidivrate lag im Arm 1 bei 4,7 % und im Arm 2 bei 11,1 %.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass in nur etwa der Hälfte der Operationen überhaupt eine vollständige TME durchgeführt wurde und dass die präoperative Radiotherapie die Lokalrezidivrate in allen TME-Qualitätsstufen halbieren konnte. Am meisten profitieren hinsichtlich einer Steigerung der lokalen Kontrolle vor allem die Patienten, die mit optimaler TME-Qualität operiert werden.

24.1 Allgemeines

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 15-18000 Menschen an Rektumkarzinomen. Das Rektumkarzinom überwiegt leicht beim männlichen Geschlecht. Es wird ein Altersgipfel von etwa 68 Jahren beobachtet, 90 % der Patienten sind bei der Erstdiagnose älter als 50 Jahre. Das Lebenszeitrisiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei 6 %, daran zu versterben bei 2–3 %. Insgesamt stellt das kolorektale Karzinom derzeit sowohl für Männer als auch für Frauen die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Im Kontrast zu der immer noch leicht zunehmenden Inzidenz der Erkrankung nehmen die Sterberaten beider Geschlechter seit Mitte der 70er-Jahren aber stetig ab. Maßgeblich dafür sind intensive Bemühungen um eine verbesserte Sekundärprävention; Risikogruppen konnten identifiziert werden und Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung wurden vorangetrieben.

24.1.1 Ätiologie

Adenome als Vorstufen

Die weitaus häufigste Vorstufe des kolorektalen Karzinoms ist das Adenom, der »Dickdarmpolyp«, eine Proliferation der Mukosaschleimhaut, die mit Strukturveränderungen der Drüsen und einem in der Regel exophytischen Wachstum als tubuläres oder villöses Adenom einhergeht. Endoskopisch und makroskopisch lässt sich niemals mit Sicherheit feststellen, welcher Art ein Polyp ist und ob sich in ihm ein Adenom oder bereits ein Karzinom entwickelt hat. Das diagnostische Verfahren der Wahl ist deshalb die Polypektomie. Die Zangenbiopsie bzw. Knipsbiopsie von polypösen Läsionen im Kolorektum bringt entweder falsch negative oder aber irrelevante Befunde. Das Problem besteht darin, dass auf die Schleimhaut beschränkte atypische drüsige Proliferationen – auch wenn sie noch so bösartig aussehen – nicht metastasieren und klinisch-biologisch erst ein Karzinom vorliegt, wenn die atypischen Wucherungen in die Submukosa infiltriert sind. Ob aus einem Adenom ein Karzinom entsteht, hängt von der genetischen Prädisposition sowie weiteren exogenen karzinogenen Einflüssen ab. Die Latenzzeit von der Entdeckung des Adenoms bis zum Auftreten eines Karzinoms kann dabei bis zu 15–20 Jahren betragen.

Molekulare Pathogenese

Die Progression von einem Adenom zu einem Karzinom (Adenom-Karzinom-Sequenz) geht mit charakteristischen molekularen Veränderungen einher. Die vermutlich wichtigste initiale genetische Veränderung ist die somatische Mutation oder der Verlust der Heterozygotie (LOH) auf Chromosom 5 im Bereich des APC (»adenomatous polyposis coli«) - Gens. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Veränderung des Onkogens c-k-ras kommen, gefolgt von weiteren genetischen Veränderungen mit Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wie dem DCC (»deleted in colon cancer«). Der Übergang des späten Adenoms in das manifeste Karzinom ist durch den LOH von Chromosom 17p und einer Mutation von p53 gekennzeichnet. Folge der Akkumulation dieser genetischen Veränderungen ist eine Aneuploidie und chromosomale Instabilität, weshalb dieser Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz inzwischen als Chromosomeninstabilitäts-Weg bezeichnet wird. Ein solcher findet sich in über 80 % der kolorektalen Karzinome.

Als weiterer Weg für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms existiert die sog. Mikrosatelliteninstabilität (MSI), die sowohl bei 10–15 % der sporadischen Karzinome als auch bei familiären Formen, insbesondere dem autosomal vererbten HNPCC-Syndrom (»hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome«) nachweisbar ist. Die MSI ist durch Mutationen in Mismatchreparaturgenen (hMSH2, hMLH1, hPMS1 und hPMS2) gekennzeichnet, die zu einer genetischen Instabilität mit hohem Risiko für eine maligne Entartung führen. Bislang ist es noch unklar, ob dieser MSI-Signalweg bei der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz pathogenetisch eine Rolle spielt.

Exogene Riskofaktoren

Neben der Altersabhängigkeit und einer positiven Familienanamnese sind für die Entstehung des sporadischen kolorektalen Karzinoms mehrere exogene Riskofaktoren beschrieben. Die modernen Ernährungsgewohnheiten

mit Mangel an Ballaststoffen, Gemüse, Obst, der hohe Konsum an tierischen Fetten und rotem Fleisch, Bewegungsarmut und hoher Alkohol- und Nikotinkonsum begünstigen die Genese kolorektaler Karzinome. Das zeigen Interventionsstudien, geographische Vergleichsstudien und Trendanalysen. Stoffwechselprodukte von Bakterien der Darmflora scheinen zusammen mit Gallesalzen karzinogene Substanzen zu bilden.

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms ist in den Ländern mit der höchsten Pro-Kopf-Zufuhr von Fleisch, Fetten und Kohlenhydraten am größten.

Bevölkerungsgruppen, die von einem Gebiet mit niedriger Inzidenz in ein Land mit hoher Inzidenz auswanderten, wiesen nach einiger Zeit ein ähnlich hohes Risiko, ein Rektumkarzinom zu entwickeln, auf.

Die Rolle des Vitaminmangels (Beta-Karotin, Vitamin C und Vitamin E) und von Spurenelementen (Selen, Kalzium) ist noch widersprüchlich. Vegetarier haben ein geringeres Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln; dieses Risiko ist allerdings nicht geringer als von Menschen, die nur 2-mal pro Woche rotes Fleisch essen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Patienten mit chronischer Colitis ulcerosa haben ein bis zu 20fach höheres Risiko. Auch bei Patienten mit Morbus Crohn ist das Risiko deutlich erhöht, an Darmkrebs zu erkranken. Erkrankungsdauer und Ausbreitungsmaß sind dabei die wesentlichen Risikofaktoren. Der Erkrankungszeitpunkt liegt im Vergleich zur Normalbevölkerung 10–20 Jahre früher. Fast immer entwickelt sich das Karzinom auf dem Boden einer herdförmigen oder diffusen Epitheldysplasie (Colitis-ulcerosa-assoziierte intraepitheliale Neoplasie). Die Dysplasie schließt strukturelle Veränderungen des Epithels und zytologische Abnormitäten (Zell- und Kernhyperchromasie, Verlust der polaren Anordnung der Kerne) ein. Nach dem Ausmaß unterscheidet man zwischen Low-grade- und High-grade-Dysplasien. Ihre Kenntnis hat entscheidende Bedeutung für die Krebsvorsorge bzw. ist die Grundlage für die prophylaktische Kolektomie.

Hereditäre kolorektale Karzinome: Auf eine genetische Prädisposition gehen etwa 10–15 % aller kolorektalen Karzinome zurück. Hierzu gehören die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Gardner-, Turcot- und Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das hereditäre, nicht-polypöse kolorektale Krebssyndrom (HNPCC), auch Lynch-Syndrom genannt. Die FAP wird autosomal-dominant vererbt, betrifft weniger als 0,01 % der Bevölkerung und beruht auf einer Keimbahnmutation des APC-Gens auf Chromosom 5q21. Die Adenome treten bei dieser Gruppe typischerweise im 2. Lebensjahrzehnt auf. Bei einer Latenz von 10–20 Jahren entwickeln die Träger im Alter von 35–40 Jahren mit nahezu 100 %iger Penetranz kolorektale Karzinome. Patienten mit klassischer FAP sollten daher nach Abschluss der Pubertät prophylaktisch proktokolektomiert werden. Das HNPCC-Syndrom wird ebenso autosomal-dominant vererbt mit einem Entartungsrisiko für kolorektale Karzinome von mehr als 80 %. Zugrunde liegen Keimbahnmutationen der Mismatch-Repair Gene mit konsekutiver genetischer Instabilität und hohem Risiko für maligne Entartung unter karzinogenen Einflüssen. Die Tumoren treten vorwiegend bei jungen Menschen im 25.–45. Lebensjahr auf, und zwar im proximalen Kolon, oft als synchrone oder metachrone Mehrfachtumoren (Lynch-I-Syndrom). Das Lynch-II-Syndrom betrifft Frauen mit multiplen Kolonkarzinomen und Adenokarzinomen außerhalb des Dickdarms (Endometrium, Magen, Ovar, u. a.). Nach derzeitigem Wissensstand sind weniger als 1 % der kolorektalen Karzinome des Erwachsenen auf die FAP zurückzuführen, aber immerhin 10–15 % auf das Lynch-Syndrom. Das HNPCC-Syndrom wird nach anamnestischen Kriterien gemäß der Amsterdam-Kriterien und der Bethesda-Kriterien definiert.

24.1.2 Prävention

Primäre Prävention

Empfohlen werden regelmäßige körperliche Aktivität, eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen (Body Mass Index > 25 kg/m^2), Nikotinkarenz und Limitierung des Alkohlkonsums sowie vermehrte Aufnahme von Obst und Gemüse. Gesicherte Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe (Kalzium, Magnesium, Vitamin A, C, D, E, Selen, Folsäure) und Medikamente (COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure, Hormonersatztherapie bei Frauen) liegen nicht vor. Die Einnahme dieser Substanzen im Rahmen der Primärprävention sollte daher derzeit nicht erfolgen.

Sekundäre Prävention (Screening)

Die komplette Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Adenomen und Karzinomen. Sie wird ab dem 50. Lebensjahr als Standardverfahren empfohlen und sollte bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden. Die digitale rektale Untersuchung ist dabei integraler und obligater Bestandteil. Für Personen, die an diesem Koloskopie-Screening teilnehmen, erübrigt sich der Hämokkult-Test (Test auf okkultes Blut, bestehend aus drei Testbriefchen für drei konsekutive Stühle). Letzterer Test sollte bei Personen, die keine Koloskopie wünschen, jährlich durchgeführt werden. Ein positives Testergebnis macht die endoskopische

Untersuchung des gesamten Dickdarms erforderlich. Zusätzlich wird für diesen Personenkreis die Sigmoidoskopie alle 5 Jahre empfohlen. Die Screening-Empfehlungen für spezielle Risikogruppen weichen von diesen Vorgeben ab; hierzu wird auf die spezifischen Angaben im Konsenstext von 2004 verwiesen (Heald et al. 1982). Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen sowie die virtuelle Koloskopie mittels CT oder MRT sind innovative Verfahren, sollten derzeit außerhalb von Studien jedoch nicht zum Einsatz kommen.

24.2 Pathologie

Gemäß den Vorschlägen der WHO von 2000 werden im Kolon und Rektum acht Karzinomtypen unterschieden. Ganz überwiegend handelt es sich bei den kolorektalen Karzinomen um Adenokarzinome, andere Karzinomtypen sind selten.

- Adenokarzinom (85–90 %)
- Muzinöses Adenokarzinom (5–10 %)
- Siegelringzell-Karzinom (1 %)
- Undifferenziertes Karzinom (1 %)
- Plattenepithelkarzinom (< 0,5 %)
- Adenosquamöses Karzinom (< 0,5 %)
- Medulläres Karzinom (< 0,5 %)
- Kleinzelliges Karzinom (< 0,5 %)

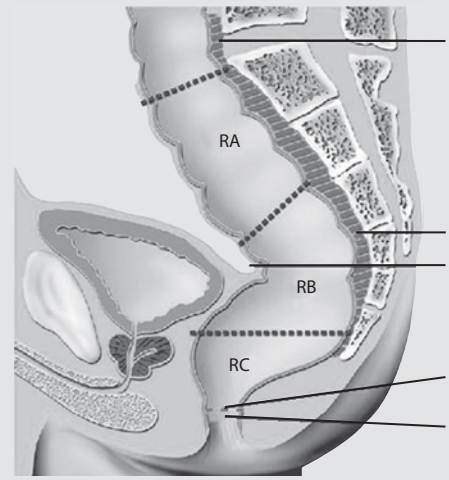
Neben diesen Karzinomen gibt es im Kolorektum Lymphome, Leiomyosarkome und andere, die weniger als 1 % aller malignen Tumoren ausmachen und hier nicht weiter berücksichtigt werden.

24.3 Staging

24.3.1 Anatomische Aspekte des Rektums

Die Grenze zwischen Sigma und Rektum entspricht einer präoperativ mit dem starren Rektoskop gemessenen Entfernung von der Anokutanlinie von 16 cm. Das obere Drittel umfasst dabei den Bereich von 12–16 cm, das mittlere Drittel jenen von 6 – 12 cm und das untere Drittel den Bereich unter 6 cm (Abb. 24.1). Der Analkanal beginnt an den Columnae anales (Columnae rectales, Morgagnische Falten). Er wird mit einer Länge von 2-3.5 cm angegeben und ist in der Zona haemorrhoidalis mit einer sehr variablen Epithelauskleidung versehen. Im Bereich des Analkanals liegen der M. sphincter ani internus und der M. sphincter ani externus.

Das Rektum gliedert sich in einen intra- und einen extraperitonealen Teil. Der extraperitoneale Teil des Rektums ist von Fasziensystemen (vizeral und parietal) umgeben, deren Kenntnis Voraussetzung für eine adäquate Resektion ist (Abb. 24.2,). Für die Beurteilung der chirurgischen Radikalität spielt das so genannte Mesorektum eine entscheidende Rolle (Heald 1982). Das Mesorektum ist kein Mesokolon im eigentlichen Sinne. Es bezeichnet einen Sack aus Binde- und Fettgewebe, Lymphknoten und – beim Rektumkarzinom – potenziellen Mikrometastasen, der den Muskelschlauch des Rektums zirkulär umschließt und nach ventral, lateral und dorsal von Faszien umgeben wird.

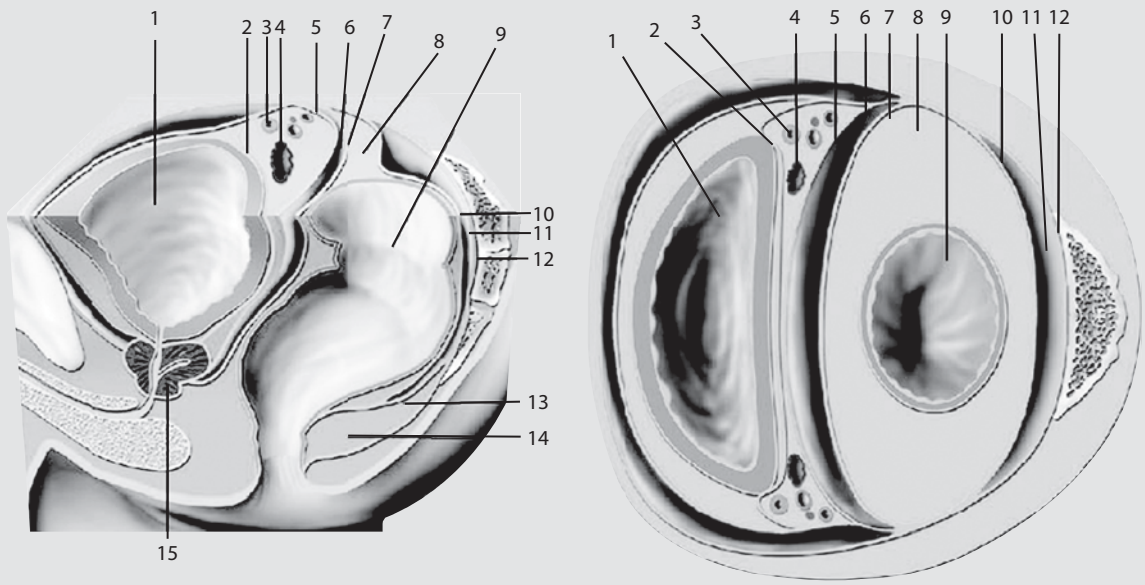


RA = Oberes Drittel 12-16 cm
RB = Mittleres Drittel 7-12 cm
RC = Unteres Drittel 3-6 cm

1 Mesosigma, 2 Mesorektum, 3 Peritoneale Umschlagsfalte (9-10 cm), 4 Linea dentata, 5 Analkanal

Abb. 24.1 Anatomische Einteilung des Rektums

Im Hinblick auf den Lymphabfluss werden im Rektum drei Etagen unterschieden: Die oberste umfasst das obere Rektumdrittel und die oberhalb der peritonealen Umschlagsfalte gelegenen Teile des mittleren Drittels. Hier erfolgt der Lymphabfluss ausschließlich nach kranial entlang der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior über die retrorektal gelegenen Nodi lymphatici sacrales zu den paraaortalen Lymphknotenstationen. Vom mittleren und unteren Rektumdrittel und dem kranialen Anteil des Analkanals ziehen Lymphgefäße darüber hinaus auch entlang der Aa. rectales mediae zu den Nodi lymphatici iliaci interni an der seitlichen Beckenwand und von hier weiter zu den paraaortalen Lymphknoten. Aus dem Bereich des Afters wird die Lymphe teils durch die Levatorplatte hindurch zur seitlichen Beckenwand drainiert, teils unter Ausbildung subkutaner Netze in die inguinalen Lymphknoten. Unabhängig von diesen regelhaften Verhältnissen



1 Harnblase, 2 vesikale Faszie, 3 Ureter, 4 Samenbläschen, 5 Denonviellsche Faszie, 6 prärektaler Raum, 7 Grenzlamelle (Faszia propria recti), 8 perirektales Fett (laterale Ligamente), 9 Rektum, 10 Grenzlamelle (Faszia propria recti), 11 retrorektaler Raum, 12 Waldeyersche Faszie, 13 rektosakrale Faszie, 14 infrarektaler Raum, 15 Prostata

Abb. 24.2 Grenzlamellen des Rektums in sagittaler und horizontaler Schnittebene

kann es bei einer Blockade des Lymphabflusses nach kranial auch zu einer Umkehr des Lymphabflusses kommen. Dann ist auch im oberen Rektumdrittel ein Abfluss nach lateral und unten möglich.

24.3.2 Stadieneinteilung

Internationaler Standard ist die UICC-Klassifikation in ihrer letzten Modifikation von 2010 mit der TNM-Einteilung und Stadiengruppierung. Die früher übliche Einteilung nach Dukes mit der Modifikation von Astler-Coller ist veraltet und sollte nicht mehr benutzt werden. Für eine sichere pathologische Stadieneinteilung müssen mindestens zwölf Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht worden sein (TNM-Klassifikation 2010) (Tab. 24.1, Tab. 24.2, Tab. 24.3).

Das Suffix *p* gibt den pathohistologisch verifizierten, postoperativen Befund an, *y* denjenigen nach neoadjuvanter (präoperativer) Therapie, *r* denjenigen im Rezidivfall.

Obligate vorbereitende Untersuchungen im Rahmen des Stagings sind:

- Anamnese und körperliche Untersuchung (einschließlich digital-rektaler Untersuchung),
- Rektoskopie mit Messung des Abstands des distalen Tumorrandes von der Linea anocutanea und Biopsie,
- Koloskopie des gesamten Kolons oder Kolonkontrasteinlauf,
- Sonographie des Abdomens,
- Thoraxröntgenbild in 2 Ebenen,
- Tumormarker CEA und
- evtl. molekulargenetische Untersuchungen bei Karzinomen auf der Grundlage eines HNPCC oder einer FAP.

Tab. 24.1 T-Klassifikation. (TNM 7. Auflage, gültig ab 2010)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorinfiltration in Submukosa
T2	Tumorinfiltration in Muscularis propria
T3	Tumorinfiltration durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perirektales/perikolisches Gewebe
T4	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen und/oder Perforation des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumorperforation in das viszerale Peritoneum
T4b	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen

Tab. 24.2 N-Status. (TNM 7. Auflage, gültig ab 2010)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen [a]
N1	1–3 regionäre Lymphknotenmetastasen [b]
N1a	1 LK Metastase
N1b	2–3 LK Metastase
N1c	Satelliten (»tumor deposits«) im subserösen Fettgewebe oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe
N2	Mindestens 4 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2a	4–6 LK Metastasen
N2b	Mindestens 7 LK Metastasen

[a]Zur Festlegung der Kategorie pN0 sollen üblicherweise 12 oder mehr regionäre Lymphknoten untersucht werden. Hier wurde eine klare prognostische Bedeutung der Zahl negativer Lymphknoten gezeigt. [b]Regionäre Lymphknoten sind die perikolischen, perirektalen Lymphknoten und jene entlang der Aa. ileacolica, colica dextra, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis superior und iliaca interna. Ein Tumorknötchen im perikolischen oder perirektalen Fettgewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknoten wird in der pN-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert, wenn die Form und glatte Kontur eines Lymphknoten vorliegt. Wenn das Tumorknötchen eine irreguläre Kontur aufweist, soll es in der pT-Kategorie klassifiziert und auch als V1 (mikroskopische Veneninvasion) oder, falls es makroskopisch erkennbar ist, als V2 verschlüsselt werden, weil es dann sehr wahrscheinlich ist, dass es eine Veneninvasion darstellt.

Im Einzelfall nützliche prätherapeutische Untersuchungen sind:

- Endosonographie zur Beurteilung der Tiefeninfiltration (Abb. 24.3)
- Spiralcomputertomographie oder Magnetresonanztomographie des Abdomens bei sonographischem Verdacht auf organüberschreitendes Tumorwachstum,
- hochauflösende Dünnschicht-MRT (mit Body-array-Spule) zur Darstellung der Beziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie,
- Spiralcomputertomographie des Thorax bei Verdacht auf Lungenmetastasen,
- Zystoskopie bei Verdacht auf Blaseninfiltration,
- gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration gynäkologischer Organe und
- Sphinktermanometrie vor intersphinktärer oder koloanaler Anastomose bei klinischem Verdacht auf nichtausreichende Sphinkterleistung.

Tab. 24.3 M-Status. (TNM 7. Auflage, gültig ab 2010)

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nur einem Organ (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

24.4 Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

Die Prinzipien der radikalchirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms können heute als weitgehend standardisiert gelten, wenngleich die Einhaltung dieser Standards flächendeckend noch nicht konsequent erfolgt. Sie umfassen die En-bloc-Resektion des Tumors, der regionären Lymphabflussgebiete und eventuell Tumor adhärenter Organe (multiviszerale Resektion). Standardkriterien der Chirurgie beim Rektumkarzinom sind die Absetzung der A. mesenterica inferior distal der A. colica sinistra, die komplette Entfernung des Mesorektum (TME) bei Karzinomen der unteren zwei Rektumdrittel und die partielle Mesorektumresektion (PME) beim Karzinom des oberen Rektumdrittels. Dies erfolgt durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis unter Schonung der autonomen Nervenstränge (Nervi hypogastrici, Plexus hypogastrici inferiores et superior).

Für Tumoren des oberen Rektumdrittels und des rektosigmoidalen Übergangs gilt die anteriore Resektion mit kolorektaler Anastomose als chirurgischer Standard, ein Sicherheitsabstand nach aboral von 5 cm in situ und eine ebenso weit nach aboral reichende Entfernung des Mesorektums (PME) werden als ausreichend angesehen. Die GAST-Studiengruppe (Göttingen) prüft derzeit im Rahmen einer randomisierten Phase III-Studie, ob nicht auch Tumoren des oberen Rektumdrittels (12–16 cm ab ano) eine TME (versus PME) benötigen. Bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt eine tiefe anteriore oder ultratiefe (intersphinktäre) Resektion mit kompletter Entfernung des Mesorektums bis zur Puborektalisschlinge. Systematische pathohistologische Studien konnten zeigen, dass die aborale intramurale Tumorausbreitung nur selten 1 cm überschreitet, sodass es möglich war, von dem lange geltenden 5 cm betragenden Resektionsabstand nach distal abzurücken und den

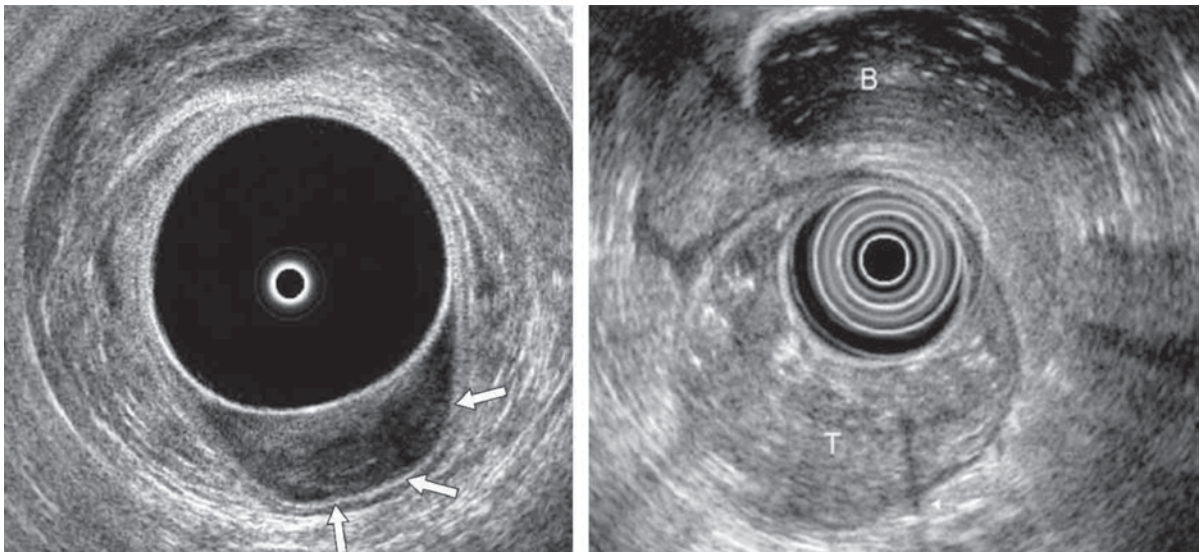


Abb. 24.3 Endosonographische Darstellung eines uT1 *(links, Pfeil)* uT3-Rektumkarzinomes *(rechts T Tumor, B Blase)*

Sicherheitsabstand auf 2 cm am unfixierten gestreckten Operationspräparat zu verkürzen. Die abdomino-perineale Rektumexstirpation ist daher heute nur noch dann zwingend erforderlich, wenn der Tumor in den Analkanal eingewachsen ist, d. h. die Sphinkteren und den Beckenboden infiltriert oder ein Sicherheitsabstand von weniger als 2 cm zwischen Tumorunterrand und Linea dentata besteht. Die bei tiefsitzenden Tumoren im Vergleich zu Tumoren im mittleren und oberen Rektumdrittel signifikant häufiger auftretenden Lokalrezidive haben (u. a.) ihr histopathologisches Korrelat in einer signifikant erhöhten Rate an positiven zirkumferenziellen Resektionsrändern nach klassischer Exstirpation mit enger lateraler »Schnittführung« entlang der Sphinkteren. Neuere chirurgische Techniken empfehlen für diese Tumorlokalisation eine nach lateral erweiterte »zylindrische« Schnittführung unter Mitentfernung des ischiorektalen Fettes und evtl. des Os coccygeum.

Tipp

Nur in streng selektionierten Fällen ist eine kurative Behandlung auch durch lokale endoskopische mikrochirurgische oder chirurgische Tumorexzision (Vollwandexzision) möglich.

Nur bei so genannten Low-risk-Tumoren im Frühstadium (pT1, G1–2, keine Lymphgefäßinvasion) ist eine lokale Tumorexzision (Vollwandexzision) ohne Lymphonodektomie unter kurativer Zielsetzung vertretbar. Die dabei angewandten Operationsmethoden sind die transanale chirurgische Exzision oder die endoskopische mikrochirurgische Tumorabtragung (»TEM«). Der Stellenwert der minimal invasiven Operationsverfahren durch laparoskopische Chirurgie kann derzeit noch nicht definitiv bestimmt werden. Prinzipiell können und müssen die onkologischen Radikalitätsprinzipien jedoch auch bei laparoskopischen Techniken eingehalten werden. Für den Radioonkologen ist im interdisziplinären Diskurs die Kenntnis zweier Entwicklungen der chirurgischen Technik von besonderer Bedeutung, erstens die Einführung der totalen mesorektalen Exzision und zweitens das Arsenal moderner kontinenzerhaltender Operationsverfahren.

24.4.1 Konzept der totalen mesorektalen Exzision (TME)

Einen entscheidenden Fortschritt der chirurgisch-onkologischen Therapie des Rektumkarzinoms stellt die sorgfältige Entfernung des »Mesorektum« dar. Dieses definiert einen Gewebeblock, der durch scharfe Dissektion unter direkter Sicht entlang der »holy plane«, d. h. entlang einer klar definierten Schicht zwischen viszeraler und parietaler Lamelle der Fascia pelvis, aus dem Becken gelöst wird. Grundlage dieses Konzeptes war die Erkenntnis, dass sich Karzinome mit ihren tumorösen Ausläufern und Lymphknotenabsiedelungen bevorzugt innerhalb dieses mesorektalen Bindegewebs-Fettkörpers ausbreiten. Histopathologische Studien konnten zeigten, dass einzelne mesorektale Tumorzellnester (Tumorsatelliten) nicht selten bis 5 cm distal des Primärtumors sowie nach lateral bis wenige Millimeter an die das Mesorektum umgebende Bindegewebshülle reichen. Ein tumorfreier zirkumferenzieller und distaler Resektionsrand ist daher nur dann gewährleistet, wenn das Mesorektum bis mindestens 5 cm distal

des Primärtumors vollständig entfernt wird. Außerhalb der »holy plane« befinden sich die übrigen Beckenorgane sowie die Nerven der Sexualfunktion und Kontinenz (Plexus hypogastricus inferior), die bei genauer Identifikation und Präparation der topographisch-anatomischen Schichten daher geschont werden können. Mit Umsetzung dieser Methode, die in ihren Grundsätzen bereits vor fast 40 Jahren vorbereitet, in den achtziger Jahren vor allem durch Heald weiter entwickelt und propagiert wurde, erreichen heute ausgewählte Zentren Lokalrezidivraten beim Rektumkarzinom um oder sogar unter 10 %. Inwieweit eine zusätzliche Radiotherapie bei dergestalt optimierter Chirurgie zu einer weiteren Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens beitragen kann, wurde in prospektiv randomisierten Studien geprüft (Kapiteijn et al. 2001; Peeters et al. 2007)

24.4.2 Sphinktererhaltende Resektionsverfahren

Während die abdomino-perineale Exstirpation nach Miles jahrzehntelang den Goldstandard beim Rektumkarzinom darstellte, können heute durch moderne Operationsverfahren mit weiterentwickelten Naht- und Staplerinstrumenten sowie aufgrund der geschilderten Erkenntnisse zum distalen intramuralen Tumorwachstum die Resektionsgrenzen bzw. die Anastomosenhöhe nach distal verschoben werden. Die Exstirpation mit Anlage eines permanenten endständigen Deszendostomas ist heute nur noch in 5–15 % der Fälle notwendig. Die Extremform kontinenzerhaltender Rektumchirurgie stellt dabei die intersphinktäre Resektion mit direkter Anastomisierung zwischen Colon descendens und Anus in Form der geraden koloanalen Anastomose bzw. – zur Erhöhung des Reservoirvolumens – der Kolon-J-Pouch, die transverse Koloplastik oder die Seit-zu-End-Anastomose dar. Nach TME empfiehlt sich die Anlage eines protektiven Stomas, wodurch sich zwar die Rate an Anastomoseninsuffizienzen nicht sicher senken lässt, jedoch können die z. T. dramatisch verlaufenden insuffizienzbedingten Komplikationen vermieden werden. Die Rückverlagerung kann in Abhängigkeit des postoperativen Verlaufs und geplanter adjuvanter Therapiemaßnahmen innerhalb von 6–12 Wochen postoperativ erfolgen. Die Entscheidungskriterien für kontinenzerhaltende Verfahren sind dabei neben der Tumorhöhe auch das klinische Staging (Endosonographie!), die präoperative Schließmuskelfunktion (Analmanometrie) sowie die intraoperative Beurteilung des Operateurs. Inwieweit ein durch die präoperative Radiochemotherapie induziertes »Downsizing« des Tumors zu einer Verbesserung der Operationsbedingungen und einer Erhöhung der Rate sphinktererhaltender Operationen bei tief sitzenden Tumoren beitragen kann, ist umstritten und muss in prospektiven Studien weiter geklärt werden.

24.4.3 Pathohistologische Aufarbeitung des Operationspräparates

Neben den obligat vom Pathologen zu fordernden Angaben zur makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung des Operationspäparates wird zunehmend auch eine Graduierung der Qualität der Mesorektumentfernung als onkologische Qualitätssicherungsmaßnahme in Anlehnung an die sog. MERCURY-Studie (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Project) durchgeführt. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie soll überdies das Ausmaß der pathohistologisch fassbaren Remission in Anlehnung an Dworak und Wittekind klassifiziert werden. Die prognostische Relevanz beider Graduierungen ist mittlerweile durch Studien belegt (Rödel et al. 2005).

24.5 Adjuvante Therapie

24.5.1 Indikation zur Strahlenbehandlung beim Rektumkarzinom

Eine Übersicht der zwischen 1984 und 1996 an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen ausschließlich operierten Patienten mit Rektumkarziom zeigt, dass trotz Operation in einem Zentrum für kolorektale Chirurgie und einer Lokalrezidivrate von insgesamt nur 14 % nach R0-Operation zumindest drei Prognosegruppen zu identifizieren sind.

Für Patienten im UICC-Stadium I (pT1–2 pN0) ist die Lokalrezidivrate so gering und die 5-Jahres-Überlebensrate mit etwa 90 % so gut, dass adjuvante Maßnahmen nicht erforderlich sind.

Bei histopathologisch nachgewiesenem Befall von lokoregionären Lymphknoten (UICC-Stadium III) verschlechtert sich die lokale Kontrolle durch alleinige Chirurgie jedoch signifikant, und das Gesamtüberleben liegt nur noch zwischen 35 und 66 %. Diese Patienten sind durch die alleinige Chirurgie nicht adäquat behandelt und bedürfen einer adjuvanten Therapie.

Eine intermediäre Prognosegruppe stellen Patienten mit die Darmwand durchsetzendem (pT3), jedoch lymphknotennegativem Rektumkarzinom dar (UICC-Stadium II). Hierbei scheinen vor allem das Ausmaß der perirektalen Infiltration und weitere Faktoren, wie eine Lymphgefäß- oder Veneninvasion, das Grading oder die Lage des Tumors im oberen, mittleren oder unteren Rektumdrittel, prognostische Bedeutung zu besitzen.

Tab. 24.4 Lokalrezidivraten der britischen MRC (Medical Research Council) CR07-Studie beim Rektumkarzinom (Sebag-Montefiore 2006).

TME-Operation (Qualität)	N	Lokalrezidivrate nach 3 Jahren		Hazard-Ratio
		präop. RT + OP	OP (+ post. RCT bei CRM+)	
»Schlecht«: Defekte bis Muscularis propria	154 (13 %)	10 %	16 %	2,76
»Moderat«: Intra-mesorektale Exzision	398 (34 %)	4 %	10 %	2,02
»Gut«: Totale mesorektale Exzision	604 (52 %)	1 %	7 %	4,47

Eine risikoadaptierte Individualisierung der Bestrahlungsindikation in dieser intermediären Prognosegruppe – wie vereinzelt schon gefordert – bedarf jedoch weiterer umfangreicher Serien mit alleiniger Operation nach modernen Radikalitätsprinzipien und prospektive Studien, die diese Risikofaktoren berücksichtigen. Bis dahin gilt, auch im Blick auf die unterschiedlichen chirurgischen Qualitätsstandards mit publizierten Lokalrezidivraten zwischen 5 und 50 %, eine allgemeine Empfehlung zur Bestrahlung von Patienten im UICC-Stadium II und III.

Unabhängig von der T-Kategorie und dem N-Status besteht überdies ein hohes Lokalrezidivrisiko bei spontanem oder intraoperativem Tumoreinriss und nach R1- oder R2-Resektion, sodass unter diesen Bedingungen generell die Indikation zur Radiotherapie gestellt werden muss.

24.5.2 Zusätzliche Radiotherapie bei optimierter Chirurgie (TME)?

Unstrittig ist durch eine Vielzahl prospektiv randomisierter Studien sowie durch zwei kürzlich publizierte Metaanalysen, dass die Radiotherapie, prä- oder postoperativ eingesetzt, zu einer signifikanten Reduzierung der lokoregionären Rezidivrate bei konventioneller Operation, d. h. bei einem Operationverfahren, das die Prinzipien der Mesorektumexzision nicht oder nicht adäquat umsetzt, führt (Camma et al. 2000; Colorectal Cancer Collaborative Group 2001). Trifft dies auch bei optimierter Chirurgie zu? Diese Fragestellung war Gegenstand einer großen niederländischen Studie, die einen chirurgischen Kontrollarm mit alleiniger TME gegen eine zusätzliche präoperative Bestrahlung mit 5×5 Gy randomisierte. Schon die 2-Jahres-Ergebnisse zeigten dabei eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die präoperative Radiotherapie (2,4 % versus 8,2 % nach alleiniger Chirurgie, p< 0.001) (Kapiteijn et al. 2001).

Ein Update dieser Studie (Peeters et al. 2007) belegte - bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 12 Jahren - weiterhin die signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle durch die vorgeschaltete Kurzzeitradiotherapie für das Gesamtkollektiv (10-Jahres Lokalrezidivrate 5 % versus 11 %, p< 0,001) (van Gijn 2011). In explorativen Subgruppenanalysen wurde deutlich, dass dieser Effekt insbesondere für Tumoren mit einem kaudalen Tumorpol bei 5–10 cm ab Anokutanlinie galt (3,9 % versus 14,9 %), während der Effekt der Radiotherapie bei Tumoren von 0–5 cm und 10–15 cm ab Anokutanlinie nicht mehr statistisch signifikant nachweisbar war.

Wichtige neue Daten zur Frage der Bedeutung der zusätzlichen Radiotherapie bei TME-Chirurgie lieferte kürzlich die britische MRC (Medical Research Council) CR-07-Studie: in Arm 1 erhielten alle Patienten eine präoperative Radiotherapie mit 5×5 Gy, in Arm 2 erfolgte die alleinige TME, die nur im Falle eines positiven zirkumferenziellen Resektionsrands (CRM+) durch eine postoperative Radiochemotherapie ergänzt wurde (Sebag-Montefiore 2006). Die risikoadaptierte Strategie im Arm 2 erwies sich der generellen präoperativen Radiotherapie als unterlegen: Die Lokalrezidivrate lag im Arm 1 bei 4,7 % und im Arm 2 bei 11,1 % (relatives Risiko: 2,5–95 %-Konfidenzintervall: 1,61–3,79).

Zusätzlich wurde in dieser Studie die Qualität der TME anhand der MERCURY-Kriterien prospektiv evaluiert. Tab. 24.4 zeigt die Lokalrezidivraten in beiden Armen in Abhängigkeit von der chirurgischen TME-Qualität. Es konnte gezeigt werden, dass die präoperative RT die Lokalrezidivrate in allen TME-Qualitätsstufen zumindest halbieren kann und die deutlich beste relative Verbesserung der lokalen Kontrolle durch die zusätzliche Radiotherapie (Hazard Ratio: 4.47) gerade bei optimaler TME-Qualität gelingt. Die Patienten erhielten entweder alle eine Vorbestrahlung mit 5×5 Gy (Arm 1) oder eine selektive postoperative Radiochemotherapie nach TME nur im Falle von positiven zirkumferentiellen Schnitträndern (CRM +, definiert als Tumornachweis bis ≤ 1 mm zum CRM).

Aus den o. g. Studien zur TME können an wichtigen Erkenntnissen zusammengefasst abgeleitet werden:

- Eine perfekte TME-Qualität wurde in nur 53 % der Fälle erreicht.
- Die chirurgische Qualität ist eindeutig mit dem Risiko eines Lokalrezidivs assoziiert.
- Die präoperative RT kann die Lokalrezidivrate in allen TME-Qualitätsstufen zumindest halbieren.
- Die deutlich beste relative Verbesserung der lokalen Kontrolle durch die zusätzliche Radiotherapie (Hazard Ratio: 4,47) gelingt gerade bei optimaler TME-Qualität

24.5.3 Zusätzliche Radiotherapie bei Rektumkarzinomen im oberen Rektumdrittel?

Der Stellenwert der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms im oberen Drittel (12–16 cm ab ano) wird kontrovers diskutiert. Nach den aktuellen Leitlinien von 2004 (aktualisiert 2008) kann für diese Lokalisation eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo-)therapie wie bei Tumoren < 12 cm ab Anokutanlinie durchgeführt werden.

Folgende Argumente sprechen dafür, Tumoren des oberen Rektumdrittels wie ein Kolonkarzinom zu behandeln:

Die Daten der amerikanischen Adjuvanzstudien, die die Radiochemotherapie bei der Behandlung des Rektumkarzinoms etabliert hatten, bezogen sich ausschließlich auf Rektumkarzinome mit einem Abstand des distalen Tumorpols von der Anokutanlinie bis 12 cm.

In der holländischen TME-Studie konnte bei Tumoren im oberen Rektumdrittel (hier definiert als: 10–15 cm ab Anokutanlinie!) keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate durch die zusätzliche Radiotherapie nachgewiesen werden.

Folgende Argumente sprechen dafür, Tumoren des oberen Rektumdrittels mittels perioperativer Radio(chemo-)therapie zu behandeln:

- Bei der Analyse der holländischen TME-Studie handelt es sich um eine explorative Subgruppenanalyse. Daher wurde von den Autoren konsequenterweise nicht gefolgert, dass Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel keiner Radiotherapie bedürfen.
- In der britischen MRC-CR07-Studie war der Vorteil der generellen präoperativen Kurzzeit-Radiotherapie versus selektiver postoperativer Radiochemotherapie bei befallenem zirkumferentiellen Resektionsrand für alle Rektumdrittel signifikant (Sebag-Montefiore et al. 2006).
- Im Gegensatz zu der holländischen TME-Studie werden in Deutschland Tumoren im oberen Rektumdrittel mittels partieller mesorektaler Exzision (PME) behandelt. Dieses Verfahren ist u. U. mit einer höheren Lokalrezidivrate verbunden. Die GAST-05-Studie prüft derzeit die Frage, ob Tumoren im oberen Rektumdrittel eine TME benötigen.

24.5.4 Adjuvante Radiochemotherapie

Lokoregionär fortgeschrittene Tumoren sollten wegen des erhöhten Rezidivrisikos, falls der Operation keine neoadjuvante Radiochemotherapie vorgeschaltet war, multimodal nachbehandelt werden. Die vorliegenden randomisierten Studien aus den 80er Jahren zeigen, dass die kombinierte Radiochemotherapie als adjuvante Standardbehandlung resektabler Rektumkarzinome die Häufigkeit von Lokalrezidiven im Vergleich zur alleinigen Operation und den unimodalen adjuvanten Therapien etwa um die Hälfte senken kann und das 5-Jahres-Überleben um mindestens 10 % steigern kann (Tab. 24.5). Bei all diesen Studien sind jedoch sowohl von chirurgischer als auch von radioonkologischer Seite Einwände erhoben worden. Hauptkritikpunkt ist dabei die offensichtlich mangelhafte Qualität der chirurgischen Verfahren, denn die Lokalrezidivraten waren in allen Studien hoch. Durch Berücksichtigung moderner chirurgischer Radikalitätsprinzipien erreichten ausgewählte Zentren mit alleiniger Operation gleichwertige lokale Kontroll- und Überlebensraten wie die zitierten Studien mit adjuvanter Radiochemotherapie. Trotzdem empfahl das Nationale Krebsinstitut der USA im Jahre 1990 sowie ein Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahre 1999 die postoperative Kombinationsbehandlung aus Radio- und Chemotherapie für Patienten im UICC-Stadium II und III (pT3/4 und oder pN+).

24.5.5 Applikation und Modulation von 5-Fluorouracil

In den beiden zitierten amerikanischen Studien wurde 5-Fluorouracil mit Methyl-CCNU kombiniert und als Bolus appliziert. Nachfolgestudien konnten zeigen, dass die zusätzliche Gabe von Methyl-CCNU gegenüber der alleinigen 5-FU-Behandlung keinen Vorteil erbringt und wegen der Toxizität und Mutagenität von Methyl-CCNU abzulehnen ist. Die kontinuierliche Gabe von 5-FU (225 mg/m^2/Tag) während der gesamten Bestrahlungszeit erwies sich gegenüber der Bolusapplikation als signifikant überlegen hinsichtlich des rezidivfreien Intervalls,

Tab. 24.5 Ergebnisse randomisierter Studien bezüglich postoperativer Radiotherapie bzw. Chemotherapie beim Rektumkarzinom

Studie	Lokalrezidivrate (%)	Fernmetastasierungsrate (%)	5-Jahres-Gesamtüberleben (%)
GITSG 7175 (Douglas et al. 1986)			
Alleinige Operation	24	34	44
Operation plus Radiotherapie	20	30	52
Operation plus Chemotherapie	27	27	50
Operation plus Radiochemotherapie	11	26	59
NCCTG 79475/MAYO (Krook et al. 1991)			
Operation plus Radiotherapie	25	46	48
Operation plus Radiochemotherapie	14	29	57
Tveit (Tveit et al. 1997)			
Alleinige Operation	30	39	50
Operation plus Radiochemotherapie	12	33	64
NSABP R-01 (Fisher et al. 1988)			
Operation	25	26	48
Operation plus Chemotherapie	21	24	58
Operation plus Radiotherapie	16	31	50
NSABP R-02 (Wolmark et al. 2000)			
Operation plus Chemotherapie	13	29	65
Operation plus Radiochemotherapie	8	31	66

der Fernmetastasierungsrate und des Gesamtüberlebens (O´Connell et al. 1994). In der amerikanischen Nachfolgestudie (Intergroup 0144) konnte die Überlegenheit von 5-FU-Dauerinfusionprogrammen im Vergleich zu biochemisch (Folinsäure/Levamisol) modulierter 5-FU-Bolusgaben im Rahmen der postoperativen Radiochemotherapie jedoch nicht bestätigt werden (Smalley et al. 2006). Die Modulation von Bolus-5-FU mit Leukovorin und/oder Levamisol erwies sich in einer vierarmigen amerikanischen Intergroup-Studie (0114) zur postoperativen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms der alleinigen 5-FU-Bolusgabe als nicht überlegen (Tepper et al. 1997).

Zur Rolle der Fortführung der Chemotherapie nach simultaner Radiochemotherapie liegen bislang zwei randomisierte Studien vor: Queißer et al. und Hagmüller et al. 1998) zeigten, dass eine Verlängerung der Chemotherapiedauer von insgesamt 6 auf 12 Monate keine Verbesserung der Prognose bewirkt. Die Ergebnisse einer griechischen Arbeitsgruppe stellen die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie prinzipiell in Frage, müssen jedoch sicher noch durch weitere Studien bestätigt werden (Fountzilas et al. 1999).

24.5.6 Wie? Wann? Welches Schema?

Generell empfiehlt die S3-Leitlinie aus dem Jahre 2004 zur Behandlung des Rektumkarzinoms die präoperative Radio- oder Radiochemotherapie. Wird das Rektumkarzinom trotzdem primär operiert (z. B. bei klinischem Stadium I) und stellt sich bei der pathohistologischen Untersuchung des Resektates ein UICC-Stadium II oder III heraus, so empfiehlt auch der aktualisierte Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahre 2004 die postoperative Kombinationsbehandlung aus Radio- und Chemotherapie. Diese sollte nach einem etablierten Schema (»NCI-Schema«, CAO/ARO/AIO-94, Abb. 24.4, Abb. 24.5) erfolgen. Aufgrund des insgesamt günstigeren Toxizitätsspektrums, der nicht überzeugenden Daten zur Modulation des 5-FU mit Folinsäure und/oder Levamisol und der auch durch die deutsche CAO/ARO/AIO-94-Studie etablierten 5-FU-Dauerinfusionsprogramme während der Radiotherapie wird als Alternative zur 5-FU-Bolusapplikation nach dem »NCI-Schema« die 5-FU-Dauerinfusion während der Strahlentherapie bevorzugt empfohlen. Diese kann nach dem O'Connell-Schema in einer Dosierung von 225 mg/m²KO/Tag während der gesamten

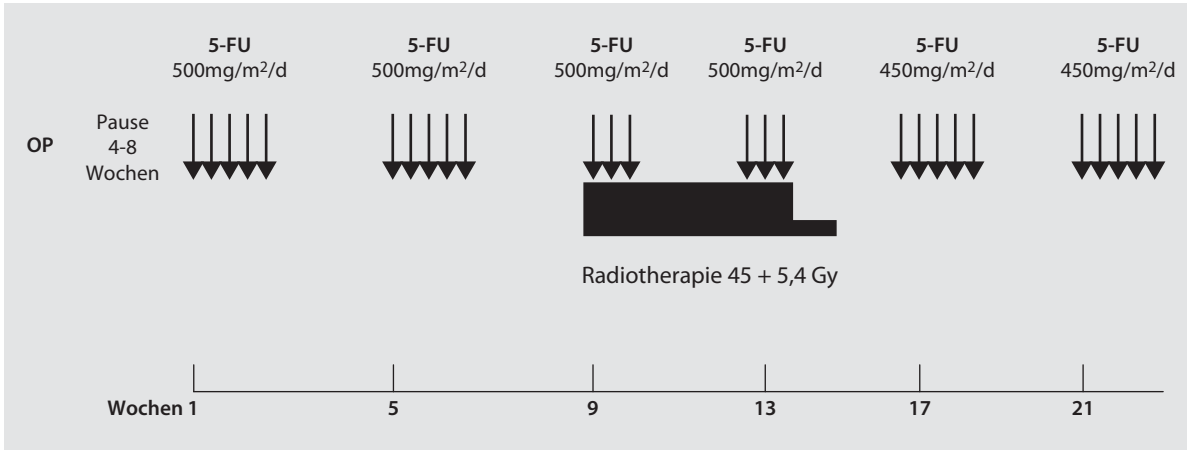


Abb. 24.4 Adjuvante kombinierte Radiochemotherapie – Standard des NCI 1990 und der DKG 1998 (*5-FU* 5-Fluorouracil). Nach der NCI-Empfehlung wird nach abgeschlossener Wundheilung etwa 6 Wochen nach der Operation mit der Chemotherapie begonnen. Zunächst werden 2 Zyklen mit 500 mg/m² 5-FU gegeben, dann werden in Woche 1 und 5 parallel zur Radiotherapie an den Tagen 1 bis 3 500 mg/m² 5-FU appliziert und schließlich mit 2 weiteren Zyklen 5-FU mit 450 mg/m² die Therapie abgeschlossen

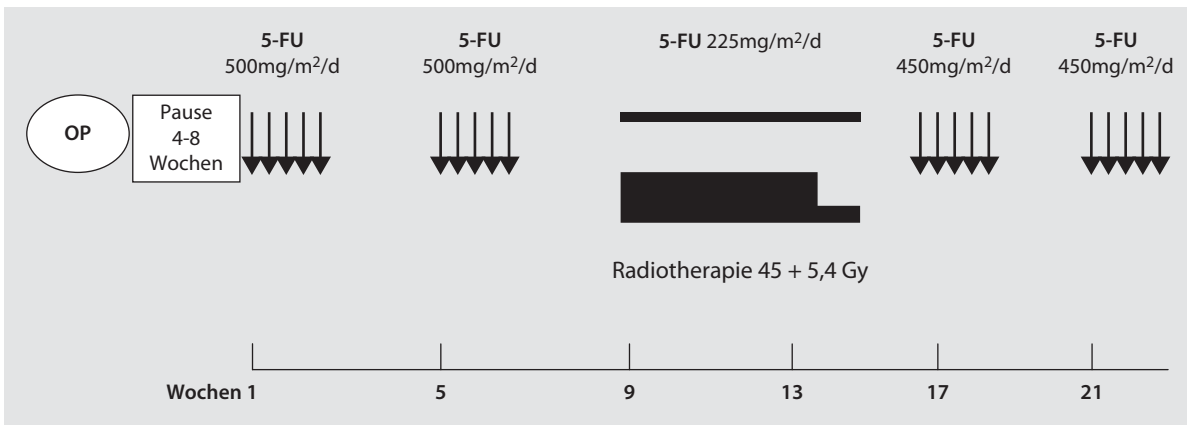


Abb. 24.5 Adjuvante kombinierte Radiochemotherapie Alternativschema mit kontinuierlicher 5-FU-Gabe.

Strahlentherapie oder – analog dem postoperativen Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie - als 120-stündige Dauerinfusion in der 1. und 5. Bestrahlungswoche in einer Dosierung von 1000 mg/m²KO/Tag erfolgen.

Auf der ASCO Jahres-Tagung 2011 wurden die Langzeitdaten einer deutschen Phase III-Studie vorgestellt, in der 5-FU mit Capecitabin in der perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verglichen wurde (Hofheinz et al. 2011). Diese Nicht-Unterlegenheitsstudie begann 2002 als adjuvante Studie, wurde nach Publikation der Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie jedoch um ein neoadjuvantes Stratum erweitert. In die Studie wurden insgesamt 392 auswertbare Patienten aufgenommen. Der primäre Endpunkt der Studie, die Nicht-Unterlegenheit von Capecitabin bzgl. des 5-Jahres-Überlebens wurde mit einer medianen Beobachtungszeit von 52 Monaten erreicht: 5-Jahres-Überleben 5-FU 66,6, % versus Capecitabin 75,7 % (p< 0,001). Der Einsatz von Capecitabin kann daher als ein weiterer Standard in der perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms gelten (simultan während der Gesamtdauer der Strahlentherapie Capecitabin 1650 mg/m²/Tag; adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Ende der RCT: Capecitabin 2500 mg/m² Tage 1-14, Wdh. Tag 22, insgesamt 6 Zyklen) (Abb. 24.4, Abb. 24.5).

Cave

Eine Leukovoringabe in Kombination mit 5-FU und Radiotherapie erhöht die Toxizität der Behandlung ohne nach den vorliegenden Ergebnissen die Wirksamkeit zu erhöhen.

Eine weitere Modifikation des NCI-Schemas betrifft den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Radiotherapie. Tumor- und strahlenbiologische Gründe sprechen für ein enges zeitliches Intervall zur Operation. In einer koreanischen Studie konnte – bei ansonsten völlig identischer

Behandlung - allein durch den frühzeitigen Beginn der Radiotherapie zeitgleich mit den ersten beiden postoperativen Chemotherapiekursen ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben erreicht werden (Lee et al. 2002).

Eine Indikation für eine alleinige adjuvante Chemo- oder Radiotherapie besteht nicht, eine Ausnahme ist lediglich die Kontraindikation für eine der beiden Therapieformen. Kontraindikationen für eine Radiotherapie stellt z. B. eine Vorbestrahlung im Becken wie z. B. im Rahmen der Behandlung eines Prostata- oder Zervixkarzinoms dar.

Die alleinige postoperative Radiotherapie reduziert die Lokalrezidivrate, hat aber im Gegensatz zur Kombination aus Radio- und Chemotherapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001). Durch eine alleinige Chemotherapie wird das Lokalrezidivrisiko zwar gesenkt, die Kombination mit einer Radiotherapie war der alleinigen Chemotherapie jedoch überlegen (Wolmark et al. 2000).

24.6 Präoperative Kurzzeitbestrahlung mit 5×5 Gy

Die Effektivität der präoperativen Radiotherapie hinsichtlich der Verhinderung von Lokalrezidiven ist in zahlreichen randomisierten und historischen Studien belegt. Dadurch begründete sich der Ansatz, durch eine Minderung der Lokalrezidivrate auch die Gesamtprognose der Patienten mit Rektumkarzinomen zu verbessern. Tatsächlich brachte die alleinige präoperative Strahlentherapie in den früheren Studien keinen oder allenfalls einen nur marginalen Überlebensgewinn mit sich. Dabei muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die in den siebziger und achtziger Jahren durchgeführten Studien den heutigen Qualitätsanforderungen an eine moderne Bestrahlungsplanung mit Mehrfeldertechnik, individueller Feldkollimation und ausreichender Dosis nicht genügen. So wurde in der Stockholm-Studie I zwar ein signifikanter Effekt hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens erreicht, bezüglich des Gesamtüberlebens verlor dieser Effekt aufgrund der therapiebedingten Letalität jedoch die Signifikanz. Erst nach Umstellung der Zwei- auf eine Mehrfeldertechnik und einer Verringerung des Zielvolumens konnten die postoperative Morbidität und Letalität gesenkt und ein Überlebensgewinn zumindest für eine Subgruppe von Patienten erreicht werden (Holm et al. 1994).

Die darauf folgende große schwedische Studie (n=1168), die eine neoadjuvante Bestrahlung mit 5×5 Gy gegen eine alleinige Operation randomisierte, zeigte neben einer signifikanten Reduzierung der 5-Jahres-Lokalrezidivrate (von 27 % nach alleiniger Operation auf 12 %, $p < 0{,}001$) auch einen signifikanten Überlebensgewinn nach 5 Jahren durch die präoperative Bestrahlung (58 % versus 48 %, p=0,004) (Swedish Rectal Cancer Trial 1997). Dieser Überlebensgewinn konnte auch nach einer Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 13 Jahren bestätigt werden (38 % versus 30 %, p=0,008) (Folkesson et al. 2005). Aktuelle Metaanalysen erhärten den durch die präoperative Bestrahlung (mit biologisch-effektiven Dosen von mehr als 30 Gy) zu erzielenden Überlebensgewinn (Camma et al. 2000). Kritisch ist allerdings anzumerken, dass in all diesen Studien die Lokalrezidivrate nach alleiniger konventioneller Operation (ohne TME) nach heutigen Maßstäben inakzeptabel hoch lag. In der aktuellen holländischen TME-Studie ergab sich nach 2 und 5 Jahren zwar ein signifikanter Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle, jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil durch die Kurzzeitvorbestrahlung.

Durch Langzeitnachbeobachtungen der schwedischen Studie wurde deutlich, dass chronische gastrointestinale Beschwerden nach 5×5 Gy (Ileus, abdominale Schmerzen, Übelkeit) signifikant häufiger als nach alleiniger Operation auftraten (Birgission et al. 2005a). Dies wurde auch durch die holländischen TME-Studie bestätigt: Stuhlinkontinenz, Blut- und Schleimabgang sowie sexuelle Funktionsstörungen waren nach Vorbestrahlung signifikant erhöht (Peeters et al. 2007; Marijnen et al. 2005). Interessanterweise zeigten Langzeitdaten der schwedischen Studie überdies eine erhöhte Inzidenz an Zweitkarzinomen im Bestrahlungsvolumen (relatives Risiko 2,04, 95 %-Konfidenzintervall: 1,10–3,79) (Birgission et al. 2005b).

Insgesamt können das Konzept und die Ergebnisse zur Kurzzeit-Vorbestrahlung folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Die Vorbestrahlung mit 5×5 Gy wurde in den genannten Studien bei allen primär operablen Rektumkarzinomen, also auch bei solchen im Stadium I, appliziert. Sowohl nach konventioneller als auch nach (qualitätsgesichert) optimierter Chirurgie konnte dabei im Gesamtkollektiv eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle erreicht werden, die sich allerdings in den modernen TME-Studien nicht mehr in einen Überlebensgewinn übertrug. Subgruppen-Analysen legen nahe, dass insbesondere Patienten im Stadium I von einer zusätzlichen Bestrahlung nicht profitieren.Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft sieht daher in diesem Stadium – nicht zuletzt auch wegen der nicht unerheblichen Langzeittoxiztät - keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie mit 5×5 Gy (Schmiegel et al. 2004).
- Nach Bestrahlungsende soll die Operation möglichst umgehend erfolgen, optimalerweise an einem Montag bei Bestrahlung bis Freitag; längere Intervalle waren insbesondere bei älteren Patienten mit einer erhöhten postoperativen Mortalität verbunden. Dieses im Konzept der Kurzzeitvorbestrahlung implizierte kurze Intervall bis zur Operation ist zum Erreichen einer relevanten Tumorverkleinerung (»Down-

sizing«) nicht ausreichend (Marijnen et al. 2001). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt daher in Situationen, in denen ein »Downsizing« angestrebt wird (T4-Tumore, nicht ausreichender Sicherheitsabstand im Dünnschicht-MRT zur pelvinen Faszie, erwünschter Sphinktererhalt bei Tumoren im unteren Drittel oder hohes Risiko für einen positiven zirkumferenziellen Resektionsrand vor geplanter Exstirpation), der präoperativen Radiochemotherapie in jedem Fall den Vorzug vor einer Kurzzeitradiotherapie zu geben. Für Tumoren im UICC Stadium II und III, auf die diese Kriterien nicht zutreffen, kann die präoperative Therapie entweder als Kurzzeitradiotherapie oder als konventionell fraktionierte Radiochemotherapie erfolgen. Die Stockholm III-Studie testet derzeit ein mehrwöchiges Intervall nach 5 × 5 Gy bis zur Operation (im Vergleich zur sofortigen Operation nach 5 × 5 Gy und zur konventionell fraktionierten Radiotherapie mit mehrwöchigem Intervall bis zur Operation). Langzeit-Ergebnisse dieser 3-armigen Studie liegen allerdings noch nicht vor.

- Wegen der kurzen Bestrahlungszeit ist die simultane Applikation einer Chemotherapie in relevanter Dosis prinzipiell nicht durchführbar. Das Potenzial einer lokalen Wirkungsverstärkung der präoperativen Radiotherapie durch das Chemotherapeutikum bleibt ungenutzt. Die oben genannten Studien zur Kurzzeitvorbestrahlung verzichteten aber auch auf eine adjuvante Chemotherapie. Eine aktuelle holländische Studie randomisiert derzeit nach 5 × 5 Gy plus TME zwischen postoperativer Beobachtung und adjuvanter Chemotherapie mit Capecitabin (PROCTOR-Studie). Ergebnisse liegen aber nicht vor (und die Studie rekrutiert schlecht). Derzeit gibt es also keine evidenzgesicherten Daten zur Rolle der postoperativen Chemotherapie nach 5 × 5 Gy. Insbesondere im UICC-Stadium III sollte aber aufgrund des bekannt hohen Fernmetastasenrisikos eine adjuvante Chemotherapie in Analogie zu den Daten beim Kolonkarzinom erfolgen.

24.7 Präoperative, konventionell fraktionierte Radiochemotherapie

24.7.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie bei T4-Tumoren

Etwa 5–15 % aller Patienten mit Rektumkarzinom weisen bei Diagnosestellung Tumoren auf, die sich auf Nachbarorgane ausgedehnt haben. Eine primäre R0-Resektion ist bei diesen Tumoren oft nicht oder nicht sicher möglich. Aufgrund der mit einer neoadjuvanten, konventionell fraktionierten Radiotherapie erreichbaren Tumorverkleinerung ist die Vorbestrahlung bei diesen Tumoren an vielen Zentren Standardtherapie. Zahlreiche Phase-II-Studien belegen überdies eine deutlich ausgeprägtere histologische Regression bis hin zur pathologisch kompletten Remission des Tumors, wenn eine präoperative, konventionell fraktionierte Bestrahlung mit einem 5-FU-haltigen Chemotherapieregime kombiniert wurde. Daten der Strahlentherapeutischen und Chirurgischen Universitätskliniken Erlangen zeigen, dass nach konventionell fraktionierter Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 55,8 Gy und simultaner Chemotherapie mit 5-FU die R0-Resektionsquote bei T4-Primärtumoren bei 84 % lag (Rödel et al. 2000). In einer randomisierten Studie konnte bei primär »inoperablen« Rektumkarzinomen durch die simultane Radiochemotherapie eine im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung signifikant verbesserte lokale Kontrolle erzielt werden (Frykholm et al. 2001).

24.7.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie bei primär operablen Tumoren

Anhand des Vergleichs von prä- und postoperativer Radiotherapie scheint die Bestrahlung vor Operation wegen des intakten Gefäßbetts und der damit verbundenen besseren Oxygenierung des Tumors eine höhere biologische Effektivität zu besitzen als eine postoperative Radiotherapie. Dies wurde durch einen prospektiv randomisierten Vergleich von prä- und postoperativer Radiotherapie aus Schweden erhärtet (Påhlman et al. 1990). Bei primär als R0-resektabel eingestuften Rektumtumoren im UICC Stadium II und III wurde der Stellenwert der präoperativen im Vergleich zur postoperativen Radiochemotherapie in einer Studie der Deutschen Krebsgesellschaft (Protokoll CAO/ARO/AIO-94) getestet, um die potenziellen Vorteile der neoadjuvanten gegenüber einer adjuvanten Kombinationstherapie prospektiv randomisiert zu untersuchen. Neben einer Verbesserung der lokalen Kontrolle, der Fernmetastasierungsrate und des Überlebens der Patienten erhoffte man sich auch, die Rate an kurativen und sphinktererhaltenden Operationen erhöhen sowie die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Radiochemotherapie senken zu können. Einwände gegen die präoperative Therapie betreffen insbesondere das Risiko einer Übertherapie derjenigen Gruppe von Patienten, die fälschlicherweise einem Tumorstadium UICC II/III zugeordnet werden, tatsächlich jedoch einen lokal begrenzten Tumor im Frühstadium (UICC I) aufweisen, der aufgrund des niedrigen Lokalrezidivrisikos eigentlich keiner Adjuvanstherapie bedarf. Die präoperative Stadieneinteilung erfordert daher obligat die endoluminale Sonographie durch einen erfahrenen Untersucher, wodurch die Gefahr des »Overstagings« auf weniger als 10–15 % reduziert werden kann.

Tab. 24.6 Therapieergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie: Präoperative versus postoperative Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil (RCT) des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III. (Sauer 2004)

	Präoperative RCT	Postoperative RCT	P-Wert
Lokalrezidivrate*	6 %	13 %	0,006
Fernmetastasenrate*	36 %	38 %	0,84
Krankheitsfreies Überleben*	68 %	65 %	0,32
Gesamtüberleben*	74 %	76 %	0,80
Grad 3/4 Akuttoxizität	27 %	40 %	0,001
Grad 3/4 chronische Toxizität	14 %	24 %	0,01
Sphinktererhaltende Operation§	39 %	19 %	0,004

*5-Jahres-Ergebnisse
§ Im Patientenkollektiv, das vom Operateur vor Randomisierung als exstirpationspflichtig eingeschätzt wurde

Die im Jahre 2004 publizierten Daten der CAO/ARO/AIO-94-Studie zeigten eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate im präoperativen RCT-Arm (Sauer et al. 2004)]. Die Rate postoperativer Komplikationen war nach präoperativer RCT im Vergleich zur sofortigen Operation nicht erhöht, die akute und chronische Toxizität im präoperativen RCT-Arm insgesamt signifikant erniedrigt. Bei tiefsitzenden Tumoren, die der Chirurg vor Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, konnte die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren durch die Vorbehandlung im Vergleich zur sofortigen Operation verdoppelt werden. Auch wenn in dieser Studie das Gesamtüberleben durch die präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur postoperativen Standardtherapie nicht verbessert werden konnte, wird aufgrund der genannten Vorteile im aktualisierten Konsensus von 2004 die präoperative simultane Radiochemotherapie empfohlen. Tab. 24.6. fasst die Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie zusammen.

24.7.3 Soll die präoperative, konventionell fraktionierte Radiotherapie mit einer 5-FU-basierten Chemotherapie kombiniert werden?

Die wissenschaftliche Begründung für die simultane Kombination der präoperativen Radiotherapie mit einer 5-FU-basierten Chemotherapie beruhte bislang – neben theoretischen, tumor- und strahlenbiologischen Argumenten – auf einer Extrapolation der in der postoperativen Situation gewonnenen Studienergebnissen auf die neoadjuvante Therapie. Den Stellenwert der Kombination der präoperativen Radiotherapie mit einer simultanen 5-FU-basierten Chemotherapie wurde in zwei aktuellen Studien, der EORTC 22921 und der FFCD 9203, untersucht (Bosset et al. 2006; Gerard et al. 2006). Wesentliches Ergebnis beider Studien ist die signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die kombinierte präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen präoperativen Bestrahlung. Dieser Vorteil hat sich in beiden Studien allerdings bislang nicht in einen signifikanten Überlebensvorteil übertragen. (Tab. 24.7)

24.7.4 Rolle der adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio-/Radiochemotherapie

Die adjuvante 5-FU-basierte Chemotherapie war obligater Bestandteil der CAO/ARO/AIO-94-Studie sowie der FFCD 9203-Studie nach erfolgter präoperativer Radio(chemo)therapie. Aussagen über die Notwendigkeit und den Stellenwert einer postoperativen Chemotherapie können durch diese Studien also nicht gemacht werden. Die EORTC 22921 randomisierte in einer vierarmigen Studie und einem 2×2 faktoriellem Design auch zwischen einer postoperativen Chemotherapie und postoperativer Beobachtung nach präoperativer Radiotherapie oder Radiochemotherapie. Die postoperative Chemotherapie (mit 5-FU/Folinsäure) führte dabei im Gesamtkollektiv zwar nicht zu einer statistisch signifikanten Überlebensverbesserung (67,2 % versus 63,2 %, $p = 0{,}12$). Der Überlebensbenefit betrug jedoch 6 % absolut für das progressionsfreie Überleben (58,2 % versus 52,2 %, $p = 0.13$) und 4 % für das Gesamtüberleben, und die Kurven separierten nach 2 bzw. 5 Jahren deutlich voneinander. Eine Subgruppenanalyse dieser Studie zeigte, dass insbesondere Patienten mit einer Down-Kategorisierung des Tumors von initial cT3-4 auf ypT0-2 nach kurativer Operation (R0M0) signi-

Tab. 24.7 Präoperative, konventionell fraktionierte Radiotherapie mit oder ohne simultaner Chemotherapie mit 5-FU/Leucovorin. Ergebnisse der EORTC 22921.(Bosse et al. 2006)-Studie und der FFCD 9203-Studie (Gerard et al. 2006)

5-Jahres-Ergebnisse	Präoperative RT	Präoperative RCT	p value
EORTC 22921 (n = 1011)			
Pathologische CR	5,3 %	13,7 %	< 0,001
ypN0	60,5 %	71,9 %	< 0,001
Tumorgröße (median)	30 mm	25 mm	< 0,0001
Sphinktererhalt	50,5 %	52,8	0,47
Lokalrezidivrate	17 %	8 %	0,002
Gesamtüberleben	64,8 %	65,6 %	0,79
FFCD 9203 (n = 762)			
Pathologische CR	3,6 %	11,4 %	< 0,0001
ypN0	65 %	67 %	0,85
Grad 3/4 Akuttoxizität	2,7 %	14,6 %	< 0,0001
Sphinktererhalt	54,4 %	52,4 %	0,68
Lokalrezidivrate	16,5 %	8,1 %	0,004
Gesamtüberleben	67,9 %	67,4 %	0,68

fikant von der postoperativen Chemotherapie profitieren (Collette et al. 2007). In Zusammenschau der 3 Studien zur präoperativen RT/RCT mit oder ohne postoperativer Chemotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie daher die adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter RCT unabhängig vom Tumorstadium, also auch bei Patienten mit kompletter Remission (ypT0N0) oder UICC Stadium I und II (ypT1-2N0 oder ypT3-4N0).

Die möglichen Behandlungsschemata zur präoperativen 5-FU-basierten RCT und postoperativen Chemotherapie fasst Abb. 24.6 zusammen.

Die Behandlungsalgorithmen, wie sie sich aus den bislang vorgestellten Studien zur prä- und postoperativen Radio- und Radiochemotherapie ergeben, sind in Abb. 24.7 zur Übersicht dargestellt.

Therapieprotokolle zur neoadjuvanten Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU (mit oder ohne Folinsäure)

CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004):

Präoperative Radiochemotherapie: Bestrahlung des Primärtumors sowie des Lymphabflussgebietes mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy (also kein Boost). Simultan am Tag 1-5 sowie 29–33 Dauerinfusion mit 5-FU in einer Dosierung von 1000 mg/m²/Tag.

Operation 4-6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie

Beginn der adjuvanten Chemotherapie 4 Wochen nach Operation: 5-FU-Monotherapie, 500 mg/m² i. v. Bolus an den Tagen 1–5, 29–33, 58–62 und 87–91.

EORTC-Protokoll 22921 und FFCD 9203-Studie (Bosset et al. 2006; Gerard et al. 2006, Tab. 24.7):

Präoperative Radiochemotherapie: Bestrahlung des Primärtumors sowie des Lymphabflussgebietes mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 45 Gy. Simultan am Tag 1-5 sowie 29-33 Folinsäure 20 mg/m²/Tag i.v. Bolus und 5-FU 350 mg/m²/Tag i.v. Bolus.

Operation 3-10 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie

Beginn der adjuvanten Chemotherapie 3-10 Wochen nach Operation: Folinsäure 20 mg/m²/Tag i.v. Bolus und 5-FU 350 mg/m²/Tag i.v. Bolus Tag 1-5 alle 21 Tage für 4 Zyklen.

Capecitabin Protokoll (Hofheinz et al. 2011):

Präoperative Radiochemotherapie: Bestrahlung des Primärtumors sowie des Lymphabflussgebietes mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy. Simultan während der Gesamtdauer der Strahlentherapie (auch Wochenenden) Capecitabin 1650 mg/m² / Tag

Operation 4-6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie.

Beginn der adjuvanten Chemotherapie 4-6 Wochen nach Operation: Capecitabin 2500 mg/m² Tage 1-14, Wdh. Tag 22 (insgesamt 6 Zyklen).

CAO/ARO/AIO-94-Studie [28]:

Präoperative Radiochemotherapie: Bestrahlung des Primärtumors sowie des Lymphabflussgebietes mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy (also kein Boost). Simultan am Tag 1-5 sowie 29-33 Dauerinfusion mit 5-FU in einer Dosierung von 1000 mg/m^2/Tag.

Operation 4-6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie

Beginn der adjuvanten Chemotherapie 4 Wochen nach Operation: 5-FU-Monotherapie, 500 mg/m^2 i.v. Bolus an den Tagen 1-5, 29-33, 58-62 und 87-91.

EORTC-Protokoll 22921 und FFCD 9203-Studie [29,30]:

Präoperative Radiochemotherapie: Bestrahlung des Primärtumors sowie des Lymphabflussgebietes mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 45 Gy. Simultan am Tag 1-5 sowie 29-33 Folinsäure 20 mg/m^2/Tag i.v. Bolus und 5-FU 350 mg/m^2/Tag i.v. Bolus.

Operation 3-10 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie

Beginn der adjuvanten Chemotherapie 3-10 Wochen nach Operation: Folinsäure 20 mg/m^2/Tag i.v. Bolus und 5-FU 350 mg/m^2/Tag i.v. Bolus Tag 1-5 alle 21 Tage für 4 Zyklen.

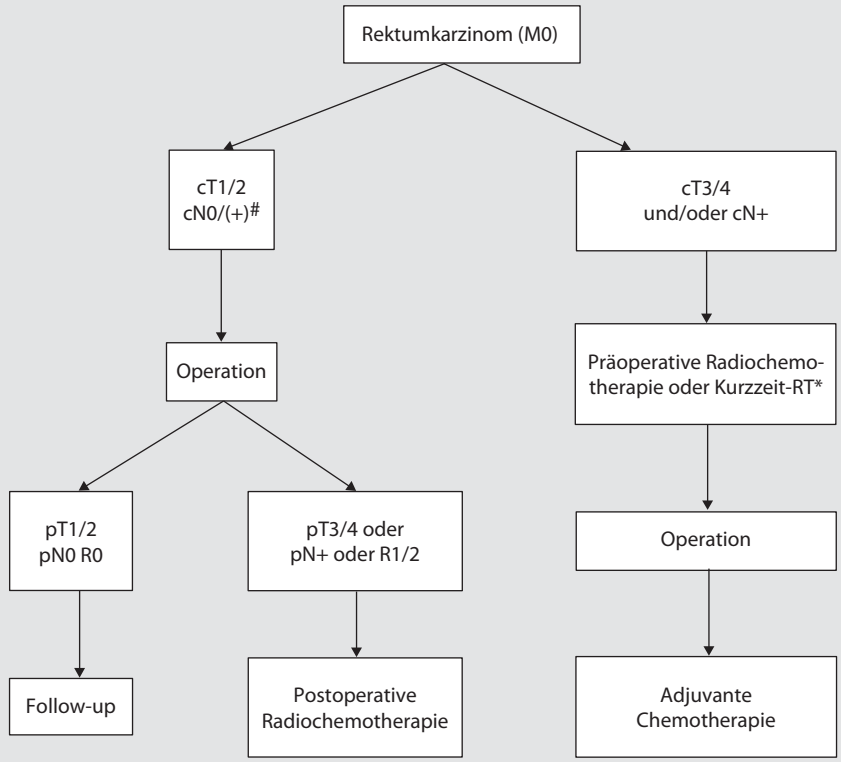
Abb. 24.6 Behandlungsschemata Erlanger- und EORTC-Studie

24.7.5 Randomisierter Vergleich der präoperativen Kurzzeitbestrahlung mit der konventionell fraktionierten 5-FU-Radiochemotherapie

Für die präoperative Radiotherapie stehen zwei gut etablierte Fraktionierungsschemata zur Verfügung: Die Kurzzeit-Radiotherapie mit 5×5 Gy, gefolgt von sofortiger Operation, die sich vor allem in Schweden und Holland durchgesetzt hat, sowie die konventionell fraktionierte Radiochemotherapie, die insbesondere in Frankreich, Italien, Spanien, den USA und Deutschland bevorzugt wird. Welches Schema wann einzusetzen ist, wird national und international kontrovers diskutiert.

Eine polnische Studie hat erste wichtige Daten geliefert. Danach konnten durch die präoperative Radiochemotherapie ein ausgeprägteres Tumor-»Downstaging« und »Downsizing« erreicht sowie die Rate positiver zirkumferenzieller Resektionsränder signifikant verringert werden (Tab. 24.8). Der Prozentsatz sphinktererhaltender Operationen als primärer Endpunkt dieser Studie war im Vergleich zur Kurzzeit-RT jedoch nicht erhöht und die Lokalrezidiv- und Überlebensraten im weiteren Verlauf nicht signifikant unterschiedlich (Bujko et al.2004, 2006). Bezüglich des primären Endpunktes der polnischen Studie ist kritisch anzumerken, dass die intraoperative Entscheidung des Chirurgen bezüglich Sphinktererhalt offensichtlich wesentlich durch die prätherapeutische Tumorausdehnung bestimmt war und moderne Konzepte des chirurgischen Schließmuskelerhaltes (wie etwa die intersphinktere Resektion mit koloanaler Anastomose) nicht konsequent umgesetzt wurden. Die Frage, ob man nach Radiochemotherapie-induzierter Tumorschrumpfung trotzdem in den »alten Grenzen« operieren soll, oder ob man dem makroskopischen Zurückweichen des Tumors »trauen« darf, ist auch in Deutschland umstritten, und sicher einer der wesentlichen Gründe, dass in der polnischen Studie kein Unterschied im Sphinktererhalt gefunden werden konnte. Im Weiteren wird kritisch zu prüfen sein, wie sich die Lokalrezidivrate nach präoperativer Radiochemotherapie und sphinktererhaltender Operation tiefsitzender Tumoren verhält. Entscheidend bleibt daher neben der guten postoperativen Sphinkterfunktion vor allem, dass die onkologische Radikalität niemals zugunsten der Kontinenz geopfert werden darf.

Eine weitere Studie, die bei cT3NX-Tumoren die präoperative 5×5 Gy Radiatio mit der 5-FU-basierten RCT (»infusional 5-FU« in einer Dosis von 225 mg/m^2 und pro Tag) verglich, wurde als Poster auf der Jahrestagung der ASCO 2010 vorgestellt (Ngan et al. 2010). Diese australisch/neuseeländische Studie rekrutierte 326 Patienten zwischen 2001 und 2006. Die Daten wurden mit einem medianen Follow-up von 5,9 Jahren vorgestellt (Tab. 24.8). Die 3-Jahres Lokalrezidivrate lag bei 7,5 % (5×5 Gy) bzw. 4,4 % (RCT) (p=0,24). Die adjuvante Chemotherapie mit Bolus 5-FU/FA war in beiden Armen gleich. Die Raten an Fernmetastasen nach 5 Jahren waren ebenfalls vergleichbar. Gleiches gilt für das 5-Jahres-Überleben. Eine deutsche Phase III-Studie mit Federführung in Berlin hat beide Fraktionierungsschemata in einem randomisierten Vergleich ebenfalls verglichen. Daten liegen bislang noch nicht vor.



Bei cT1/2-Karzinomen mit bildgebend fraglichem Lymphknotenbefall kann auch die primäre Operation (mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie bei histopathologisch festgestellter pT3/4- oder pN+ Situation erfolgen).

* Bei cT3- oder cN+-Tumoren kann die präoperative Therapie entweder als Radiochemotherapie oder als Kurzzeitvorbestrahlung vorgenommen werden. In Situationen, in denen ein »Downsizing« angestrebt wird (T4-Tumoren, nicht ausreichender Sicherheitsabstand im Dünnschicht-MRT zur mesorektalen Faszie oder erwünschter Sphinktererhalt bei Tumoren im unteren Rektumdrittel) soll der konventionell fraktionierten Radiochemotherapie der Vorzug vor einer Kurzzeitbestrahlung gegeben werden.

Abb. 24.7 Behandlungsalgorithmen

24.7.6 Integration neuer Substanzen in die multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms

Durch Kombination der 5-FU-basierten Radiochemotherapie mit der TME lag die Lokalrezidivrate in den 3 jüngsten Studien zur kombinierten Behandlung des Rektumkarzinoms (CAO/ARO/AIO-94, EORTC 22921, FFCD 9203) zwischen 6–8 %, die Fernmetastasenrate jedoch über 35 %. Eine weitere Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensraten beim Rektumkarzinom ist daher in erster Linie durch den Einsatz einer systemisch effektiveren Chemotherapie zu erwarten. In den letzten Jahren wurden mehrere neue Zytostatika getestet, die in präklinischen und klinischen Untersuchungen eine vielversprechende Aktivität und Synergie mit der Radiotherapie zeigten. Die aktivsten und klinisch derzeit am besten evaluierten Substanzen sind Capecitabin, Oxaliplatin und Irinotecan. Eine Vielzahl von Phase I/II-Studien zur präoperativen Radiochemotherapie unter Einsatz dieser Substanzen sind in den letzten Jahren publiziert worden (Rödel u. Sauer 2007). Bei insgesamt guter Verträglichkeit fallen die hohen pathologisch bestätigten kompletten Remissionen auf, die in einer Größenordnung zwischen 15 % und 35 % liegen. Den Stellenwert der Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit diesen neuen Substanzen gegenüber der Standardtherapie mit 5-FU werden allerdings erst randomisierte Phase III-Studien zeigen können. Die aktuelle Phase III-Studie der German Rectal Cancer Study Group (CAO/ARO/AIO-04) vergleicht konsequent

Tab. 24.8 Randomisierte Studien zum Vergleich der Kurzzeit-RT mit der konventionell fraktionierten Radiochemotherapie

	5×5 Gy	5-FU-RCT	P-Wert
Polnische Studie			
Patientenzahl	148	138	
Sphinktererhalt (%)	61	58	0,57
Pathologische Komplettremission (%)			
T-Kategorie (%) ypT0 ypT1–2 ypT3–4	1 39 60	16 46 38	<0,001
N-Kategorie (%) ypN0 ypN+	 52 48	68 32	0,007
Positiver zirkumferentieller Resektionsrand	13	4	0,017
Grad 3–4 Akuttoxizität (%)	3	18	< 0,001
Schwere chirurgische Komplikationen (%)	10	11	0,85
Lokalrezidivrate (%) 4 Jahre	10,6	15,6	0,21
Fernmetastasen (krude Inzidenz, %)	31,3	34,6	0,54
Gesamtüberleben (%) 4 Jahre	67,2	66,2	0,96
Grad 3–4 Spättoxizität (%)	10,1	7,1	0,36
Australisch/Neuseeländische Studie			
Patientenzahl	163	163	
Grad 3–4 Akuttoxizität (%)	1,9	28	<0,001
Schwere chirurgische Komplikationen (%)	7,1	3,5	0,26
Lokalrezidivrate (%) 3 Jahre	7,5	4,4	0,24
Fernmetastasen (%) 5 Jahre	28	31	0,85
Gesamtüberleben (%) 5 Jahre	74	70	0,56
Grad 3–4 Spättoxizität (%)	7,6	8,8	0,84

den besten Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie, also die präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-FU, mit einem experimentellen Arm, der Oxaliplatin in das multimodale Behandlungskonzept integriert. Erste Ergebnisse zu frühen Endpunkten liegen mittlerweile für diese sowie drei weitere randomisierte Studien vor (Tab. 24.9). Relevante Schlussfolgerungen können aus diesen Studien allerdings erst mit längerem Follow-up gezogen werden (Aschele et al. 2011; Gerard et al. 2010; Roh et al. 2011; Rödel et al. 2011). Erste Phase I/II-Daten zur Kombinationsbehandlung liegen auch für die molekular-zielgerichteten Substanzen (Cetuximab, Bevacizumab) vor, deren Stellenwert und optimale Sequenz im Rahmen des multimodalen Konzeptes derzeit aber noch unklar sind.

24.8 Intraoperative Radiotherapie (IORT)

Die intraoperative Radiotherapie ermöglicht eine selektive und hochdosierte Bestrahlung im Bereich intraoperativ gesicherter R1/R2-Lokalisationen sowie an Orten hohen Rezidivrisikos bei gleichzeitig maximaler Schonung der außerhalb des Zielvolumens liegenden Normalstrukturen, insbesondere des Dünndarms (Willet et al. 1991). Voraussetzung sind spezialisierte Einrichtungen vor Ort (Bestrahlungsgerät im oder in der Nähe des Operationssaals, mobile Beschleuniger oder Afterloading-Einrichtung). Klassischerweise finden Elektronen wegen ihrer steuerbaren Eindringtiefe und begrenzten Reichweite Verwendung (IOERT), ähnliche Effekte können jedoch auch mittels »Flab-Technik« durch eine High-dose-rate-Brachytherapie erzielt werden (HDR-IORT). Bei beiden Techniken

Tab. 24.9 Ergebnisse zu frühen Endpunkten der Studien: STAR-01, ACCORD,NSABP R04 und CAO/ARO/AIO

	Aschele STAR 01	Gerard ACCORD	Roh NSABP R04	Rödel CAO/ARO/AIO-04
n	747	589	1608	1265
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben	pCR	Lokalrezidive	Krankheitsfreies Überleben
Präoperative Radio-Chemo-Thp	5-FUci +/- Oxa	Cape +/- Oxa	5-FUci +/- Oxa Cape +/- Oxa	5-FUci +/- Oxa
Toxizität Grad 3–4 Kombi- vs. Mono-Thp.	24 % vs 8 %	25 % vs 11 %	15,4 % vs 6,6 %	23 % vs 22 %
pCR Raten	16 % vs 16 % (n. s.)	19 % vs 14 % (n. s.)	20,9 % vs 19,1 % (n. s.)	16,5 % vs 12,8 % (sig)

werden, zumeist in Kombination mit prä- oder postoperativer perkutaner Radio-(Chemo-)therapie, Einzeldosen zwischen 7,5 und 21 Gy appliziert. Dabei sind vor allem die Toleranzdosen von Nerven und Ureteren zu beachten, die nach tierexperimentellen und klinischen Studien zwischen 12,5 Gy (Ureter) und 15 Gy (Nerven) liegen.

Retrospektive Daten der Mayo-Klinik bei 56 Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen Primärtumoren und bei 123 Patienten mit Lokalrezidiven zeigten eine lokale Tumorkontrolle von 84 % nach drei Jahren in der Primärsituation und von 75 % bei der Rezidivbehandlung (Gunderson et al. 1996). Im historischen Vergleich konnte damit eine deutliche Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens durch IORT erzielt werden. Wichtige prognostische Faktoren waren der freie oder zumindest nur mikroskopisch befallene chirurgische Resektionsrand sowie die zusätzliche präoperative perkutane Strahlen- und Chemotherapie. Die bevorzugte Sequenz der Behandlung ist daher heute die präoperative Radiochemotherapie (bis 45–50 Gy) mit dem Ziel der Tumorschrumpfung und Durchführung einer möglichst radikalen Operation sowie die an das (verbliebene) Tumorvolumen adaptierte IORT (ca. 7,5–10 Gy bei R0-, 10–12,5 Gy bei R1- und 15–20 Gy bei R2-Resektionen). Verschiedene Arbeiten aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York (Alektiar et al. 2000), aus Eindhoven/Niederlande (Mannaerts et al. 2000) und aus Heidelberg (Eble et al. 1998; Roeder et al. 2007) haben die Durchführbarkeit und Wirksamkeit dieses multimodalen Therapieregimes bestätigt. Aufgrund des hohen technischen, personellen und organisatorischen Aufwandes ist das Verfahren jedoch nur an wenigen spezialisierten Institutionen etabliert. Sein Wert ist in prospektiv randomisierten Studien bislang nicht geklärt.

24.9 Lokalrezidiv

Neben intraluminalen Anastomosenrezidiven (10–24 %) treten zu 76–90 % extraluminale Rezidive im Bereich der lokoregionären Lymphknoten auf. Sie können nach ventral Blase, Prostata, Uterus und Vagina infiltrieren, während sie nach dorsal durch die Infiltration des Os sacrum gekennzeichnet sind. Selten geworden sind die perinealen Rezidive nach abdominoperinealer Rektumexstirpation, da sie bei adäquater Bestrahlungstechnik durch die adjuvante Behandlung des Primärtumors vermieden werden können.

Bei den isolierten Anastomosenrezidiven werden nach Operation 5-Jahres-Überlebensraten von 50 % erreicht. Perineale Rezidive sind meist Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorrezidivs und haben nach Rezidivresektion schlechte 5-Jahres-Überlebensraten von nur 9–14 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten, die mit einer Multiviszeralresektion bei organüberschreitendem Wachstum behandelt werden, liegen zwischen 23 % und 67 % bei allerdings hohen Morbiditäts- (58 %) und Mortalitätsraten (9 %).

Bei über 50 % der Patienten ist ein operativer Ansatz in kurativer Intention nicht mehr möglich. Trotzdem profitieren auch diese Patienten von einer palliativen chirurgischen Therapie zur Tumorverkleinerung meist in Kombination mit einer Radio- bzw. Radiochemo-Therapie.

Die Radiotherapie erfolgt als neoadjuvante oder adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie bzw. intraoperative Radiotherapie. Welche Applikationsform am wirksamsten ist, ist nicht hinreichend geklärt. Das neoadjuvante Therapieverfahren kann nicht vorbestrahlte Patienten bei zunächst nichtresektablen, isolierten Rektumkarzinomrezidiven in einen resektablen Zustand bringen.

Bei jedem lokoregionären Rezidiv sollte zunächst die erneute Operation in kurativer Intention angestrebt werden. Bei intraluminalen, auf die Anastomose oder das Perineum beschränkten Rezidivtumoren kann die sofortige Operation zumeist eine R0-Situation erreichen. Die meisten Rezidive entstehen jedoch extraluminal, nicht selten multilokulär und befallen benachbarte Strukturen und Organe, oft auch den Plexus lumbosacralis. Ausgedehnte En-bloc-Resektionen bis hin zur totalen pelvinen Exente-

ration werden in diesen Situationen durchgeführt, trotzdem bleiben R0-Resektabilität und lokale Kontrolle bei alleiniger Operation unbefriedigend. Durch eine aggressive, präoperative, möglichst multimodale Therapie kann die Rate kurativer Resektionen und dauerhafter lokaler Kontrollen erhöht werden. Eine Phase-II-Studie an der Universität Erlangen zeigte, dass durch eine präoperative Radiochemotherapie mit zwei Zyklen 5-FU (1 g/m2/Tag, Dauerinfusion in der 1. und 5. Woche) und Bestrahlung bis 59,4 Gy 80 % der Patienten mit extraluminalen Rezidiven (rcT4) einer kurativ intendierten Operation zugeführt werden konnten. Von ihnen erreichten 61 % eine R0-Resektion. Die lokale Kontrolle der kurativ (R0) operierten Patienten betrug bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten 82 % und die 3-Jahres-Überlebensrate 82 % (Rödel et al. 2000). Eine weitere Intensivierung des multimodalen Konzepts durch den Einsatz der Hyperthermie, der intraoperativen Radiotherapie und/oder aggressiveren Chemotherapieregimes (Irinotecan, Oxaliplatin) ist für diese prognostisch ungünstige Patientengruppe gerechtfertigt.

Auch bei schon mit kurativer Dosis vorbestrahlten Patienten mit primär inoperablen lokoregionären Rezidiven bietet sich eine erneute präoperative Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie als sinnvolle Therapieoption an und ist grundsätzlich mit vertretbaren Nebenwirkungen durchführbar. (Mohiuddin und Kollegen Lingareddy et al. 1997) berichten über 39 lokal rezidivierte Patienten, die in der Primärtherapie eine mediane Dosis von 50,4 Gy erhalten hatten. Die erneute präoperative Radiochemotherapie mit 5-FU-Dauerinfusion (200–300 mg/m2/Tag) und zweimal täglicher konformierender Bestrahlung mit 1,2 Gy Einzeldosis bis zu einer medianen Gesamtdosis von 36 Gy (20–49,2 Gy) wurde insgesamt gut toleriert. 80 % der Patienten wurden re-operiert, davon konnte bei 87 % eine R0-Resektion erreicht werden. Im weiteren Verlauf entwickelten jedoch 45 % der operierten Patienten ein erneutes Lokalrezidiv. Die Gruppe um Valentini (Valentini et al. 2006) berichtet über eine multizentrische Phase II-Studie zur hyperfraktionierten präoperativen Radiochemotherapie (1,2 Gy zweimal täglich bis 40,8 Gy, 5-FU als Dauerinfusion wahrend der gesamten Radiotherapie) bei median bis 50,4 Gy vorbestrahlten Patienten. Das Zielvolumen der Re-Bestrahlung umfasste das GTV plus 4 cm bis 30 Gy, danach wurde ein Boost von 10,8 Gy auf das GTV plus 2 cm verabreicht: Von 59 so behandelten Patienten konnten 30 (51 %) operiert werden, 21 (36 %) erreichten eine R0-Resektion. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 39,3 % im Gesamtkollektiv und bei 66,8 % nach R0-Resektion. Sieben Patienten entwickelten relevante Spättoxizitäten (2 Hautfibrose, 2 Impotenz, 2 urologische Komplikationen, 1 Dünndarmfistel).

Ist der Patient mit Lokalrezidiv aus medizinischen Gründen inoperabel oder besteht Inoperabilität durch kompletten Befall des Kreuzbeins mit Infiltration der ersten beiden Sakralwirbel oder Befall der Glutealismuskulatur, kann durch eine Strahlentherapie (evtl. in Kombination mit einer Chemotherapie) in über 60 % der Fälle eine deutliche Symptomverbesserung und Schmerzreduktion erreicht werden, die im Mittel 5–9 Monate anhält. Eine definitive lokale Kontrolle durch die Radiotherapie stellt jedoch die Ausnahme dar.

24.10 Bestrahlungstechnik

Standardmäßig werden für die Bestrahlung der einzelnen Zielvolumina isozentrische, koplanare 3- bzw. 4-Felder-Anordnungen verwandt. Die Bestrahlung mit Gegenfeldern ist wegen der ungünstigen Dosisverteilung und der in Studien nachgewiesenen hohen akuten und chronischen Toxizität obsolet. Eine weitere Verfeinerung der strahlentherapeutischen Technik ist durch individualisierte dreidimensionale Bestrahlungsplanung unter Einsatz optimierter non-koplanarer Einstrahlwinkel und irregulärer Feldbegrenzungen durch die »Beam's Eye-view«-Technik (van Kampen et al. 1995) sowie intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken möglich. Durch die IMRT-Technik lässt sich insbesondere die Belastung für den Dünndarm signifikant reduzieren (Guerrero et al. 2006). Für die Beckenbestrahlung sollte vorzugsweise eine Photonenbestrahlung ≥ 10 MV zum Einsatz kommen. Durch eine 3-Felder-Technik ist die mediane Dosis im Bereich der ventral des Zielvolumens gelegenen Strukturen zwar geringer als bei einer 4-Felder-Technik, der Dünndarm- und Blasenanteil im Hochdosisbereich (90 %-Isodose) und die sich daraus ergebende Wahrscheinlichkeit von Spätkomplikationen (NTCP) ist bei einer 4-Felder-Technik jedoch möglicherweise sogar geringer (Kölbl et al. 2000). Ein eventuell vorhandener Anus praeter naturalis sollte nicht oder nur mit reduzierter Dosis bestrahlt werden, dies kann durch eine 3-Felder-Technik besser gewährleistet werden.

Tipp

Der Patient soll bei der Beckenbestrahlung in Bauchlage mit einem Lochbrett als Lagerungshilfe positioniert werden.

Durch die Positionierung in Bauchlage/Lochbrett kann eine bessere Schonung des Dünndarms erreicht werden. Die Therapie wird an einem Linearbeschleuniger mit mindestens 6–10 MV Photonen durchgeführt. Alle Patienten erhalten 5 Fraktionen pro Woche. Als Einzeldosis

werden 1,8 Gy am Referenzpunkt (ICRU 50) empfohlen. Das Zielvolumen wird von der 90- bis 95 %-Isodose sicher umschlossen. Als Gesamtdosis sollten 45–50,4 Gy im Referenzpunkt im kleinen Becken angestrebt werden. Nach R1/2-Resektionen bzw. bei Rektumkarzinomrezidiven kann die Dosis innerhalb der Tumorregion bis auf 59 Gy gesteigert werden, wenn der Dünndarm außerhalb des Zielvolumens liegt.

Das Bestrahlungsvolumen umfasst den präsakralen Raum, das Os sacrum, die dorsalen Anteile von Blase und Prostata bzw. Vagina sowie die präsakralen und iliakal internen Lymphknoten. Beispiele für die Konturierung des klinischen und Planungszielvolumen sind unter www.degro.org/Zielvolumenkurse abrufbar.

24.11 Akute und Chronische Nebenwirkungen

Art und Ausprägung der Toxizität bei der Radiotherapie der Beckenorgane wird durch eine Fülle von Faktoren beeinflusst. Neben therapiebezogenen Parametern (Einzel- und Gesamtdosis, Zielvolumen, prä- oder postoperative Radiotherapie, Kombination mit Chemotherapie, supportive Begleitbehandlung) spielen auch patientenbezogene Faktoren (Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, entzündliche Darmerkrankungen, vorangegangene Bauchoperationen, Alter, individuelle Strahlensensibilität) eine wichtige Rolle. Generell sind die strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen am Enddarm im Sinne einer Proktitis sowie die durch Chemotherapie verstärkte Dünndarmtoxizität mit Durchfall und Tenesmen die wichtigsten Akutnebenwirkungen der Radiotherapie des Rektumkarzinoms. Wichtige Strahlenfolgen betreffen die chronische Diarrhö bis hin zum operationspflichtigen Obstruktionsileus sowie chronische Veränderungen am Enddarm mit funktionaler Verschlechterung der Reservoirfunktion des Rektums und der Sphinkterfunktion bis hin zur Ausbildung von Strikturen, Stenosen und Fisteln. Die Reduktion oder Verhinderung dieser Spätnebenwirkungen, ihr frühzeitiges Erkennen und die adäquate Behandlung sind eine vordringliche Aufgabe des Radioonkologen.

24.11.1 Prophylaxe und Therapie akuter und chronischer Nebenwirkungen

Eine Vielzahl prophylaktischer Maßnahmen ist untersucht worden, randomisierte Studien zur Beurteilung ihrer Effektivität sind jedoch rar (Classen et al. 1998). Zur Verminderung des initialen Strahlenschadens an den Stammzellen der Kryptenmukosa wurden radioprotektiv wirkende Substanzen verabreicht. Dunst berichtetet in einem nicht-randomisierten Vergleich über eine signifikante Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen bei der postoperativen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms durch den intermittierenden Einsatz von Amifostin (Dunst et al. 2000). Die prophylaktische Gabe von Smektit, einem natürlichen Schichtsilikat mit Absorptionsvermögen für Gallensalze und bakterielle Toxine, führte in einer randomisierten und plazebokontrollierten Studie zu einem zeitlich verzögerten Auftreten, jedoch zu keiner signifikanten Reduzierung der therapiebedingten Diarrhö (Hombrink et al. 2000). Sucralfat stabilisiert die Darmschleimhaut durch Bildung einer viskösen Oberfläche. In einer Doppelblindstudie konnten eine signifikante Reduktion der Stuhlfrequenz und eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz gezeigt werden (Henriksson et al. 1992). Die prophylaktische systemische oder lokale Anwendung von Kortikosteroiden und nicht-steroidalen Antiphlogistika kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht empfohlen werden. Diätetische Maßnahmen mit Reduktion des Ballaststoff- und Fettgehaltes sind sicher vorteilhaft. Die wichtigste prophylaktische Maßnahme bleibt jedoch eine optimierte Bestrahlungstechnik. So berichten Mak et al. (1994) in einer Analyse an 224 postoperativ bestrahlten Patienten über eine Rate an Dünndarmstenosen von global 13 %. Die Rate betrug 30 % bei Patienten, die bis LWK 1 oder 2 bestrahlt wurden, 21 % bei einem einfachen Beckenfeld, 9 % bei einer Mehrfeldertechnik und 3 % bei zusätzlicher Anwendung eines Lochbretts.

Die Therapie akuter und chronischer Nebenwirkungen ist in erster Linie symptomatisch. Die radiogene Enteritis wird mit absorbierenden Substanzen (Kohle, Silikate), Anticholinergika, Opioidderivaten (Loperamid) und in schweren Fällen mit Tinctura opii simplex (DAB) behandelt. Akute und subakute abdominelle Krämpfe erfordern den Einsatz von Spasmolytika, eine vorübergehende parenterale Ernährung ist nur selten nötig. Bei akuter Proktitis ist auf eine adäquate analgetische Therapie zu achten. Topisch verabreichte Sucralfateinläufe, kortisonhaltige Lösungen, kurzkettige Fettsäuren und Formaldehyd-Lösungen (4 %) können zu einer Verbesserung der radiogenen Proktitis führen. Ausgeprägte Spätveränderungen am Enddarm mit rektalen Blutungen, Schmerzen und Stuhlinkontinenz rechtfertigen einen Therapieversuch mit hyperbarem Sauerstoff. Höhergradige Stenosen sowie Fistelbildungen erfordern zumeist die chirurgische Sanierung.

24.12 Nachsorge

Bei Tumoren im UICC-Stadium I ist nach R0-Resektion eine regelmäßige Nachsorge nicht nötig. Abweichend davon kann bei Patienten mit Risikofaktoren (intraoperativer Tumoreinriss, Invasion von Venen, G3-Tumoren)

sowie bei Patienten, bei denen eine lokale Tumorexzision durchgeführt wurde, eine engmaschigere Nachsorge angezeigt sein. Für Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III werden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen mit Untersuchungsintervallen von 6 Monaten in den ersten 2 Jahren empfohlen. Nach 5 Jahren sollten lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen.

Neben der Entdeckung von Rezidiven, deren Lokalisation und Therapiemöglichkeit mit eventuell kurativer Intention, ergibt sich die Bedeutung der Nachsorge im frühzeitigen Erkennen therapiebedingter Nebenwirkungen. Sie stellt somit auch ein wichtiges Element der Qualitätssicherung in der Radioonkologie dar.

Literatur

Alektiar K, Zelefsky M, Paty P et al. (2000) High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(1):219–226

Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. (2011) Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 29:2773–80

Birgission H, Påhlman L, Gunnarsson U et al (2005a) Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. J Clin Oncol 23:8697–8705

Birgission H, Påhlman L, Gunnarsson U et al (2005b) Occurrence of second cancers in Patients treated with radiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 23: 6126–6126

Bosset JF, Collette L, Calais G et al. (2006) Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 355 1114–1123

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al (2004) Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy cs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 72:15–24

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al (2006) Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 93:1215–1223

Camma C, Giunta M, Fiorica F et al (2000) Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. JAMA 248:1008–1015

Classen J, Belka C, Paulsen F et al. (1998) Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. Strahlenther Onkol. 174 Suppl 3:82–84

Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al (2007) Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 25: 4339–4340

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patient from 22 randomised trials. Lancet 359:1291–1304

Dunst J, Semlin S, Pigorsch S et al. (2000) Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. Strahlenther Onkol. 176(9):416–421

Eble MJ, Lehnert T, Herfarth C et al. (1998) Intraoperative radiotherapy as adjuvant treatment for stage II/III rectal carcinoma. RecResCancerRes 1998;146:152–160

Folkesson J, Birgission H, Påhlman L et al (2005) Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 23:5644–5650

Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U et al. (1999). Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol. 10(6):671–676

Frykholm GJ, Påhlman L, Glimelius B (2001) Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 50(2):427–434

Gellermann J, Wlodarczyk W, Hildebrandt B et al. (2005) Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 Tesla hybrid system. Cancer Res. 65(13):5872–5880

Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al (2010) Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol 28:1638–1644

Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. (2006) Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol. 24 4620–4625

van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol 12:575–82

Guerrero Urbano M, Henrys A, Adams E et al. (2006) Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 65(3):907–916

Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. (1996) Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent kolorektal cancer.DisColonRectum 39:1379–1395

Hagmüller E, Hartung G, Sturm J et al. (1998) Adjuvant radiochemotherapy with 5-FU and folinic acid in Dukes stage B and C rectum carcinoma: an interim analysis] Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.15:1397–1399

Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 69 613–616

Henriksson R, Franzén L, Littbrand B (1992) Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. J Clin Oncol. 10(6):969–975

Hofheinz R, Wenz F, Post S et al. (2011) Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)–based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3504)

Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE et. al. (1994) Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative' surgery with and without preoperative radiotherapy. Br J Surg. 81(3):452–455

Hombrink J, Fröhlich D, Glatzel M et al. (2000) Prevention of radiation-induced diarrhea by smectite. Results of a double-blind

randomized, placebo-controlled multicenter study. Strahlenther Onkol. 2000;176(4):173–179

van Kampen M, Wulf J, Eble MJ et al. (1995) Three-dimensional planned radiotherapy in rectal cancer. Feasibility study and preliminary clinical results. Strahlenther Onkol. 171(2):87–93

Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 345: 638–646

Kölbl O, Richter S, Flentje M (2000) Influence of treatment technique on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder. A prospective study using a 3-D planning system and a radiobiological model in patients receiving postoperative pelvic irradiation.Strahlenther Onkol. 176(3):105–111

Lee J, Lee J, Ahn J, et al. (2002) Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. J Clin Oncol. ;20(7):1751–1758

Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M. (1997) Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 38(4):785–790

Mak A, Rich T, Schultheiss T et al. (1994) Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 28(3):597–603

Mannaerts G, Martijn H, Crommelin M et al.(2000) Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(2):425–433

Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H et al (2005) Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 23:1847–1858

Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E et al. (2001) No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. J Clin Oncol 19:1976–1984

Ngan S, Fisher R, Goldstein D, et al. (2010) A randomized trial comparing local recurrence rates between short-course and long-course preoperative radiotherapy for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS). J Clin Oncol 28:152 (suppl.abstr. 3509)

O´Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. (1994) Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. NEnglJMed 331:502–507

Påhlman L, Glimelius B (1990): Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Ann Surg 211:187–195

Peeters KC, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. (2007) The TME trial after a median follow-up of 6 years. Ann Surg 264:693–701

Rau B, Wust P, Hohenberger P et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. Ann Surg. 1998;227(3):380-389. Review.

Robert Koch Institut (2012) »Krebs in Deutschland 2007/2008«, 8. Ausgabe

Rödel C, Becker H, Fietkau R, et al. (2011) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. J Clin Oncol 29: (suppl; abstr LBA3505

Rödel C, Grabenbauer G, Matzel K, et al. (2000) Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum. 43(3):312–319

Rödel C, Grabenbauer GG, Schick C et al. (2000) Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer. Strahlkenther Onkol;176(4):161–167

Rödel C, Martus P, Papadopoulos T et al. (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 24(8)3120–321

Rödel C, Sauer R (2007): Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. Strahlenther Onkol 183:227–235

Rödel C, Sauer R. (2001) Perioperative radiotherapy and concurrent radiochemotherapy in rectal cancer Sem Surg Oncol 20:3–12

Roeder F, Treiber M, Oertel S et al. (2007) Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 67(5):1381–1388

Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. (2011) The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. ASCO Meeting Abstracts 29:3503

S3-Leitlinienkonferenz »Kolorektales Karzinom« (2004) Z Gastroenterol 42:1129–1177

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) German Rectal Cancer Study Group Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 351:1731–40

Schmiegel W, Pox C, Adler G et al. (2004) S3-Leitlinienkonferenz »Kolorektales Karzinom« Z Gastroenterol 42 (2004) 1129–1177

Sebag-Montefiore D, Steele R, Quirke P et al. (2006): Routine short course radiotherapy or selective post-op chemoradiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 24:3511

Smalley SR, Benedetti J, Williamson SK, et al. (2006) Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol.24(22):3542–3547

Swedish Rectal Cancer Trial (1997) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 336: 980–987

Tepper JE, O´Connell MJ, Petroni GR et al. (1997) Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. J Clin Oncol;15:2030–2039

Valentini V, Morganti A, Gambacorta M, et al. (2006) Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM).Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64(4):1129–1139 Epub 2006 Jan 18

Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, et al. (1991) Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. Cancer 67:1504–1508

Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. (2000) Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy wirh or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst ;92:388–396

You Q, Wang R, Suen G, et al. (1993) Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. Int J Hyperthermia 9(1):19–24

Analkarzinom

F. Lohr, S. Mai

25.1 Allgemeines – 690
25.1.1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Analkarzinoms – 691

25.2 Pathologie – 692
25.2.1 WHO-Klassifikation der Analkanaltumoren – 692

25.3 Staging – 692
25.3.1 Staging des Analkanalkarzinoms – 693

25.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 693

25.5 Bestrahlungstechnik – 695
25.5.1 N0-Situation – 696
25.5.2 N+-Situation – 697
25.5.3 Boost für T3/T4-Tumoren, für T2-Tumoren mit Residualbefund nach 45 Gy und bei N+-Situation – 697

25.6 Ergebnisse – 697

25.7 Nebenwirkungen – 698

25.8 Nachsorge/Salvage – 699

25.9 Aktuelle Trends – 699

Literatur – 700

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_25, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Analkarzinome sind selten und machen ca. 2 % der gastrointestinalen Tumoren aus. Bei 80 % der Tumoren des Analkanals findet sich ein Plattenepithelkarzinom. Ausgehend von den Arbeiten von Nigro et al. (1974) stellt die Radiochemotherapie mit Mitomycin C und 5-FU sowohl für frühe als auch für fortgeschrittene Stadien heute die Standardtherapie für diese Tumoren dar. Während keine randomisierte Studie jemals Operation und konservatives Vorgehen verglichen hat, so sind die Ergebnisse im Gesamtüberleben zumindest ähnlich, bezüglich der wesentlichen Zielgröße, dem kolostomiefreien Überleben, mit 65–75 % gemittelt über alle Stadien jedoch für die Radiochemotherapie dramatisch besser. Das Therapiekonzept ist im Wesentlichen für alle Stadien einheitlich. Uneinigkeit besteht über die präzise Therapie der inguinalen Lymphknoten, die kraniale Begrenzung der Beckenfelder und in gewissem Maße über die Gesamtdosis. Auf klinisch unauffällige inguinale Lymphknoten sollten mindestens 30 Gy appliziert werden, auf Beckenlymphknoten und Primärtumor mindestens 45 Gy (craniale Volumenbegrenzung ist in Diskussion), auf klinisch positive Lymphknoten und große Primärtumoren ca. 55–60 Gy, diese letzten 10–15 Gy als kleinvolumiger Boost. Möglicherweise eröffnet die Positronenemissionstherapie zukünftig die Möglichkeit, die Therapie der Lymphknoten weiter zu individualisieren. Die Chemotherapie mit 2 Zyklen Mitomycin C (10 mg/m^2 an Tag 1 und 29 der Radiotherapie) und 5-FU (1000 mg/m^2/24 h an Tag 1–4 und 29–32) wird parallel zur Radiotherapie durchgeführt. Neuere Daten legen darüberhinaus die Verwendung einer kontinuierlichen venösen Infusion von 5-FU (200 mg/m^2/24 h über die gesamte Zeit der Radiotherapie) nahe. Während kleine Tumoren mit diesem Ansatz in über 80 % der Fälle geheilt werden können, sind die Heilungsraten bei Tumoren > 5 cm mit ca. 60 % noch unbefriedigend.

In randomisierten Studien konnte zweifelsfrei die Überlegenheit der primären Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie sowie die Notwendigkeit des Einsatzes von Mitomycin C gegenüber einer alleinigen 5-FU Therapie nachgewiesen werden. Die alleinige Radiatio ist lediglich bei Kontraindikationen gegen die Radiochemotherapie und möglicherweise bei ausgewählten T1-Tumoren mit niedrigem Risiko einer lymphatischen Filialisierung indiziert, dennoch sollte auch für diese Tumoren die Radiochemotherapie bevorzugt werden.

An eine primäre Operation, die nur noch bei irreversibler Inkontinenz durch massiven Sphinkterbefall indiziert ist, sollte sich wegen des 30 %igen Rezidivrisikos eine der Primärtherapie identische adjuvante Radiochemotherapie anschließen. Ansonsten kommt die Chirurgie nur noch in der Rezidiv- bzw. Salvagesituation zum Einsatz. Auch die Dissektion von unauffälligen oder befallenen (Leisten) lymphknoten bringt keine gesicherten Vorteile.

Die Standardtherapie der Adenokarzinome des Analkanals ist die operative Versorgung und adjuvante oder neoadjuvante Therapie analog einem tiefsitzenden Rektumkarzinom. Aufgrund des relativ hohen Befallsrisikos der inguinalen Lymphknoten wird allgemein die inguinale Bestrahlung analog den squamösen Tumoren empfohlen. Plattenepithelkarzinome des Analrandes sollten primär operiert werden, wenn dies kontinenzerhaltend möglich ist. Andernfalls und generell bei größeren Analrandkarzinomen wird primär oder postoperativ ebenfalls die Radiochemotherapie analog den Analkanalkarzinomen empfohlen. Basaliome werden der alleinigen Operation zugeführt, während kleinzellige Karzinome entsprechend einem Chemotherapieprotokoll für kleinzellige Bronchialkarzinome, ggf. kombiniert mit lokaler Radiatio, behandelt werden.

Gegenstand von vor kurzem abgeschlossenen Studien waren die Strahlendosiseskalation bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, der Einsatz der kontinuierlichen 5-FU-Infusion, die Verkürzung der Therapiedauer sowie ein randomisierter Vergleich zwischen der Kombination 5-FU/Cisplatin und dem etablierten 5-FU/Mitomycin C, die Hinzunahme eines Induktions- oder adjuvanten Chemotherapieblocks und schließlich die Intensivierung der Therapie durch Kombination von Mitomycin *und* Cisplatin. Keiner der modifizierten Ansätze war allerdings bisher eindeutig dem Standardvorgehen (simultane Radiochemotherapie mit 5-FU/Mitomycin C) überlegen.

Laufende Studien evaluieren neue Agenzien wie Oxaliplatin, orale Fluoropyrimidine oder EGFR-Inhibitoren.

25.1 Allgemeines

Analkarzinome machen nur ca. 2 % aller gastrointestinalen Tumoren und nur 4 % der tumorösen Manifestationen im Anorektalbereich aus. Die Inzidenz beträgt ca. 1-2/100 000 pro Jahr bei leicht zunehmender Tendenz. Der Altersgipfel lag bisher bei 60–70 Jahren. Es zeigt sich allerding in den letzten 2 Jahrzehnten eine deutliche Tendenz zu einem jüngeren Erkrankungsalter (Mai et al. 2008, Daling et al. 2004). Das Geschlechterverhältnis männlich:weiblich beträgt weltweit aktuell ca. 1:1,5–2. Unter den bekannten Risikofaktoren, die im folgenden Abschnitt zusammengefasst sind (Ryan et al. 2000; Abbas et al. 2010) findet sich das Rauchen mit einem relativen Risiko von 2–5. Humane Papillomaviren (HPV, insbesondere der Serotyp 16 und in geringerem Umfang auch 18, 31,33 und 35) haben eine Prävalenz von ca. 85 % bei Patienten mit Analkarzinom und werden ebenfalls mit der Entstehung von Analkarzinomen in Verbindung gebracht, was das ca. 5-fache Analkarzinomrisiko bei bereits an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen erklären dürfte. Da-

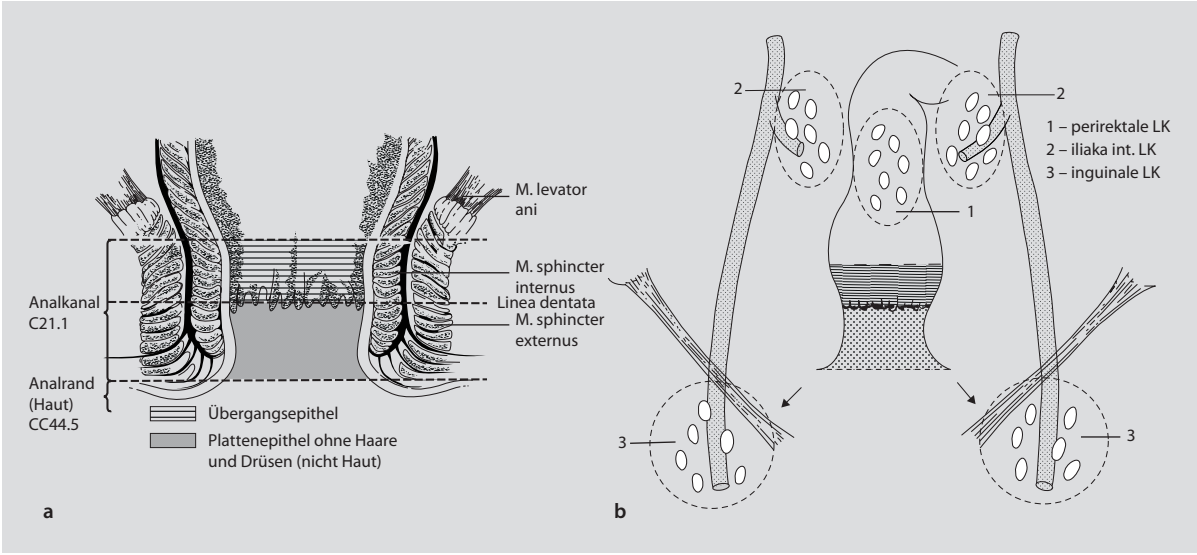


Abb. 25.1 **a** Anatomie des Anus **b** Lymphabflusswege. (Wittekind et al. 2010)

bei ist die Infektion mit HPV nicht der entscheidende Faktor, sondern eine durch HPV ausgelöste maligne Transformation. Diese Mechanismen sind aus Untersuchungen zum Zervixkarzinom gut bekannt. Nach Integration der Virus-DNA kommt es zu einer Überexpression der Onkogene E6 und 7. Diese greifen durch Interaktion und damit Blockierung von zwei wichtigen Tumorsuppressoren (p53 und Retinoblastomprotein [Rb]) in wichtige zelluläre Signalwege und die Apoptoseregulation ein. Diese Wechselwirkung führt konsekutiv zu einer Überexpression von p16. Damit gilt eine Überexpression von p16 im Umkehrschluss als Surrogatmarker für ein HPV induziertes Karzinom, auch wenn diese Zuordnung nicht eineindeutig ist. Angesichts dieser Kausalzusammenhänge erstaunt nicht, dass nach ersten Berichten durch eine HPV-Vakzinierung die Rate an analen intraepithelialen Neoplasien gesenkt werden kann (Palefsky et al., 2011). Auch liegen mittlerweile erste Daten vor, die, analog zur Situation bei Kopf-Hals-Tumoren, auf eine günstigere Prognose von HPV-assoziierten Karzinomen hinweisen (Yhim et al, 2011). Darüber hinaus scheinen auch andere sexuell übertragbare Erreger wie Chlamydien, Gonorrhö und Herpes genitalis mit einem erhöhten Risiko einherzugehen. Weiterhin ist das Risiko bei chronischer medikamentöser Immunsuppresion (hohe Wahrscheinlichkeit persistierender HPV-Infektion) und bei homosexuellen Männern (wohl bedingt durch rezeptiven Analverkehr) erhöht. Die Erhöhung der Inzidenz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie M. Crohn oder Kolitis, bei HIV-Infektion und manifester Aids-Erkrankung unabhängig von den übrigen oben erwähnten Risikofaktoren ist nach wie vor umstritten. Die Datenlage bezüglich Hämorrhoiden, Fissuren und Fisteln ist nicht völlig geklärt, es scheint jedoch eher so zu sein, dass Analkarzinome häufig zunächst als benigne Affektionen fehlgedeutet werden und darüber hinaus kein echter Zusammenhang besteht (Frisch et al. 1994).

25.1.1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Analkarzinoms

- Sehr wahrscheinlich:
  - Infektion mit humanen Papillomviren
  - Rezeptiver Analverkehr/Homosexualität
  - Vorangegangene Geschlechtskrankheiten
  - Mehr als 10 Geschlechtspartner
  - Vorangegangenes Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinom
  - Immunsuppression nach Organtransplantation
  - Zigarettenrauchen
- Fraglich:
  - HIV-Infektion/Aids
  - Langfristige Einnahme von Kortikosteroiden
  - Chronisch entzündliche Erkrankungen (M. Crohn/Colitis ulcerosa)

Entsprechend der durch UICC und AJCC empfohlenen Definition erstreckt sich der Analkanal vom Oberrand des Analsphinkters (ca. 2 cm kranial der Linea dentata) bis zur perianalen Haut, wobei diese Grenze in etwa durch die intersphinkterische Furche markiert wird (Abb. 25.1a). Dabei wird er distal der Linea dentata von Plattenepithel,

proximal – aufgrund des gemeinsamen Ursprungs von Anus und Blase – von Übergangsepithel ausgekleidet. Als Analrand wird der Bereich der perianalen Haut mit einem Radius von 5 cm um den After bezeichnet. Ist aufgrund der Größe des Tumors der Entstehungsort nicht sicher ermittelbar, wird die Klassifikation als Analkanalkarzinom vorgenommen.

Drei Lymphabflussgebiete sind von Bedeutung (Abb. 25.1b):

Sehr proximale Analkanaltumoren drainieren wie tiefsitzende Rektumkarzinome in die Hämorrhoidallymphknoten, an die sich die unteren mesenterialen Lymphknoten anschließen. Analkanaltumoren, die oberhalb der Linea dentata entstanden sind, drainieren in die Pudendus-, Obturator und hypogastrischen Lymphknoten des iliakal internen Systems. Analkanaltumoren unterhalb der Linea dentata und Analrandkarzinome drainieren in die inguinalen sowie femoralen und extern ilikalen Lymphknoten.

Auf Basis der im Rahmen von abdominoperinealen Resektionen gewonnenen Daten sind bei Erstdiagnose bei Analkanalkarzinomen in ca. 25–35 % pelvine und in 10–20 % inguinale Lymphknoten positiv, was in etwa der inguinalen Rezidivrate (13 %) entspricht, wenn bei klinisch negativen Lymphknoten keine LK-Dissektion durchgeführt und nicht adjuvant behandelt wird. Analrandkarzinome zeigen weniger pelvine, jedoch bis zu 30 % inguinale positive Lymphknoten. Insgesamt haben kleine, oberflächliche Tumoren (< 2 cm) nur ein geringes LK-Risiko (inguinal und pelvin maximal 5–8 %). Bei Tumoren > 4 cm steigt das inguinale LK-Risiko jedoch auf 20 %, bei tiefer Infiltration (insbesondere in benachbarte Beckenorgane) nahezu unabhängig von der Größe sogar auf > 55 % (Boman et al. 1984; Frost et al. 1984)

Die regionalen Lymphknoten sind

- perirektale Lymphknoten,
- Lymphknoten aus der A. iliaca interna und
- Leistenlymphknoten.

Insgesamt handelt es sich um eine Erkrankung, die auch im Rezidivfall hauptsächlich auf das Becken beschränkt bleibt. Dennoch liegen bei 5–10% der Patienten Fernmetastasen bei Erstdiagnose vor und bei insgesamt 10–20% treten im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen auf (Ryan et al. 2000), was das gegenüber der lokalen Kontrolle um eben diese 10–20% geringeren Gesamtüberleben erklärt.

25.2 Pathologie

Die WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Analkanaltumoren (s. unten) umfasst zum Einen die epidermoiden bzw. Plattenepithelkarzinome (80 %, PEC, in der WHO-Klassifikation synonym mit »kloakogenem Karzinom«) mit den Untergruppen großzellig verhornend (entsteht unterhalb der Linea dentata), großzellig nichtverhornend (sog. »transitionelles Karzinom«, oberhalb der Linea dentata), basaloid und Mukoepidermoidkarzinom, zum anderen das Adenokarzinom (7–15 %, meist einem tiefsitzenden, in den Analkanal reichenden Rektumkarzinom entsprechend). In anderen Klassifikationen wird nur das basaloide, in wieder anderen alle in der transitionellen Zone entstandenen, also auch das transitionelle und das mukoepidermoide Karzinom unter dem Oberbegriff »kloakogen« zusammengefasst. Ein Anhalt für prognostische Unterschiede unter den verschiedenen Untergruppen des Plattenepithelkarzinoms existiert jedoch nicht (Boman et al. 1984). Die Therapie ist daher für alle PEC einheitlich. Als Vorstufe wird häufig eine hochgradige anale Intraepitheliale Neoplasie (high-grade anal intraepithelial neoplasia, HIGAIN) gefunden. Des Weiteren werden von der WHO das kleinzellige Karzinom und undifferenzierte Karzinome klassifiziert. Auch finden sich im Analkanal nichtepitheliale Tumoren wie das Leiomyosarkom und zusätzlich das maligne Melanom (mit 1% eine seltene Entität). Im Bereich des *Analrands* finden sich hauptsächlich Plattenepithelkarzinome und Basaliome.

25.2.1 WHO-Klassifikation der Analkanaltumoren

1. Plattenepithel (kloakogenes) CA
   a. Großzellig verhornend
   b. Großzellig nichtverhornnd (transitionell)
   c. Basaloid
2. Adenokarzinom
3. Kleinzelliges Karzinom
4. Undifferenzierte Karzinome

25.3 Staging

Analkanalkarzinome werden nach dem TNM-Staging-System der UICC/AJCC von 2010 eingeteilt, das im Folgenden dargestellt ist. Die Klassifikation hat sich seit 2002 nicht geändert. Tumoren des Analrands sind nach TNM analog den übrigen Hauttumoren klassifiziert.

25.3.1 Staging des Analkanalkarzinoms

Primärtumor (T)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Karzinom in situ
T1	< 2 cm
T2	2–5 cm
T3	> 5 cm
T4	Organinfiltration, z. B. Vagina, Urethra, Blase

Cave
Sphinkter ani ist nicht T4!

Regionäre Lymphknoten (N)

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastasen in unilateral iliakal internen und/oder inguinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten oder Metastasen in iliakal-internen Lymphknoten beidseits oder in inguinalen Lymphknoten beidseits

Klinische Stadien

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
	T3 N0 M0
IIIa	T1–3 N1 M0
	T4 N0 M0
IIIb	T4 N1 M0
	alle N2
	alle N3
IV	alle M1

Die sinnvollen vorbereitenden Untersuchungen im Rahmen des Stagings sind:

- Anamnese und körperliche Untersuchung, insbesondere Lokalbefund und regionäre Lymphknoten
- Proktoskopie, ggf. Koloskopie zum Ausschluss von synchronen kolorektalen Karzinomen
- Biopsie des Primärtumors, auch Biopsie von vergrößerten inguinalen Lymphknoten
- Thoraxröntgenbild, CT von Abdomen und Becken
- Blutbild, Leber und Nierenwerte
- HIV-Status, insbesondere bei in der Anamnese ermitteltem Risiko
- Bei Verfügbarkeit endorektale Sonographie oder MRT mit Endorektalspule zur Beurteilung der Tiefenausdehnung
- Möglichst PET-CT zur Evaluation von regionären, insbesondere Inguinalen Lymphknotenmetastasen

25.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Bis ca. 1980 wurden Plattenepithelkarzinome des Analkanals primär operativ behandelt. Im Jahr 1974 publizierten Nigro et al. ihre Ergebnisse mit einer präoperativen Kombination aus Bestrahlung mit 30 Gy und einer Chemotherapie mit Mitomycin C und 5-FU. Nachdem 5 der ersten 6 Patienten bei der Operation tumorfrei waren, wurde die Operation schließlich nur noch als Salvagetherapie eingesetzt.

In weiteren nichtrandomisierten Untersuchungen wurden diese Ergebnisse bestätigt, wobei dieser Ansatz im Vergleich zu den chirurgischen Serien besser abschnitt, wenn auch nie ein randomisierter Vergleich durchgeführt wurde. Insbesondere die sequenziellen prospektiven Studien von Cummings et al. wiesen darauf hin, dass einerseits die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie und andererseits die Kombination aus 5-FU und Mitomycin der alleinigen Verwendung von 5-FU überlegen ist. Ersteres konnte in zwei randomisierten Studien der EORTC (22861, Bartelink et al. 1997) für fortgeschrittene Tumorstadien (T3/T4 oder T1/T2 N+) und der UKCCCR (1996) für alle Tumorstadien, Letzteres in der randomisierten Studie 87–04 der RTOG/ECOG (Flam et al. 1996) eindeutig nachgewiesen werden. Auch sollte man die simultane Anwendung von Bestrahlung und Chemotherapie favorisieren, da die sequenzielle Anwendung weniger erfolgreich war.

Distale, oberflächliche T1-Tumoren ohne Sphinkterinfiltration können u. U. durch lokale Exzision behandelt werden, da für diese Tumoren das Risiko positiver Lymphnoten nur 5 % beträgt. Möglicherweises liegt jedoch das wahre Rezidivrisiko nach lokaler Exzision mit insgesamt bis zu 54 % doch höher als bisher angenommen, sodass hier große Vorsicht geboten ist. Derartige Tumoren können bei Kontraindikationen gegen die Chemotherapie prinzipiell auch allein radiotherapeutisch angegangen werden. Einzelne Serien berichten über 80–100 % lokale Kontrolle bei applizierten Dosen von 60–65 Gy. Während

die nichtrandomisierte Untersuchung von Cummings et al. bei diesen Tumoren keinen Vorteil der zusätzlichen Chemotherapie suggerierte, ergab die RTOG 87-04 allerdings auch für kleine Tumoren (T1-2, N0) eine Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie (Halbierung der Kolostomierate, allerdings nicht statistisch signifikant). Über ähnliche Ergebnisse berichtete eine aktuelle retrospektive Auswertung (Zilli et al., 2011). Es sollten daher sicherheitshalber normalerweise auch frühe Tumoren einer kombinierten Radiochemotherapie zugeführt werden wobei bei älteren Patienten zur Senkung des Risikos hämatologischer Nebenwirkungen ggf. auf Cisplatin/5-FU ausgewichen werden kann.

Primär chirurgisch sollte – abgesehen von der Rezidivsituation – ansonsten nur noch vorgegangen werden, wenn durch massive Sphinkterinfiltration Inkontinenz ohne Aussicht auf Besserung besteht bzw. bei Analrandkarzinomen. Im Falle der Operation sollte sich aufgrund der mit 30–40 % hohen Rezidivrate nach abdominoperinealer Resektion eine adjuvante Radiochemotherapie anschließen, auch wenn dieses Vorgehen nicht durch randomisierte Studien abgesichert ist. Für elektive Lymphknotendissektionen bzw. die Resektion klinisch-positiver Lymphknoten ist ebenfalls kein Vorteil gesichert.

Als Standardtherapie für alle Stadien kann im wesentlichen der im Rahmen der RTOG/ECOG-Studie 87–04 etablierte und als Kontrollarm des RTOG-Protokolls 98–11 modifizierte Therapiealgorithmus unter Zuhilfenahme der RTOG-Konturierungsleitlinien (Myerson et al., 2009) gelten. Diese liegen auch der RTOG-Studie 0529 zur IMRT zugrunde. Bei niedrigeren Tumorstadien (T1/T2) werden 45 Gy, bei höheren (T3/T4/N+) insgesamt 55–59 Gy auf das makroskopische Tumorvolumen appliziert. Zunächst wird bis zu einer Dosis von 30,6 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen das gesamte Becken einschließlich der inguinalen Lymphknoten, mit der kranialen Feldgrenze an L5-S1 behandelt. Danach kann auf Basis aktueller Rezidivanalysen (Wright et al., 2010) wohl für T1/T2 und N0-Stadien die kraniale Feldgrenze auf Höhe der Unterkante der IS-Fuge gesenkt werden, für T3/T4- und N+ Stadien sollte sie jedoch kranial belassen werden und sollte immer > 2 cm kranial der höchsten makroskopischen Läsion liegen (Myerson et al., 2009). Bei einer N0-Situation werden die inguinalen Lymphknoten nur bis 36 Gy behandelt. Durch die Mitbehandlung der inguinalen Lymphknoten lässt sich das diesbezügliche Rezidivrisiko inguinal von ca. 10–20 % auf ca. 5 % senken. Bei N+ Situation werden beide Leisten mit dem Beckenvolumen bis 45 Gy behandelt. Für alle T3/T4-Tumoren, T2-Tumoren mit Residualbefund und bei N+-Situation werden dann weitere 10–14 Gy auf den makroskopischen Tumor bzw. die befallenen Lymphknoten einschließlich eines 2–2,5 cm Sicherheitssaumes als Boost appliziert, wobei der Boost durch ein direktes perineales Photonen- oder Elektronenfeld oder mittels einer Mehrfeldertechnik appliziert werden kann, im Falle von befallenen inguinalen Lymphknoten ggf. mit Elektronen. Mit der breiten Verfügbarkeit von bildgesteuerter Therapie, komplexen 3D-Techniken und IMRT empfiehlt sich jedoch ein integrales Vorgehen mit Photonen.

FDG-PET scheint die Therapieentscheidung bei unklarer Lymphknotensituation erleichtern zu können. Bei Lymphnkoten, die im CT suspekt erscheinen, aber im PET negativ sind, kann ohne erhöhtes Rezidivrisiko die Dosis auf elektive 36 Gy beschränkt werden (Mai et al. 2010). Umgekehrt finden sich im PET bis zu 20 % LK, die im CT nicht auffällig sind, aber im PET positiv imponieren, sodass dort dann ein Boost verabreicht werden kann (Nguyen et al. 2008). Die Relevanz dieses Vorgehens für das Behandlungsergebnis ist noch nicht klar, da über Raten von falsch positiven Ergebnissen von bis zu 50 % berichtet wurden (Sveistrup et al. 2011).

Parallel zur Radiotherapie wird die Chemotherapie durchgeführt. An Tag 1 und 29 werden jeweils 10 mg/m^2 Mitomycin C als i. v. -Bolus, an Tag 1–4 und 29–32 jeweils 1000 mg/m^2/24 h 5-FU verabreicht. Dabei sollte die Mitomycindosis pro Zyklus 20 mg nicht überschreiten. Möglich ist in Anlehnung an die europäischen Studien auch die einmalige, dann allerdings höherdosierte (15 mg/m^2) Mitomycin-C-Gabe. Des weiteren waren die Ergebnisse einer Phase II-Studie der EORTC (22953) mit kontinuierlicher venöser Infusion von 5-FU (200 mg/m^2/24 h über die gesamte Zeit der Radiotherapie) retrospektiv den Ergebnissen der EORTC 22861 überlegen, sodass die EORTC gegenwärtig das kontinuierliche Schema als Standard favorisiert (Bosset et al. 2003).

Behandlungspausen von mehr als 10 Tagen sind möglichst zu vermeiden, da sowohl retrospektive Untersuchungen als auch die initiale Konzeption der Dosiseskalationsstudie 92–08 der RTOG auf einen nachteiligen Effekt von längeren Splits hinweisen und einer verlängerten Gesamtbehandlungszeit (Gesamtsequenz aus RT und Cht) hinweisen (Ben-Josef et al. 2010).

In der metastasierten Situation kann eine Chemotherapie mit 5-FU/Mitomycin C oder – insbesondere im Rezidivfall nach primärer Radiochemotherapie – mit 5-FU/Cisplatin (1000 mg/m^2/Tag 5-FU Tag 1–5, 100 mg/m^2 Cisplatin an Tag 2, Wiederholung alle 4 Wochen) durchgeführt werden, wobei in diesem Fall die Kombination mit Bestrahlung erstaunlicherweise deutlich weniger effektiv als in der Primärsituation ist. Außerdem kann ein Therapieversuch mit EGFR-Inhibition versucht werden (▶ Abschn. 25.9 »Aktuelle Trends«).

Abb. 25.2 fasst das therapeutische Vorgehen beim Analkarzinom zusammen.

Adenokarzinome werden typischerweise entsprechend einem tiefsitzendem Rektumkarzinom, primär

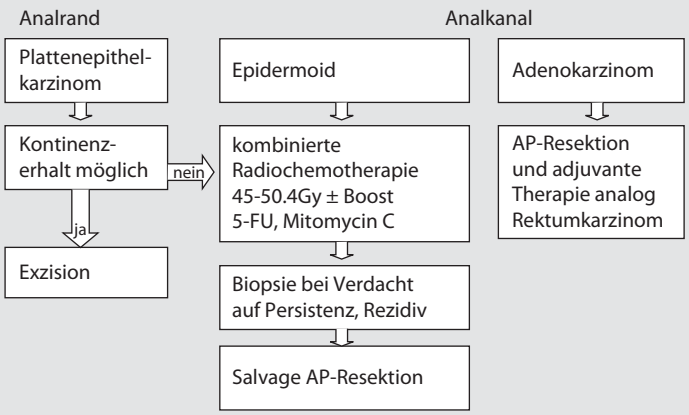


Abb. 25.2 Therapeutisches Vorgehen beim Analkarzinom. Die primäre Radiochemotherapie steht im Vordergrund des therapeutischen Vorgehens beim Analkarzinom. Lediglich kleine distal gelegene T1-Tumoren des Analkanals können bei guter compliance und gesicherter Nachsorge alleinig operiert oder bestrahlt werden. Bei größeren Tumoren müsste nach der primären Operation eine adjuvante Radiochemotherapie angeschlossen werden, daher kann dann auch auf die primäre Operation verzichtet werden. Kleine kontinenzerhaltend zu operierende Analrandkarzinome können alleinig operiert werden. Adenokarzinome des Analkanals werden analog dem tiefsitzenden Rektumkarzinom behandelt

abdominoperineal reseziert und – aufgrund des unbefriedigenden 5-Jahres-Überlebens von 17–40 % nach alleiniger Resektion (Joon et al. 1999) – stadienabhängig auch entsprechend den Algorithmen für Rektumkarzinome adjuvant oder neoadjuvant therapiert, auch wenn dieses Vorgehen nicht auf randomisierten Studien fußt und mehrere Serien über die erfolgreiche Behandlung insbesondere von kleinen Adenokarzinomen nach dem primären Radiochemotherapiealgorithmus für Plattenepithelkarzinome berichten (Joon et al. 1999; Belkacemi et al. 2003). Basaliome werden mittels Exzision oder lokaler Radiatio therapiert, wobei das Vorgehen und die Dosierung entsprechend den Manifestationen in anderen Körperregionen gewählt werden. Plattenepithelkarzinome des Analrands sind meist auch resektabel. In diesem Fall wird eine »wide excision« durchgeführt an die sich – außer bei gut differenzierten T1N0-Tumoren – eine Radio-Chemotherapie anschließt. Ansonsten sollte eine primäre Radiochemotherapie wie bei Plattenepithelkarzinomen des Analkanals durchgeführt werden. Im Rahmen der UKCCR-Serie waren 23 % Analrandkarzinome behandelt worden, auch wenn diese nicht getrennt ausgewertet wurden. In der retrospektiven Erlanger Serie waren große Analrandkarzinome prognostisch ungünstiger als große Analkanalkarzinome, was für eine Intensivierung der Therapie insbesondere für erstere Tumoren spricht (Grabenbauer et al. 2005).

Kleinzellige Karzinome werden entsprechend einem Chemotherapieprotokoll für kleinzellige Bronchialkarzinome behandelt, bei lokaler Symptomatik in Kombination mit lokaler Bestrahlung.

Melanome sollten lokal exzidiert werden, eine primäre oder adjuvante Radiotherapie wird nicht empfohlen.

25.5 Bestrahlungstechnik

Historisch wurden Becken und Lymphknoten zunächst über eine APPA-Technik oder später über eine CT-basierte 3D-geplante Vierfeldertechnik, möglichst mit Photonenenergien ≥ 15 MeV bestrahlt, Mittlerweile sollte angesichts breiter Verfügbarkeit in der klinischen Routine der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) der Vorzug gegeben werden, da die Dosisverteilung hinsichtlich Dünndarm- und Genitalschonung optimal zu formen ist und die inguinalen Lymphknoten nahtlos erfassbar sind. Dabei sind einige wesentliche Aspekte zu beachten, die sich z. B. aus einer aktuellen Rezidivanalyse ergeben (Wright et al. 2010): Bei prolabierten Tumoranteilen bzw. sich auf den Analrand ausdehnenden Tumoren ist ggf. ein geeigneter Bolus zu verwenden, um eine genügend hohe Oberflächendosis sicherzustellen. Die kraniale Begrenzung des Beckenfeldes ist kontrovers und liegt nach den RTOG-Protokollen bei L5-S1. Möglicherweise ist es bei T1/T2/N0-Tumoren ausreichend, primär bis zum Unterrand der IS-Fugen zu bestrahlen. Bei T3, T4 oder N+ Tumoren sollte jedoch einschließlich der iliakal communen Lymphknoten bis 45 Gy behandelt werden (und makroskopische LK geboosted werden), da in dieser Situation bei Beschränkung der Dosis auf 30,6 Gy iliakal commune Rezidive beobachtet wurden. Zu beachten ist – insbesondere bei Auswahl der Elektronenenergie,

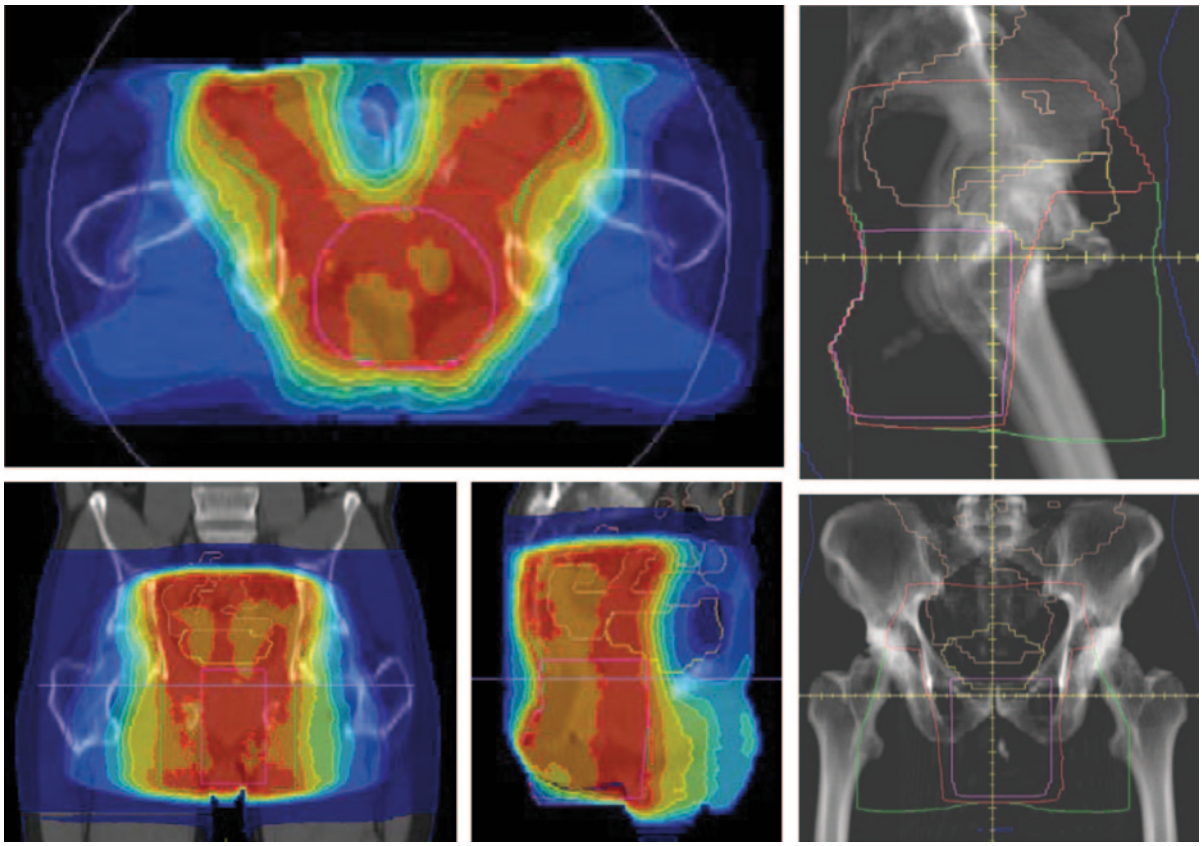


Abb. 25.3 Typisches Bestrahlungsvolumen/typische Dosisverteilung wie sie für die Bestrahlung von Primärtumor, Beckenlymphknoten (pararektal, präsakral, iliakal extern, iliakal intern, iliakal commun), und inguinalen Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy typischerweise für alle Tumorstadien identisch appliziert wird.

falls noch Elektronen verwendet werden – die jeweilige individuelle Tiefe der Leistenlymphknoten. Diese wird mindestens mit 3 cm berechnet, allerdings kann diese Lymphknotengruppe auch bis zu 6 cm tief liegen, was computertomographisch oder sonographisch verifiziert werden sollte. Elektronenenergien < 9 MeV sind daher sicher inadäquat. Rezidive wurden auch oberflächlich beobachtet, daher sollte das CTV bis unter die Haut konturiert werden. Eine weitere kritische Region sind die Genitalien (Skrotum und Vagina) deren Schonung im RTOG-ZV-Konsensus (der allerdings nicht auf Rezidivanalysen sondern lediglich auf Expertenmeinung beruht) empfohlen werden. Auch hier sollte jedoch bei Tumoren, die den Analrand mit einbeziehen, u. U. auch auf Kosten der Genitalien ein ausreichender Sicherheitsabstand eingehalten werden (empfohlen werden mindestens 2,5–3 cm um den makroskopischen Tumor).

Schließlich ist auf eine ausreichend niedrige Dosis an den Schenkelhälsen zu achten (< 35 Gy).

Im Folgenden werden die Bestrahlungsvolumina und -dosen gemäß der aktuellen Empfehlungen umrissen. Die Feststellung des N-Status erfolgt dabei bildgebend, auf Basis der oben angeführten aktuellen Daten am besten mit PET.

Cave

Die Leistenlymphknoten liegen meist tiefer als vermutet. Daher erfolgt die Festlegung der Elektronenenergie nach CT oder Sonographie, falls Elektronentechniken verwendet werden. Auch oberflächliche Rezidive sind beschrieben, das CTV sollte daher bis knapp unter die Haut reichen.

25.5.1 N0-Situation

1. *Initiale Bestrahlung des Beckens und der medialen Leistenlymphknoten bis 36 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy* (Abb. 25.3)
2. Zum CTV gehören der Primärtumor, die obturatorischen, pararektalen (Mesorektum), präsakralen, iliakal externen, iliakal internen, iliakal communen



Abb. 25.4 Oberflächlicher Tumor, bei dessen Bestrahlung auf ausreichende Überdeckung durch Körpereigene Weichteile oder aber die Verwendung von Bolusmaterial geachtet werden sollte.

und inguinalen Lymphknoten in allen Stadien. Die kraniale Grenze des bestrahlten Volumens liegt bei L5/S1, die kaudale unterhalb des Anus mit einem Sicherheitsabstand von 2,5 cm um Anus und Tumor.

Cave
Bei der Planungs-CT und eventueller konventioneller Simulation sollte der Unterrand des Anus unbedingt markiert werden!

Die lateralen Volumengrenzen projizieren sich dabei typischerweise im kranialen Becken ca. 2 cm lateral der Linea terminalis, im Bereich des kaudalen Beckens/der Leisten bis zum Trochanter minor

Anterior projiziert sich die Volumengrenze im Bereich der Leisten ventral der Symphyse, posterior in die Mitte des Sakrums.

1. *Bestrahlung des Beckens bis 45 Gy (ab 36 Gy ohne Leistenlymphknoten).* Bei T1/T2 Tumoren kann das Zielvolumen ggf. von kranial her bis zum Unterrand der IS-Fuge verkürzt werden Es werden daher mindestens die obturatorischen, pararektalen (Mesorektum), präsakralen, iliakal externen und iliakal internen Lymphknoten erfasst, bei T3/T4 Tumoren durch Belassen der kranialen Grenzen auch die iliakal communen. (Abb. 25.3)

25.5.2 N+-Situation

1. *In der N+ Situation werden alle Beckenlymphknoten sowie mindestens die bildgebend befallenen Leistenlymphknoten bis 45 Gy bestrahlt, die kraniale Begrenzung des bestrahlten Volumens verbleibt bei L5/S1)*

Bei vorliegender PET-Diagnostik kann die Dosis in nicht befallenen Leisten wohl bei 36 Gy belassen werden. Liegt eine PET-Diagnostik nicht vor, sollten beide Leisten bis 45 Gy bestrahlt werden, wenn CT-basiert oder bioptisch gesichert an irgendeiner Stelle eine N+ Situation vorliegt.

25.5.3 Boost für T3/T4-Tumoren, für T2-Tumoren mit Residualbefund nach 45 Gy und bei N+-Situation

In dieser Situation werden weitere 10–14 Gy auf den makroskopischen Tumor bzw. die befallenen Lymphknoten einschließlich eines 2–2,5 cm Sicherheitssaumes als Boost appliziert.

Dabei kann der Boost durch ein direktes perineales Photonen- oder Elektronenfeld (ggf. Verwendung von Bolus bei oberflächigen Tumoren (Abb. 25.4), brachytherapeutisch oder mittels einer Mehrfeldertechnik (insbesondere bei positiven Beckenlymphknoten in Kontinuität mit dem Primärtumor), im Fall von befallenen inguinalen Lymphknoten ebenfalls mit Elektronen appliziert werden. Brachytherapeutisch kommen LDR (10–20 Gy, klassischerweise mit ^{192}Ir), PDR und auch HDR (z. B. 7 * 2 Gy innerhalb von 3 Tagen) zum Einsatz. Idealerweise sollte die Brachytherapie bei Läsionen zum Einsatz kommen, die nicht die gesamte Zirkumferenz umfassen, um die Sphinkterfunktion nicht zu sehr zu beeinträchtigen. Technisch werden je nach Tumorausdehnung eine oder mehrere Nadelreihen über ein Template eingebracht, das an einem Darmrohr angebracht ist, mittels dessen die Wandung des Anus definiert aufgespannt wird.

25.6 Ergebnisse

Das 5-Jahres-Überleben nach abdomino-perinealer Resektion beträgt je nach Serie 40–80 %, und bezüglich der lokalen Kontrollrate ist von deutlich mehr als 60 % auszugehen (Boman et al. 1984; Grabenbauer et al. 2005; Ajani et. al, 2008). Während die alleinige Radiotherapie bei T1-Tumoren bis zu 100 % lokale Kontrollen und 5-Jahres-Überleben erreichen kann, sinkt die Kontrollrate für Tumoren > 2 cm auf 60–75 %. Die primäre Radiochemotherapie ermöglicht ein kolostomiefreies Überleben über alle Stadien in 65–75 %. Das 5-Jahres-Überleben wird je nach Untersuchung insgesamt mit 60–90 % angegeben. Dabei werden bei T1/T2-Tumoren initial lokale Kontrollraten um 90 % mit einem 5-Jahres-Überleben von > 80 % erzielt, während T3/T4-Tumoren initial nur in ca. 70 % kontrolliert werden und das kolostomiefreie 5-Jahres-Überleben in diesem Fall nur 55–60 % beträgt (Flam

Tab. 25.1 Stadien- und behandlungsabhängiges mittleres Überleben, lokale Kontrolle, kolostomiefreies Überleben

	5-Jahres-Überleben [%]	Kolostomiefreies 5-Jahres-Überleben [%]	Lokale Kontrolle [%]
Radiochemotherapie über alle Stadien	70–80	65–75	60–90
T1–2	70–90	80–90	80–90
T3–4	65–75	55–80	60–80
N0	80	60–80	–
N+	40–60	40	–
Alleinige Radiotherapie über alle Stadien	60–70	50–70	40–80
T1–2	70–90	60–70	50–90
T3–4	35–66	50–60	40–70
N0	70		–
N+	35		–
Operation (abdomino-perianal)	40–70	0	60

et al. 1996; Cummings et al. 1991; Grabenbauer et al. 2005; Ajani et al. 2009). Dabei treten Rezidive im wesentlichen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapie auf (zuletzt z. B. Ajani et al. 2009). In einer großen dänischen Kohortenstudie waren von den durchgeführten Kolostomien ca 75 % tumorbedingt und 25 % therapiebedingt (Sunesen et al., 2011). Positive Lymphknoten sind prognostisch ungünstig und reduzieren das Fünfjahresgesamtüberleben um jeweils mindestens 10–20 %, obwohl sie zu 60–70 % durch Radiochemotherapie lokal kontrolliert werden können. Während in den Serien aus dem Princess Margaret Hospital 81 % der Patienten mit negativen Lymphknoten 5 Jahre überlebten, betrug das Überleben für Patienten mit positiven Lymphknoten nur 57 %; in der RTOG-Studie 87–04 betrug das kolostomiefreie 5-Jahres-Überleben sogar nur 37 %. Als aktuelle Benchmark kann RTOG 98-11 gelten, die über ein fünfjähriges krankheitsfreies Überleben von 35 % für nodal positive und 66 % für nodal negative Patienten berichtete. In der Rezidivsituation können 30–50 % der Patienten operativ gesalvaged werden, sodass die lokale Kontrolle unter Berücksichtigung der Salvagetherapie bis zu 90 % erreichen kann. Bei metastasierten Tumoren beträgt das mediane Überleben 10 Monate, kann jedoch möglicherweise durch eine platinhaltige Chemotherapie mit ca. 60 % Ansprechwahrscheinlichkeit verbessert werden. HIV-positive Patienten haben mit einem Zweijahresüberleben von 29 % insgesamt eine deutlich schlechtere Prognose als HIV-negative. Bei perianalen Plattenepithelkarzinomen werden insgesamt Heilungsraten um 80 % angegeben, wobei für die (selteneren) grösseren Tumoren die Ergebnisse u. U. sogar schlechter als für entsprechende Tumoren im Analkanal sind (Grabenbauer et al. 2005). Für kleinzellige Karzinome ist die Prognose aufgrund der frühen Disseminierung schlecht. Gleiches gilt für die Melanome, für die das 5-Jahres-Überleben nach »wide excision« oder abdomino-perinealer Resektion aufgrund der häufigen systemischen Streuung nur 10 % beträgt. Die Ergebnisse der Behandlung analer Adenokarzinome entsprechen in etwa denen bei der Therapie tiefsitzender Rektumkarzinome. (Tab. 25.1)

25.7 Nebenwirkungen

Die kombinierte Radiochemotherapie des Analkarzinoms geht mit nicht zu unterschätzenden akuten Nebenwirkungen einher, insbesondere wenn Mitomycin C verwandt wird. Nahezu regelhaft treten teilweise heftige perineale Hautreaktionen mit feuchten Epitheliolysen auf, die durch Aufbringen antimikrobiell wirksamer Farbstoffe (z. B. Eosin) bis zum Verschluss keimfrei gehalten werden können. Einzeldosen > 2 Gy sind daher unbedingt zu vermeiden. Kamillesitzbäder verschaffen Linderung, ebenso wie topische Anästhetika (z. B. Xylocain) oder Sucralfateinläufe. Daneben treten bei zwei Dritteln der Patienten Durchfälle und bei 25 % auch Übelkeit und Erbrechen auf. Hier empfiehlt sich fett- und ballaststoffarme Kost sowie ggf. eine medikamentöse Therapie z. B. mit Spasmolytika und Opiatderivaten wie Loperamid (Imodium) sowie eine Antiemese in gewohnter Weise z. B. mit Metoclopramid oder

5-HT-Antagonisten. Eine weitere, potenziell lebensbedrohliche akute Komplikation ist die leukopenische Sepsis infolge einer mitomycininduzierten Knochenmarkssuppression, die in der RTOG/ECOG-Studie eine therapiebedingte Mortalität von 3 % nach sich zog.

Als chronische Nebenwirkungen finden sich perianale Dermatitiden, Dyspareunie, Blasenfunktionsstörungen sowie anorektale Dysfunktionen (chronischer Durchfall, Ileus, Fisteln), die in bis zu 2–10 % der Patienten eine Kolostomie erfordern. Bei Sphinkterstenosen bzw. reduzierter Sphinktercompliance kann die Symptomatik z. B. durch Lactulose abgemildert werden oder vorsichtig eine Bougierungsbehandlung versucht werden. Insbesondere bei älteren Frauen ist mit steigender Dosisbelastung der Femurköpfe und -hälse, die hinter den inguinalen Lymphknoten liegen, die Gefahr einer Schenkelhalsfraktur erhöht. Insgesamt ist gemäß RTOG 98-11 mit ca. 10 % schwerwiegenden langfristigen Nebenwirkungen zu rechnen.

Vollständige Kontinenz wird bei knapp 60 % der kolostomiefrei überlebenden Patienten erreicht, insgesamt gute Sphinkterfunktion bei bis zu 90 % (Vordermark et al. 1999; Grabenbauer et al. 1998).

Die genannten krankheitsspezifischen Einschränkungen der Lebensqualität sind objektiv quantifizierbar, die globale Lebensqualität ist allerdings erfreulicherweise vergleichbar mit der deutschen Normalpopulation (Welzel et al. 2011).

HIV-positive Patienten scheinen eine etwas geringere Toleranz gegenüber der aggressiven Therapie zu haben und benötigen öfter Behandlungspausen. Dabei sollten die Radio- und Chemotherapiedosen jedoch nicht von vorneherein gesenkt, sondern der jeweiligen Verträglichkeit entsprechend modifiziert werden.

25.8 Nachsorge/Salvage

Die Tumorregression nach kombinierter Radiochemotherapie benötigt 2–36 Wochen nach Therapieende, wobei der Median bei ca. 12 Wochen liegt. Routinebiopsien 4–6 Wochen nach Therapieabschluss sind außerhalb von Therapiestudien nicht sinnvoll, da zu diesem Zeitpunkt einerseits bereits 85–90 % der Biopsien negativ sind, von denen 11 % aber doch innerhalb 12 Monaten rezidivieren. Andererseits sind 10–15 % der positiven Biopsien zu diesem Zeitpunkt »noch« falsch-positiv. Bei positiver Biopsie ergibt sich daher kein unmittelbarer Handlungszwang. Die Wirksamkeit des im Rahmen der RTOG/ECOG-Studie verwandten Salvageprogramms mit 9 Gy und 5-FU/Cisplatin bei positiver Biopsie 6 Wochen nach Therapieende ist angesichts des langen therapiefreien Intervalls eher fraglich. Die berichteten Remissionen nach diesem Programm dürften wohl eher als verzögerte langsame Tumorregressionen nach der Initialtherapie zu verstehen sein. Ein Überlebensvorteil durch elektive Biopsien ist nicht nachgewiesen. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf (Ajani et al., 2009). Es sollte daher 3 Jahre lang in 3-monatigen Intervallen klinisch nachgesorgt werden und eine PE bei klinischem Verdacht auf Persistenz ohne weitere Regression bzw. Verdacht auf Rezidiv durchgeführt werden.

Lokale Rezidive können in ca. 50 % der Fälle durch abdominoperineale Resektion gesalvaged werden, wodurch insgesamt eine lokale Kontrollrate von bis zu 90 % erreichbar ist. Ist die primäre Rezidivoperation nicht möglich, kann versucht werden, mit erneuter niedrigdosierter Radiatio in Kombination mit Chemotherapie den Tumor zu verkleinern und einer Resektion der makroskopischen Anteile zugänglich zu machen.

25.9 Aktuelle Trends

Möglicherweise profitieren Hochrisikogruppen von einem Screening hinsichtlich intraepithelialer Neoplasien (HIGAIN). Dieser Ansatz wird ggw. evaluiert.

Platinverbindungen waren Mitte der 70er-Jahre noch nicht verfügbar, haben aber bei Plattenepithelkarzinomen in anderen Lokalisationen hohe Effektivität bewiesen. Daher wurde auf der Basis der Ergebnisse einer Phase-II-Studie der ECOG und anderer positiver Berichte gegenwärtig die Modifikation der Chemotherapie untersucht. Unglücklicherweise wurden dabei in den meisten Studien mehrere Parameter gleichzeitig untersucht (Wahl der Wirkstoffe, zeitliche Abfolge etc.), sodass Schlussfolgerungen nur in der Zusammenschau zu ziehen sind (Übersicht bei Fraunholz et al. 2010; Abbas et al. 2010). Die RTOG verglich randomisiert die internationale simultane Standardtherapie mit Radiotherapie und Mitomycin/5-FU mit der Kombination Radiotherapie/5-FU/Cisplatin, wobei 2 der 4 geplanten Chemotherapiezyklen im letztgenannten Arm neoadjuvant verabreicht wurden (RTOG 98–11, bereits eingangs besprochen (Ajani et al. 2008)). Die Rekrutierung für diese Studie wurde im Juni 2005 abgeschlossen, der Cisplatinarm war tendenziell leicht unterlegen, was allerdings daran liegen könnte, dass in diesem Arm die Radiotherapie nicht an Tag 1 sondern erst an Tag 57 begann.

Darauf weisen auch die Ergebnisse des UKCCR ACT II hin (James et al. 2013), bei dem zunächst zwischen simultaner Radiochemotherapie mit Mitomycin C/5-FU oder Cisplatin/5-FU und dann zwischen keiner weiteren Therapie und einer adjuvanten Therapie mit zwei Zyklen Cisplatin/5-FU randomisiert wurde. Für keine der beiden

Fragestellungen ergab sich in der bisher vorliegenden Auswertung ein signifikanter Unterschied.

Die französische Studie Accord 3 (Pfeiffert et al. 2012) untersuchte – bei Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU ohne Mitomycin-C - zum einen den Effekt von 2 Chemotherapie-Induktionszyklen und zum anderen wurde eine Boostdosis von 15 Gy mit einer Dosis von 20–25 Gy verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den vier Behandlungsarmen detektiert werden.

Inwiefern die im Rahmen der EORTC 22011-40014 in einer randomisierten Phase II Studie getestete Kombination von Mitomycin-C *und* Cisplatin angesichts zwar hoher Response- und Kontrollraten, vertretbarer Toxizität, aber geringer Protokoll-Compliance in Phase III untersucht wird, ist ggf. unklar (Matzinger et al. 2009).

Die niedrigdosierte kontinuierliche 5-FU-Applikation während der gesamten Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin wird mittlerweile auf Basis der Daten der Phase-II-Studie (22953), in deren Rahmen auch die Behandlungszeit verkürzt wurde, von der EORTC als neuer Standard angesehen, was zusammen mit z. B. Ergebnissen der britischen UK-EXTRA Studie die Basis für Untersuchungen mit oralen Fluoropyrimidinen legt (Bosset et al. 2004).

Ergebnisse der Phase II Studie RTOG 0529 (dose-painted IMRT in Kombination mit 5-FU und Mitomycin-C) wurden in Abstraktform im Rahmen des GI-ASCO vorgestellt (Kachnic et al., 2011). Bei Kontrollraten, die mit denen der Benchmark RTOG 98-11 identisch waren, wurde über deutlich geringere gastrointestinale und dermale Nebenwirkungen berichtet. Bei dieser Studie wurden stadienabhängig bei im Wesentlichen konstanter Fraktionszahl unterschiedliche Gesamtdosen in unterschiedlichen Volumina appliziert. Daher wurden die klassischerweise verwendeten Gesamtdosen für niedrigere Einzeldosishöhen korrigiert.

Da der RTOG-Pilot-trial 92–08 die generelle Applizierbarkeit lokal höherer Dosen bis 59,4 Gy auch ohne potenziell wirkungsmindernde Behandlungspause ergab und Daten aus nichtrandomisierten Studien eine Dosiswirkungsbeziehung bezüglich der Radiotherapie mit deutlich gesteigerten lokalen Kontrollraten für höhere Strahlendosen bei fortgeschrittenen Tumoren nahelegten, wurde diese Dosiseskalation im oben genannten Trial 98–11 ebenfalls für T3/T4- und N+-Tumoren vorgesehen, war problemlos anwendbar und die Ergebnisse stellen die aktuelle Benchmark dar.

Methodisch soll dann daher die IMRT-Studie 0529 trotz der bisher negativen Eskalationsergebnisse aus Accord 3 als Basis für evtl. weitere Strahlendosiseskalationsstudien der RTOG dienen, da die Rezidivproblematik im wesentlichen im Bereich des Primärtumors und initial bildgebend betroffener Lymphknotenregionen beobachtet wird (Wright et al. 2010).

Laufende Studien evaluieren neue Agenzien wie Oxaliplatin oder EGFR-Inhibitoren, die bereits in der metastasierten Situation Effekte gezeigt haben. Aussagekräftige Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Literatur

Abbas A, Young G, Fakih M (2010) Management of Anal Cancer in 2010 Part 1: Overview, Screening, an Diagnosis. Oncology 24:1–12

Abbas A, Young G, Fakih M (2010) Management of Anal Cancer in 2010 Part 2: Current Treatment Standards and Future Directions. Oncology 24:1–12

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. (2008) Fluorouracil, Mitomycin and Radiotherapy vs. Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal – a Randomized Controlled Trial. JAMA 299: 1914–1921

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. (2009) US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor Diameter Predicts for Colostomy. J Clin Oncol 27:1116–1121

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 15:2040–2049

Belkacemi Y, Berger C, Poortmans P et al. (2003) Carcinoma of the anal canal. Management of primary anal canal adenocarcinoma: A large retrospective study from the rare cancer network. Int J Rad Oncol Biol Phys 56:1274–1283

Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA et al. (2010) Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. J Clin Oncol 28:5061–5066

Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ (1984) Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. Cancer 54:114–125

Bosset JF, Roelofsen F, Morganc DAL, et al. (2003) Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Eur J Cancer 39:45–51

Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN (1991) Epidermoid anal cancer. Treatment by radiation alone or by radiation and 5-Fluorouracil with and without mitomycin-C. Int J Rad Oncol Biol Phys 21:1115–1125

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. (2004) Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer 101:270–280

Flam M, John M, Pajak TF et al. (1996) Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 14:2527–2539

Fraunholz I, Rabeneck D, Weiss C, Rödel C (2010) Combined-Modality Treatment for Anal Cancer. Strahlenther Onkol 186:361–366

Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M (1994) Benign anal lesions and the risk of anal cancer. N Engl J Med 331:300–302

Frost DB, Richards PC, Montague ED, Giacco GG, Martin RG (1984) Epidermoid cancer of the anorectum. Cancer 53:1285–1293

Grabenbauer GG, Matzel KE, Schneider IH, Meyer M, Wittekind C, Matsche B, Hohenberger W, Sauer R (1998) Sphincter preservation with chemoradiation in anal canal carcinoma: abdominoperineal resection in selected cases? Dis Colon Rectum 41:441–450

Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, et al. (2005) Tumor Site Predicts Outcome After Radiochemotherapy in Squamous-Cell Carcinoma of the Anal Region: Long-Term Results of 101 Patients. Dis Colon Rectum 48:1742–1751

James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP et al. (2013) Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomized, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. Lancet Oncol. May;14 (6):516–524

Joon DL, Chao MWT, Ngan SYK, Joon ML, Guiney MJ (1999) Primary adenocarcinoma of the anus a retrospective analysis. Int J Radiation Oncology Biol Phys 45:1199–1205

Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, et al. Two-year outcomes of RTOG 0529: A phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 368)

Mai SK, Welzel G, Hermann B, Bohrer M, Wenz F (2008) Long-term outcome after combined radiochemotherapy for anal cancer - retrospective analysis of efficacy, prognostic factors, and toxicity. Onkologie 31:251–257

Mai SK, Welzel G, Hermann B, Wenz F, Haberkorn U, Dinter DJ (2009) Can the radiation dose to CT-enlarged but FDG-PET-negative inguinal lymph nodes in anal cancer be reduced? Strahlenther Onkol 185:254–259

Matzinger O, Roelofsen F, Mineur L, et al. (2009) Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014). Eur J Cancer. Nov;45:2782–2791

Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. (2009) Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:824–830

Nguyen BT, Joon DL, Khoo V et al. (2008) Assessing the impact of FDG-PET in the management of of anal Cancer. Radiother Oncol 87:376–382

Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B jr (1974) Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum 17:354–356

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. (2011) HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 365:1576–1585

Papillon J, Montbarbon JR, Gerard JP, Chassard JL, Ardiet JM (1989) Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:1161–1169

Pfeiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, Lemanski C, François E et al. (2012) Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma:final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol. Jun 1; 30 (16): 1941–1948

Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B (1993) Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion 5-Fluorouracil with or without cisplatin. Radiother Oncol 27:209–215

Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ (2000) Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 342:792–800

Sunesen KG, Noergaard M, Lundby L et al. (2011) Cause specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cohort study. J Clin Oncol 29: 3535–3540

Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, Henriksen BM, Nielsen MB, Engelholm SA (2012) Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging and Treatment of Anal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys vol 83:pp 134–141

UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party (1996) Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-Fluorouracil and Mitomycin. Lancet 348:1049–1054

Vordermark D, Sailer M, Flentje M, Thiede A, Kölbl O (1999) Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. Radiother Oncol 52:239–243

Welzel G, Haegele V, Wenz F, Mai SK (2011) Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. Strahlenther Onkol 187:175–182

Wittekind et al. (2010) TNM-Atlas, 7. Auflage, Springer Berlin, S.115

Wright JL, Patil JM, Temple LK, et al. (2010) Squamous cell carcinoma of the anal canal: Patterns and predictors of failure and implications for intensity modulated radiation treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78: 1064–1072

Yhim HY, Lee NR, Song EK, et al. (2011) The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. Int J Cancer 129:1752–1760

Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Alla AS (2011) Node-negative T1-T2 anal cancer: Radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? Radiother Oncol 102:62–67

Niere und harnableitende Organe, Nebenniere Nierenzellkarzinom und Harnblasenkarzinom

D. Thönnessen, F. Wenz, J. Dunst

26.1 Nierenzellkarzinom – 704
26.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren – 704
26.1.2 Histologie und Staging – 704
26.1.3 Prognose – 704
26.1.4 Klinisches Bild und Diagnostik – 704
26.1.5 Therapie – 705
26.1.6 Strahlentherapie – 706
26.1.7 Immuntherapie – 708

26.2 Harnblasenkarzinom – 708
26.2.1 Allgemeines – 708
26.2.2 Pathologie und tumorbiologische Charakteristika – 708
26.2.3 Staging-Untersuchungen, TNM – 709
26.2.4 Grundlagen der Therapie – 709
26.2.5 Techniken der Strahlenbehandlung – 715
26.2.6 Ergebnisse – 717
26.2.7 Nebenwirkungen und Spätfolgen – 717
26.2.8 Nachsorge – 718
26.2.9 Palliative Strahlentherapie – 718
26.2.10 Systemische Chemotherapie – 719

Literatur – 720

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_26, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Das Nierenzellkarzinom nimmt als dritthäufigster urologischer Tumor eine wichtige Stellung in der interdisziplinären Therapie – bestehend aus Diagnostik, operativer Versorgung und adjuvanter Therapie – ein. In der für den jeweiligen Fall optimalen Therapiestrategie ist eine genaue Festlegung des definitiven Procedere sinnvoll und für die Prognose des Patienten entscheidend.

Im Folgenden werden die diagnostischen Aspekte, Tumorklassifikationen, die sich daraus ergebenden Therapiemöglichkeiten und adjuvante Therapiealgorithmen abgehandelt. Systemische, medikamentöse Ansätze z. B. mit Immunmodulatoren sind in der Entwicklung befindlich. Besonders in Anbetracht der häufig lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung kommt der Strahlentherapie sowohl eine Rolle in der postoperativen Primärtherapie als auch im metastasierten Stadium zur Palliation zu.

26.1 Nierenzellkarzinom

D. Thönnessen, F. Wenz

26.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Nierenzellkarzinom ist mit einer Inzidenz von 20 % der dritthäufigste urologische Tumor. Dies entspricht etwa 2–3 % aller Malignome (Jacquim et al. 2001; Fischer et al. 1998).

Es wird eine Zunahme der neu diagnostizierten Nierenzellkazinome beobachtet, was zum einen auf eine verbesserte Diagnostik, aber auch auf eine definitive Steigerung der Inzidenz zurückzuführen ist (Wunderlich et al. 1999).

Der Altersgipfel liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Männer haben ein 2- bis 3-fach größeres Erkrankungsrisiko.

Risikofaktoren

- Hippel-Lindau-Syndrom
- Polyzystische Nierenerkrankungen
- Chronische Dialyse
- Nikotin
- Asbest
- Arsen
- Phenacetin
- Kadmium
- Diuretika
- Bluthochdruck

26.1.2 Histologie und Staging

Adenokarzinome (Klarzellkarzinome) machen 75 % der Nierenzellkarzinome aus. Sarkomatoide Varianten, Onkozytome und das papilläre Nierenzellkarzinom liegen in 10 % der Fälle vor. Chromophobe Nierenzellkarzinome werden bei 5 % der Patienten diagnostiziert (◘ Abb. 26.1).

Vergleichsweise selten sind Sammelgangskarzinom, Urothelkarzinom (intrarenal) und neuroendokrine Tumoren mit einer Inzidenz von je unter 1 %. Unklassifizierte Formen machen 1–5 % der Tumoren aus.

Das histopathologische Grading wird in GI (hoch differenziert) bis GIII (entdifferenziert) angegeben (Pomer et al. 1998).

Staging

- Tis
- T1 Tumor < 7 cm, limitiert auf die Niere
- T1a Tumor < 4 cm
- T1b Tumor > 4 cm und < 7 cm
- T2 Tumor > 7 cm, limitiert auf die Niere
- T3a Tumor infiltriert Nebenniere, oder perirenales Gewebe innerhalb der Gerota-Faszie
- T3b Einbruch in Nierenvene und V. cava unterhalb des Zwerchfells
- T3c Einbruch in V. cava oberhalb des Zwerchfells
- T4 Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus
- N1 Solitäre regionale Lymphknoten
- N2 Multiple regionale Lymphknoten

26.1.3 Prognose

Wichtiger Prognosefaktor ist das Tumorstadium (◘ Tab. 26.1).

Der Lymphknotenbefall ist ebenso relevant; Gleiches gilt für das histopathologische Grading. Im Stadium IV sind die folgenden Faktoren von prognostischer Bedeutung:

- ein guter Leistungsindex nach Karnofsky,
- Patientenalter unter 60 Jahren und
- fehlender Gewichtsverlust in den 6 Monaten vor Diagnosestellung (Srigley et al. 1997).

Das Vorhandensein eines Tumorzapfens in Nierenvene bzw. V. cava (Stadium T3 b, c) ist prognostisch nicht relevant (Kath et al. 1999).

26.1.4 Klinisches Bild und Diagnostik

Das Nierenzellkarzinom ist in den Anfangsstadien oft klinisch asymptomatisch. Eine Mikrohämaturie findet sich bei 59 % der Patienten. Sie ist das häufigste Symptom.

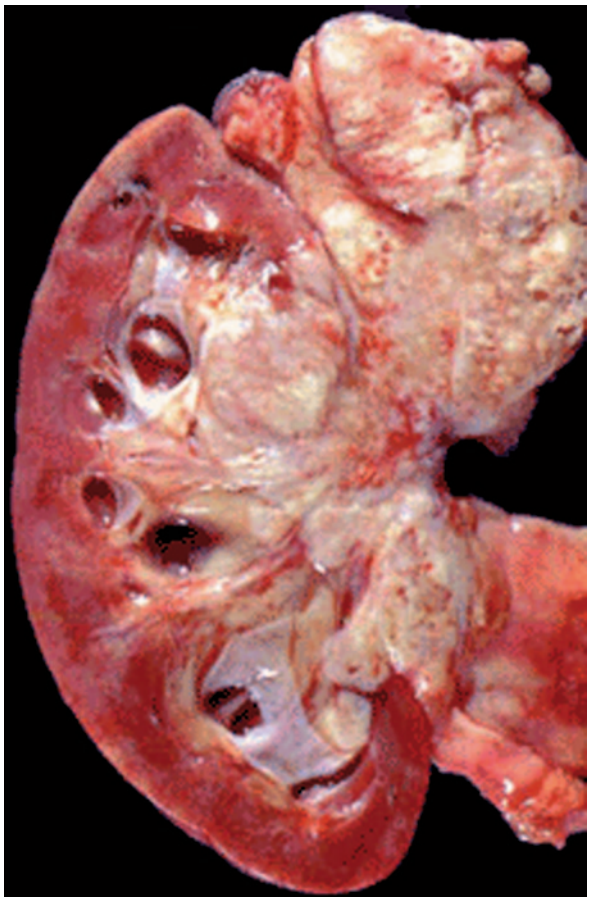


Abb. 26.1 Nierenzellkarzinom

Die in der Literatur oft beschriebene klassische Trias aus makroskopischer Hämaturie, palpablem Flankentumor und Schmerz findet sich heute nur noch bei 5–10 % der Patienten. Ursachen hierfür sind eine verbesserte Diagnostik und eine verstärkte Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchungen. Der vermehrte Einsatz der Sonographie sowie die Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind in diesem Rahmen als diagnostische Mittel zu nennen.

In der Ausscheidungsurographie fallen Verdrängungen des harnableitenden Kelchsystems auf. In der Angiographie zeigen sich pathologische Gefäßformationen als Ausdruck der Gefäßproliferation durch verstärkte Angiogenese.

26.1.5 Therapie

Die Therapie der Wahl bei lokal operablem Tumor ist die radikale Nephrektomie. Sie schließt die Entfernung von Niere, Nebenniere, Fettkapsel und des proximalen Ureters innerhalb der Gerota-Faszie ein (Robson et al. 1969).

Tab. 26.1 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Stadium UICC	TNM-Klassifikation	5-Jahres-Überlebensrate nach Javidan et al. 1999 (%)
I	T1 N0	95
II	T2 N0	88
III	T1, T2 N1, T3 N0–1	59
IV	Alle T4, alle N2, alle	20
	M1	

Auch organerhaltende Tumorchirurgie ist möglich, insbesondere bei bilateralen Tumoren oder bei älteren Patienten. Auch bei Tumoren unter 4 cm Größe (T1a) steht dieses operative Verfahren zur Wahl.

Die Lokalrezidivrate liegt bei 5–9 % (Hakenberg et al. 2001; Igarashi et al. 2001).

Die diagnostische Lymphadenektomie erscheint sinnvoll, die therapeutische Lymphadenektomie ist wegen fehlender Unterschiede im krankheitsfreien Intervall diskussionswürdig (Mickisch 1999).

Mindestens 8 Lymphknoten müssen laut TNM-Klassifikation entnommen und untersucht werden, um eine repräsentative Aussage zum pN-Stadium treffen zu können.

Cave

Keine derzeit verfügbare adjuvante Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie) kann zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens beitragen.

Die bisher erhobenen Daten für eine prä- und postoperative Strahlentherapie zeigten diesbezüglich keine signifikanten Vorteile (Plasswilm et al. 2001; Ning et al. 1997).

Eine randomisierte Studie von Van der Werf-Messing et al. untersuchte den Effekt einer präoperativen Strahlentherapie. Das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben betrug mit und ohne Bestrahlung 50%.

Eine vergleichbare Fragestellung bezüglich postoperativer Bestrahlung erbrachte in beiden Therapiearmen eine lokale Rückfallrate von 7 % (Finney 1973). Das 5-Jahres-Überleben lag mit Strahlentherapie bei 36 % und nach alleiniger Nephrektomie bei 47 %. Es ist zu unterstreichen, dass einfachste Bestrahlungstechniken verwendet wurden und die Komplikationsrate bei etwa 20 % lag.

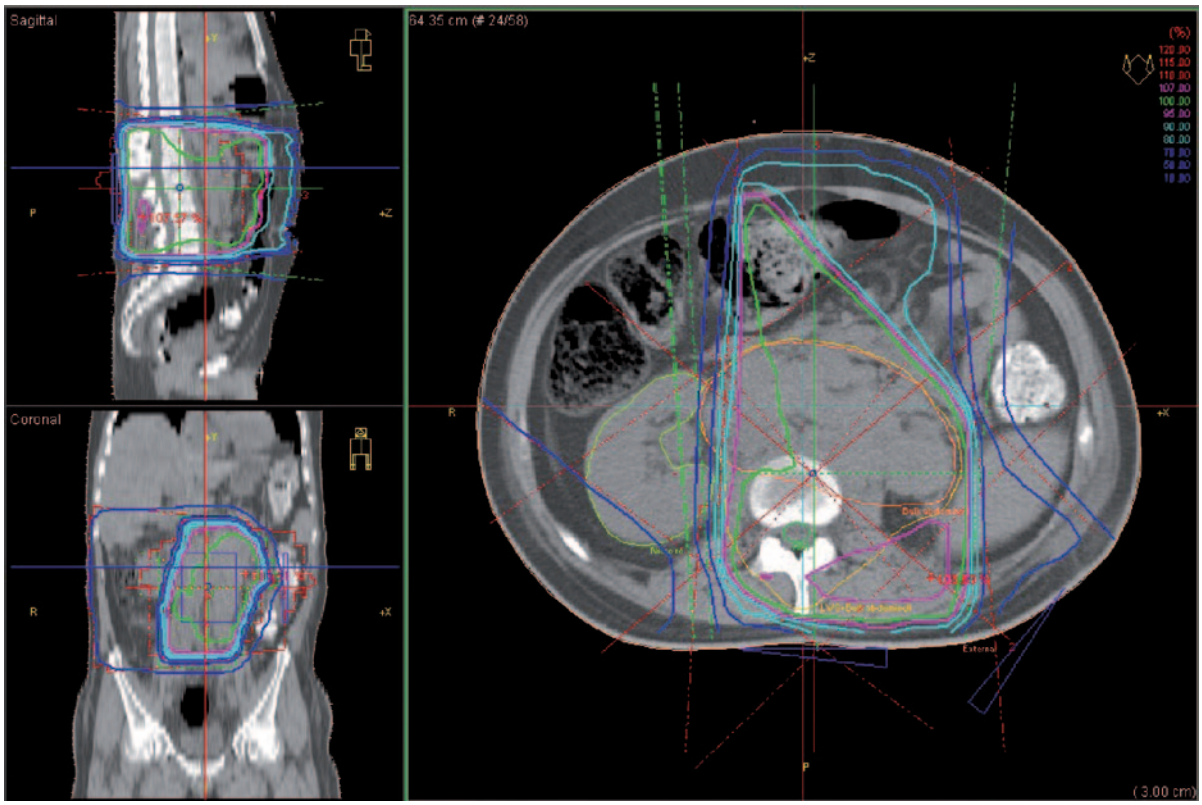


Abb. 26.2 Bestrahlungsplan bei Lokalrezidiv mit paraaortalen Lymphknoten

26.1.6 Strahlentherapie

Die Stadien T1–2 N0 bedürfen wegen des geringen Rezidivrisikos keiner adjuvanten Strahlentherapie.

Die Stadien T3b, T3c und T4 zeichnen sich durch ein häufiges Auftreten von prognostisch entscheidenden Fernmetastasen aus; deshalb ist hier eine postoperative Strahlentherapie nicht indiziert.

Im Stadium T3a N0 hingegen ist aufgrund der noch lokalen Ausbreitung die Strahlentherapie zur Senkung des Rezidivrisikos sinnvoll (Bamberg et al. 2004).

Im Stadium N+ ist eine postoperative Strahlentherapie umstritten (Plasswilm et al. 2001; Beckendorf et al. 2000).

Als diskussionswürdig erscheint die adjuvante Strahlentherapie bei Vorliegen einer R1-, R2-Situation (Bamberg et al. 2004).

Wannenmacher identifizierte bereits 1980 die folgenden Indikationen zur Durchführung einer postoperativen Strahlentherapie:

- R+-Situation,
- Überschreiten der Organgrenzen,
- positive Lymphknoten,
- evtl. Veneneinbruch (V1),
- Nierenbeckeneinbruch und
- hoher Malignitätsgrad.

Cave

Eine postoperative Strahlentherapie ist nur bei M0-Situation indiziert.

Technik und Dosierung

Prinzipiell sollte die Bestrahlung mittels 3-D-Bestrahlungsplanungstechnik (sprich CT-geplant) – evtl. 4-D-Bestrahlungsplanungstechnik (unter Berücksichtigung der 4. Ebene, d. h. der Atemverschieblichkeit des Organs) – durchgeführt werden.

Isozentrische 3- bis 4-Felder-Techniken mit Schrägfeldern unterschiedlicher Gewichtung ermöglichen eine optimale Zielvolumenversorgung unter Berücksichtigung der Toleranzdosen kritischer, benachbarter Organe (Dünndarm, kontralaterale Niere, Leber, Magen, Myelon). Abb. 26.2 zeigt die Dosisverteilung der Bestrahlung eines Lokalrezidivs bei Zustand nach Nephrektomie mit paradorsaler Lymphknotenmetastasierung.

Bei Befall von Nierenbecken oder Ureter ist die Bestrahlung der Nierenloge einschließlich Nierenbecken, Ureterbett bis zum Trigonum vesicae und ggf. paraaor-

taler Lymphknoten sinnvoll. Die empfohlene Dosierung beträgt 45–50,4 Gy à 1,8 Gy.

Bei Vorliegen einer R+-Situation ist eine Boost-Bestrahlung zur lokalen Dosisaufsättigung mit 10,8–14,4 Gy à 1,8 Gy bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 64,8 Gy zu erwägen. Die Orientierung an clipmarkierten Arealen erleichtert hierbei die exakte Lokalisation des Tumorbettes und ermöglicht auf diese Weise eine lokal hohe Einstrahldosis unter Schonung der Risikoorgane.

Die Bestrahlung in Bauchlage unter Verwendung eines Lochbretts ist anzustreben, sofern es der klinische Allgemeinzustand des Patienten zulässt. Dies gewährleistet eine bestmögliche Dünndarmschonung.

Ein Sicherheitsabstand von 2–3 cm um das Zielvolumen ist sinnvoll, um die atemabhängige Beweglichkeit der abdominellen Organe zu berücksichtigen.

Bei Inoperabilität des Primarius kann eine palliative lokale Bestrahlung mit Dosen von 50,4–59,4 Gy à 1,8 Gy durchgeführt werden.

Bestrahlung von Metastasen und Lokalrezidiven

Das übliche Fraktionierungsschema bei Hirn- oder Knochenmetastasen ist 10-mal 3 Gy.

Bei Hirnmetastasen ist eine reguläre Ganzschädelbestrahlung über Gegenfelder Standard. Bei Vorliegen von 1–2 Hirnmetastasen ist ggf. ein kleinvolumiger Boost mit 15 Gy à 3 Gy zu diskutieren.

Bei Befall des basalen Temporallappens empfiehlt sich eine »Helmfeld-Technik« (Ganzschädel unter Einschluss von HWK 2).

Postoperativ, nach Exzision von Hirnmetastasen, ist die Bestrahlung des Ganzschädels mit 40 Gy à 2 Gy sinnvoll.

Bei singulären Hirnmetastasen und Inoperabilität kann eine stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) mit Dosen von 15–20 Gy appliziert werden. Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumoren kann beim Nierenzellkarzinom im Einzelfall auf die Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden (Schoggl et al. 2000).

Knochenmetastasen werden mit Rücksicht auf das blutbildende Knochenmark je nach Ausdehnung der Felder mit 30 Gy à 3 Gy, bzw. 40 Gy à 2 Gy zur Reduktion der Hämatotoxizität, bestrahlt.

Cave

Vor Bestrahlung muss immer eine eventuell vorliegende Frakturgefahr ausgeschlossen werden.

Lungenmetastasen können bei solitärem Vorliegen entweder operativ oder, bei Inoperabilität, mittels einer extrakraniellen stereotaktischen Radiochirurgie behandelt werden. Hierbei werden Dosen von 15–20 Gy als Einzeitstrahlentherapie unter Berücksichtigung der atemabhängigen Verschieblichkeit des betreffenden Lungenareals appliziert. Dies geschieht unter Zuhilfenahme von spiroergometrischer Atemtriggerung. So gelingt es, die zu bestrahlende Lungenmetastase in einer gleichbleibenden Atemphase zu therapieren und eine optimale Schonung des gesunden Lungengewebes zu gewährleisten.

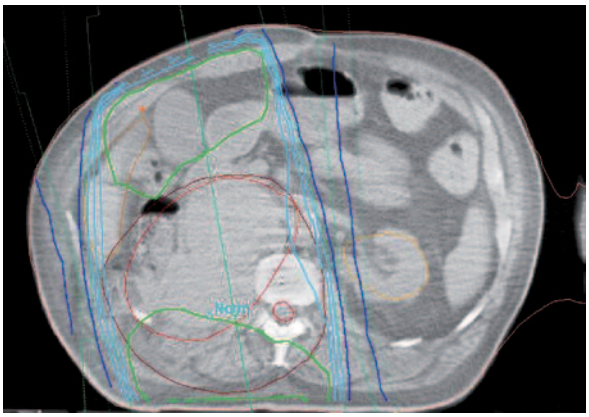


Abb. 26.3 Isodosenverlauf bei Lokalrezidiv in der rechten Nierenloge

Zusätzlich werden auf dem Bestrahlungstisch Röntgen-, bzw. CT-Aufnahmen zur Lagerungs- und Isozentrumsverifikation angefertigt; dies wird als sog. Imageguided-Radiotherapy (IGRT) bezeichnet und führt zu einer weiteren Präzisionserhöhung der applizierten Strahlentherapie.

Ein Lokalrezidiv kann, sofern operabel, mittels intraoperativer Strahlentherapie (IORT) und Dosen von 10–20 Gy in HDR-Technik behandelt werden.

Sofern in der Primärtherapie nicht erfolgt, ist dann eine perkutane Strahlentherapie in palliativer Intention möglich (Abb. 26.3). Dadurch lässt sich das Risiko von lokalen Komplikationen im Sinne von Gefäß-, Plexus-, Wirbelsäulen- sowie Zwerchfellinfiltrationen senken.

Akute Nebenwirkungen und chronische Folgen der Strahlentherapie

Seit Etablierung der 3-D-Bestrahlungsplanung mittels CT ist die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen deutlich zurückgegangen (Kao et al. 1994).

Die akuten, den Patienten beeinträchtigenden Nebenwirkungen haben ihre Ursache in einer Affektion des Gastrointestinaltraktes. Übelkeit, Sodbrennen, Erbrechen und Durchfälle gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen.

Eine ausreichende symptomatisch orientierte Behandlung, ggf. mit stationärer i. v.-Therapie, führt in der Regel zu einer Beherrschbarkeit dieser Symptome. Chronische Nebenwirkungen spielen sich vornehmlich am Darm ab; hier sind Darmstenosen zu nennen. Auch Fibrosierungen von bestrahlten Leberarealen sind möglich.

Tab. 26.2 Epidemiologische Daten

Inzidenz	Etwa 19 pro 100 000; Männer 3-mal häufiger als Frauen betroffen
Krebsregisterdaten	
Neuerkrankungen 1998	15 736 insgesamt, davon 10546 Männer und 5190 Frauen
Todesfälle 1998	5496 insgesamt, davon 3905 Männer und 2041 Frauen
Mittleres Alter bei Diagnose	65 Jahre; 1 % unter 45 Jahre
Risikofaktoren	Rauchen (relatives Risiko je nach Konsum 2- bis 15-fach) Analgetikaabusus (v. a. Phenacetin) Exposition mit chemischen Karzinogenen (in bestimmten Berufen der chemischen Industrie als Berufskrankheit anerkannt, deshalb sorgfältige Berufsanamnese) In tropischen Ländern die Bilharziose. Andere urotheliale Tumoren (z. B. des Nierenbeckens) in der Anamnese

26.1.7 Immuntherapie

Die Immuntherapie führt zu keiner signifikanten Überlebensverlängerung.

Remissionen ohne Progression werden aber in 30–40 % der Fälle beschrieben. Allerdings werden schwere Nebenwirkungen beobachtet (gastrointestinale, pulmonale und neurologische Nebenwirkungen) (Jacqmin at al. 2001; Vogelzang et al. 1998).

Verwendete Substanzen sind Interleukin-2 und Interferon-α. Sie kommen in Kombination oder als Monotherapie zur Anwendung. Zusätzlich sind Kombinationen mit Substanzen wie Retinolsäure bzw. 5-Fluorouracil möglich. Es werden Ansprechraten von annähernd 15 % erreicht. Eine Komplettremission zeigen 5 % der Patienten.

Cave
Die hohe Rate an unerwünschten Nebenwirkungen wird ausdrücklich betont (Bleumer et al. 2003).

26.2 Harnblasenkarzinom

J. Dunst

26.2.1 Allgemeines

Das Harnblasenkarzinom tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 19 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner jährlich auf und ist damit der fünfthäufigste solide Tumor.

Wesentliche epidemiologische Daten fasst Tab. 26.2 zusammen. Bei invasiven Karzinomen scheint das Alter ein unabhängiger prognostischer Faktor zu sein (höheres Alter – schlechtere Prognose).

26.2.2 Pathologie und tumorbiologische Charakteristika

Folgende histologische Typen sind für die Prognose und Therapieentscheidung zu differenzieren:

- Urothelkarzinom (Synonym: Transitionalzellkarzinom, Übergangszellkarzinom). Dies ist mit etwa 95–98 % der häufigste histologische Subtyp. Die nachfolgenden Ausführungen zu Diagnostik und Therapie beziehen sich im Wesentlichen auf diesen histologischen Typ, sofern nicht anders angegeben.
- Plattenepithelkarzinome**.** Sie machen weniger als 5 % aller Tumoren aus und sind biologisch ähnlich wie das Urothelkarzinom zu bewerten. Bei der Diagnose handelt es sich meistens bereits um lokal fortgeschrittene Tumoren (T3–4). Die Therapiestrategie ist ähnlich wie beim Urothelkarzinom, die Prognose ist bei gleichem Stadium etwas schlechter.
- Primäre Adenokarzinome der Blase**.** Adenokarzinome sind sehr selten (< 1 %). Beim Nachweis eines Adenokarzinoms in der Blase liegt meistens eine Infiltration von außen durch andere Primärtumoren vor (bei Männern v. a. Prostatakarzinom (!), aber auch Tumoren von Uterus und Rektum), deshalb muss diesbezüglich eine gezielte Diagnostik (inkl. Immunhistologie) erfolgen. Therapie der Wahl ist die Operation, über Strahlentherapie liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, um ihre Wertigkeit beurteilen zu können. Eine seltene Sonderform des Adenokarzinoms ist das **Urachuskarzinom,** das meist am Blasendach lokalisiert ist (entsprechend der Lokalisation des embryonalen Urachusganges zwischen Blasendach und Nabel). Es sollte operativ behandelt werden, vorzugsweise an spezialisierten Zentren; möglicherweise reicht eine partielle Zystektomie bei dieser Entität aus.
- **Nichtepitheliale Tumoren** machen etwa 1% aus (v. a. Rhabdomyosarkome im Kindesalter, maligne Lymphome). Die Therapie wird in entsprechenden Kapiteln dieses Lehrbuches behandelt.

Für die biologische Bewertung, Prognosebeurteilung und Therapieentscheidung muss man zwischen oberflächlichen und tief infiltrierenden Tumoren unterscheiden. Für oberflächliche Tumoren gilt:

- 80 % aller Urothelkarzinome manifestieren sich primär als sog. oberflächliche Tumoren (Ta, Tis, T1).
- Metastasen kommen nur sehr selten vor, die Prognose ist insgesamt relativ günstig.
- Es besteht, abhängig von Infiltration und Differenzierungsgrad, ein hohes lokales Rezidivrisiko; bei diesen intravesikalen »Rezidiven« handelt es sich nur zum Teil um echte Lokalrezidive, ein großer Teil sind neue Tumoren bzw. Abtropfmetastasen.
- bei etwa 25 % aller Rezidive kommt es zur Progression, d. h. das Rezidiv zeigt einen schlechteren Differenzierungsgrad oder eine höhere T-Kategorie als der Primärtumor; dies hat erhebliche prognostische Bedeutung; Rezidive bzw. neue Tumoren treten auch nach langer Nachbeobachtungszeit auf, sodass Patienten praktisch lebenslang kontrolliert werden müssen.
- Diese Tumoren können im Regelfall durch TUR und ggf. intravesikale Chemotherapie beherrscht werden; eine Indikation zur Strahlentherapie besteht nur in Ausnahmefällen.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien dieser Gruppe liegt bei über 90 % (fast identisch mit der altersentsprechenden Normalbevölkerung), die Lebenserwartung ist also kaum eingeschränkt.

Von den oberflächlichen Tumoren abzugrenzen sind die tief infiltrierenden, muskelinvasiven Tumoren (Kategorie T≥ 2), die sich durch eine wesentlich aggressivere Biologie auszeichnen:

- bereits bei der Diagnose sind 20 % aller primären Urothelkarzinome muskelinvasiv,
- in etwa 30 % bestehen dann okkulte Lymphknotenmetastasen,
- in etwa 50 % liegen okkulte hämatogene Fernmetastasen vor und
- die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien dieser Gruppe liegt bei unter 50 %.

Das Leitsymptom und einzige Frühsymptom ist die Mikro- oder Makrohämaturie. Eine Frühdiagnose ist deshalb kaum möglich, häufig handelt es sich um Zufallsbefunde. Spätsymptome infolge großer Tumormassen in der Blase sind Blasenobstruktion, Hydronephrose (ungünstiger prognostischer Faktor), Blasentamponade durch Blutkoagel, Lymphknotenvergrößerungen mit Lymphödem oder tastbare inguinale Lymphknoten.

26.2.3 Staging-Untersuchungen, TNM

Beim Blasenkarzinom ist im Hinblick auf die Relevanz der Prognosefaktoren zwischen oberflächlichen und tief infiltrierenden Tumoren zu unterscheiden. Für die prognostisch günstige Gruppe der oberflächlichen Tumoren spielt v. a. der histologische Differenzierungsgrad eine Rolle, in Zukunft vielleicht auch molekulare Faktoren. Bei tief infiltrierenden Tumoren T ≥ 2 kann man bereits anhand einfacher klinischer Parameter die Prognose gut abschätzen. Wichtige ungünstige Faktoren, die durch einfache klinische Untersuchung bestimmt werden können, sind:

- hohes Alter (> 70 Jahre),
- reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky < 70 %),
- prätherapeutische Anämie und
- erhöhte Blutsenkung (bzw. alternativ hohes CRP)

Liegen diese Faktoren in Kombination vor, ist die Prognose auch bei sonst günstigen anderen Faktoren eher schlecht, sodass man in diesen Fällen von unnötig aggressiven Therapien Abstand nehmen sollte. Andere Prognosefaktoren sind

- T–Kategorie,
- Ausmaß eines regionären Lymphknotenbefalls (N-Kategorie, Prognose verschlechtert sich mit Zahl der befallenen Lymphknoten und der Höhe des Befalls (iliakal intern vs. commun) und
- Resektionsradikalität der TUR (R0 vs. R1 vs. R2) vor Radiotherapie.

Molekulare Prognosefaktoren spielen aktuell keine Rolle. Prädiktive Faktoren zum Abschätzen des Erfolges einer Radio(-Chemo)-Therapie existieren bisher nicht, werden aber möglicherweise in Zukunft an Bedeutung gewinnen (Apoptoserate, Proliferation, p53-Status). Darüber hinaus gibt es anerkannte Prognosefaktoren, die jedoch im Regelfall ohne wesentliche therapeutische Konsequenz sind (hohe BKS, hohe LDH, Hydronephrose).

Das Ausmaß der **Staging-Untersuchungen** (Tab. 26.3) hängt vom Stadium und der Prognose bzw. Therapie ab. Bei oberflächlichen Tumoren sind aufwändige apparative Untersuchungen nicht grundsätzlich notwendig. Die **TNM-Einteilung** ist in Tab. 26.4 dargestellt.

26.2.4 Grundlagen der Therapie

Oberflächliche Tumoren (Ta, Tis, T1)

Oberflächliche Tumoren (pTa, pTis, pT1) verhalten sich biologisch wesentlich weniger aggressiv als muskelinfiltrierende Tumoren. Ausnahmen sind das T1-G3-Karzinom und Mehrfachrezidive, die hinsichtlich des lokalen

Tab. 26.3 Staging-Untersuchungen

Obligat	Klinische Untersuchung (inkl. Allgemeinzustand, Lymphknotenvergrößerungen, rektaler Tastbefund)
	Diagnostische TUR, am besten als differenzierte transurethrale Tumorresektion. Der klinische »Staging-Error« beträgt etwa 35 %, d. h. die Infiltrationstiefe wird häufig unterschätzt, seltener überschätzt. Fazit für die Praxis: Im Zweifelsfall ist nach TUR ein ungünstigeres Stadium anzunehmen. Pathohistologische Untersuchung mit Angabe von histologischem Typ, Differenzierungsgrad und Infiltrationstiefe Sonografie Blase und Nieren oder i. v.-Pyelogramm zum Ausschluss weiterer urothelialer Tumoren und zum Ausschluss einer Hydronephrose
Obligat ab cT2, außerdem bei T1G3 und Mehrfachrezidiven	Untersuchung der regionären Lymphknoten (Sonographie Becken oder besser CT Becken) Ab T2–3: Ausschluss perivesikalen Tumorwachstums durch CT des Beckens oder MRT (v. a. bei geplanter Radiotherapie bzw. Radio-Chemo-Therapie) Eventuell gynäkologische Untersuchung, Rektoskopie abhängig von klinischem und radiologischem Befund Ausschluss Fernmetastasen, v. a. in paraaortalen Lymphknoten, in der Lunge und Leber (Rö-Thorax oder besser CT, Sonographie oder besser CT-Abdomen) Labor: kleines Blutbild, BKS/CRP, LDH, Kreatinin (Anämie und erhöhte Senkung sind wichtige Prognosefaktoren) Kreatininclearance und ggf. weitere Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion bei geplanter Chemotherapie
Fakultativ	»Bladder mapping« bei Zystoskopie: Suchbiopsien aus definierten Arealen der Blase, um begleitende Veränderungen (Tis, schwere Dysplasie) histologisch nachzuweisen. Pathologische Mappingbefunde kommen in bis zu 20 % der Fälle vor. Bei invasiven Tumoren, insbesondere ab T2, beeinflusst das Mappingergebnis die Therapieentscheidung allerdings im Regelfall nicht. Skelettszintigraphie (obligat bei Symptomatik)

Rezidivrisikos und der Fernmetastasierung eher einem T2- bis T3-Tumor entsprechen und deshalb auch so behandelt werden sollten.

Wichtige Therapieelemente für oberflächliche Tumoren:

- Transurethrale Resektion. »Differenzierte TUR« (mit Kontrollproben vom Tumorrand und Tumorgrund) ist nötig. In der Regel ist diese Therapie ausreichend. Das Risiko für Rezidive hängt ab von der Infiltrationstiefe (pT) und dem Grading. Publikationen mit sehr langem Follow-up (10-15 Jahre) zeigen, dass auch nach sehr langer Nachbeobachtungszeit noch »Rezidive« auftreten (in der urologischen Literatur wird nicht getrennt zwischen echten Lokalrezidiven und neuen Tumoren, ein großer Teil der »Rezidive«, v. a. die Spätrezidive, sind wahrscheinlich neu entstandene Tumoren). Daraus resultiert die Forderung nach einer praktisch lebenslangen Nachsorge für die meisten dieser Patienten.
- Intravesikale Chemo- oder Immuntherapie. Sie ist prinzipiell effektiv. Der Effekt ist bei Behandlung direkt nach der TUR am besten (vermutlich werden Abtropfmetastasen nach TUR verhindert). Die Progressionsrate wird nicht verbessert. Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben ist nicht belegt.
  Für die intravesikale Therapie kommen Zytostatika (Mitomycin C, Adriamycin, in den USA früher v. a. Thiotepa) und Immuntherapeutika (v. a. BCG, insbesondere wirksam beim Tis) in Frage. Die Substanzen unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer Effektivität.
- Radiotherapie
  - Im Allgemeinen spielt sie bei oberflächlichen Tumoren keine wesentliche Rolle. In einzelnen Serien wurden gute Ergebnisse mit Resektion und (z. T. interstitieller) Radiotherapie erreicht. Die Daten reichen nicht aus, um generelle Behandlungsempfehlungen zu begründen.
  - Bei prognostisch ungünstigen Subgruppen (T1G3, Mehrfachrezidive) muss an eine Radiochemotherapie gedacht werden; diese Tumoren verhalten sich biologisch wie muskelinvasive Karzinome und sollten analog behandelt werden. Die Datenlage zur Radiotherapie ist aber relativ spärlich und beruht wesentlich auf den Erlanger Ergebnissen (Übersichtsarbeit: Rödel et al. 2001). Radiochemotherapie wird aber gerade in den letzten Jahren zunehmend als Alternative zur Zystektomie gesehen. Die bisher einzige randomisierte Studie ergab keinen signifikanten Vorteil für Radiotherapie gegenüber Beobachtung bei T1G3 (Harland et al. 2007)

Tab. 26.4 TNM-Einteilung

Primärtumor	
T0	Kein Tumor nachweisbar
Tis	In-situ-Karzinom
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Infiltration der Muskulatur
T2a	Infiltration der inneren Hälfte der Muskulatur
T2b	Infiltration der äußeren Hälfte der Muskulatur
T3	Extravesikales Wachstum (perivesikales Fett)
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Infiltration in andere Organe
T4a	In Prostata, Uterus, Vagina
T4b	In andere Beckenorgane oder Bauchwand
Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem solitären Lymphknoten, Durchmesser ≤ 2 cm
N2	Lymphknotenmetastasen in multiplen Lymphknoten bzw. Metastase > 2–5 cm
N3	Metastasen > 5 cm Durchmesser
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Gegenüber der Klassifikation von 1992 hat sich die Grenze zwischen T2 und T3 verschoben (T2b war früher T3a); Paraaortale und inguinale Lymphknoten sind juxtaregionäre Lymphknoten, ein Befall gilt als Fernmetastasierung; pTNM entspricht cTNM.

Tab. 26.5 Vergleich von TUR und TUR plus Radiotherapie bei komplett resezierten Tumoren mit günstiger Prognose

Autor	Herr 1987	Dunst et al. 1994
Alle Patienten mit muskelinvasiven Tumoren im Auswertungszeitraum	215	201
Davon T2–3 mit kompletter TUR	45 (21%)	30 (15%)
Therapie für T2–3R0	TUR	TUR plus Radiotherapie mit oder ohne Cisplatin
5-Jahresüberleben für T2–3R0	68%	88%
Blasenerhaltung bei T2–3R0	76%	90%

Dargestellt sind die Daten der weltbesten Serie mit alleiniger TUR im Vergleich zu den in Erlangen erzielten Ergebnissen mit »adjuvanter« Radiotherapie nach R0-TUR; anhand des Vergleiches scheinen die Patienten mit kompletter TUR von der adjuvanten Radiotherapie zu profitieren.

Muskelinvasive Tumoren (≥T2)

Operative Therapie

Bei Nachweis einer Muskelinvasion (T2) kann nur noch in wenigen Fällen durch eine TUR eine längerfristige Beherrschung der Erkrankung erreicht werden. Selbst wenn Patienten sehr gut selektioniert werden, ist die Rezidivrate nach TUR hoch. Aus der Sicht der Radioonkologie ist hervorzuheben, dass durch die Hinzunahme der Radiotherapie vermutlich bessere Ergebnisse erzielt werden als bei alleiniger TUR: Patienten mit kompletter Resektion (R0-TUR) stellen das ideale Patientenkollektiv für eine »adjuvante« Radiotherapie dar (analog dem brusterhaltenden Vorgehen beim Mammakarzinom) und haben nach TUR und RT eine exzellente Prognose (Tab. 26.5).

Die radikale Zystektomie gilt in der Urologie als Standardverfahren in der Behandlung des invasiven Blasenkarzinoms. Dabei wird die Harnblase zusammen mit Prostata und Samenblasen bzw. ggf. Vagina und Uterus entfernt. Die Letalität des Eingriffs ist heute niedrig und liegt bei unter 1 %. Ein Kernproblem ist die Urinableitung. Harnableitung ins Sigma oder nichtkontinente Ersatzblasen (mit »nassem« Stoma) wurden wegen Risiken und Einschränkungen auf die Lebensqualität verlassen. Angestrebt wird die Ersatzblasenbildung aus Dünndarm mit einem kontinenten Stoma. Der Patient kann sich über das Stoma regelmäßig katheterisieren. Als bestes Verfahren galt bisher die orthotope Ersatzblasenbildung, bei der eine Ileumneoblase anstelle der entfernten Blase an die Restharnröhre angeschlossen wird. Wegen der kürzeren Harnröhre gelingt dies bei Frauen allerdings normalerweise nicht. Unstrittig ist die orthotope Ersatzblase ein wichtiger operativer Fortschritt. Dennoch bleibt die Kontinenz schlechter als die der eigenen Blase. Selbst in Händen erfahrener Operateure sind 10–20 % der Patienten ganz oder teilweise inkontinent (v. a. nachts). Wegen dieser Langzeitkomplikationen besteht in den letzten Jahren ein Trend zurück zu den »alten« Ersatzblasen und Ableitungen nach außen, und nur noch etwa 60 % aller zystektomierten Patienten erhalten eine orthotope Ersatzblase.

Die Überlebensrate aller zystektomierten Patienten beträgt in großen Serien etwa 60 %; allerdings sind dabei auch oberflächliche Tumoren eingeschlossen. Bei muskelinvasiven Tumoren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in der Summe aller Studien bei knapp 50 % (Tab. 26.6).

Tab. 26.6 Ergebnisse der Zystektomie.(Publikationsdatum 1980 bis 2000)

Autor	Stadium	Patienten (*n*)	5-Jahres-Überleben (%)
Bredael et al. 1980	pT3b pN0	24	25
	pT4 pN0	11	18
	pN+	26	4
Smith et al. 1981	pN+	134	10
Skinner et al. 1982	pN+	36	35
Giuliani et al. 1985	pT3 pN0	61	11
	pT4 pN0	18	0
Zincke et al. 1985	pN+	57	10
Skinner et al. 1988	pT2 pN0	n. a.	83
	pT3a pN0		69
	pT3b pN0		29
Malkovicz et al. 1990	pT2 pN0	22	76
Pagano et al. 1991	pT2 pN0	58	63
	pT3a pN0	n. a.	67
	pT3b pN0	n. a.	22
	pT4 pN0	40	21
Wishnow et al. 1991	pT3b pN0	48	58
	pT4 pN0	21	49
Frazier et al. 1993	pT2 pN0	90	64
	pT3–4 pN0	240	39
Vieweg et al. 1999	pN+	193	31[a]
Gschwend et al. 1997	pT2 pN0	121	82[a]
	pT3a pN0	74	71[a]
	pT3b pN0	128	44[a]
	pT4b pN0	29	26[a]
Hautmann et al. 1998	pT2–3a pN0	85	89[a]
	pT3b-4 pN0	50	53[a]
Bassi et al. 1999	pT2 pN0–1	67	63
	pT3 pN0–1	142	43
	pT4 pN0–1	49	28
Alle Patienten aus allen Serien		1824	43

[a] 4-Jahresdaten. Aufgelistet sind nur Serien mit Publikationsdatum ab 1980; für die Bewertung sind folgende Punkte zu berücksichtigen: generelle Selektion operabler Patienten, Ausschluss von Patienten mit bei Operation festgestellter Inoperabilität, Trennung von Patienten ohne und mit Lymphknotenbefall, z. T Angabe des tumorspezifischen Überlebens.

Gelegentlich von urologischer Seite vorgetragene sehr gute 5-Jahres-Überlebensraten von 70 % und mehr beziehen sich immer auf Subkollektive, in der Regel auf pT2pN0.

Radio(chemo)therapie

Im Vergleich der historischen Serien mit radikaler Zystektomie und definitiver Radiotherapie schneidet die Radiotherapie schlechter ab.

Dies beruht auf Selektionsbias, Staging-Fehler und nicht-optimaler Strahlentherapie. Ein direkter Vergleich von Zystektomie und Radio-(Chemo-)Therapie erfolgte bisher nicht. Auf der Basis der verfügbaren prospektiven Studien ergibt sich kein Vorteil für die radikale Zystektomie. Ganz im Gegenteil zeigt ein Vergleich der aktuellen Serien der Literatur eher Vorteile für die Radio-Chemo-Therapie(■ Tab. 26.7). In allen neueren Serien mit Radio-Chemo-Therapie wurden Überlebensraten erreicht, die denen nach radikaler Zystektomie mindestens gleichwertig sind. Auch aktuelle populationsbezogene Analysen und retrospektive nicht-randomisierte Vergleiche zeigen identische Ergebnisse von Zytektomie und Radiotherapie (Kotwal et al. 2008, Munro et al. 2010).

Die Radiotherapie ist ein Baustein in einem multimodalen, auf Organ- und Funktionserhaltung ausgerichteten Konzept. Für den Erfolg der Radiotherapie ist deshalb auch die Qualität der anderen Komponenten wichtig.

Organerhaltung durch TUR plus Radio-(Chemo-) Therapie

Philosophie der organerhaltenden Behandlung

Die organerhaltende Behandlung ist (aus der Sicht der Radioonkologie) ein wichtiger Fortschritt in der Therapie des Blasenkarzinoms. Es handelt sich um ein interdisziplinäres multimodales Therapiekonzept, das aus folgenden Bausteinen und Schritten (■ Abb. 26.4) besteht:

Transurethrale Resektion Der Tumor sollte möglichst komplett (R0) entfernt werden. Dies gelingt oft bei T2a, selten bei T2b, aber definitiv nicht bei T3-Tumoren. Um die Resektionsqualität beurteilen zu können, ist eine differenzierte TUR erforderlich, bei welcher der Tumor entfernt und anschließend Proben vom Resektionsgrund und Resektionsrand entnommen und getrennt histologisch untersucht werden. Die R0-Resektion ist der wichtigste prognostische Faktor. Seine prognostische Bedeutung beruht aber nicht nur auf der Qualität der Resektion, sondern hängt auch von der Tumorbiologie (Infiltrationstiefe) ab. Ist aufgrund der Infiltrationstiefe eine R0-Resektion möglich (T2a), sollte diese angestrebt werden. Dies kann bedeuten, dass eine Nachresektion nötig wird. Ist der Tumor wegen Infiltration der gesamten Muskelwand oder paravesikalem Wachstum sicher nicht R0-resektabel, muss man den Stellenwert der TUR kritisch hinterfragen.

Tab. 26.7 Prospektive Radio-Chemo-Therapieserien; Patienten mit funktioneller Inoperabilität sind in den Serien eingeschlossen

Autor	Behandlung	Patienten (n)	5-Jahres-überleben (%)	Rate der Blasenerhaltung bei 5-Jahres-Überlebenden (%)
Frühe Serien, Publikationsdatum 1980 bis 2000 (zum Vergleich mit Tab. 26.6)				
Tester et al. 1993 (RTOG 85–12)	RT plus Cispl	42	62	66[a]
Tester et al. 1996 (RTOG 88–02)	MCV ⇒ RT plus Cispl	91	62	71
Kachnic et al.	TURBT ⇒ MCV ⇒ RT plus Cispl	106	52	83
Shipley et al. 1998 (RTOG 89–03)	TURBT ⇒ MCV ⇒ RT plus Cispl	123	49	76
Dunst et al. 1994	TURBT ⇒ RT plus Cispl	201	52	78
Zapatero et al. 2000	TURBT ⇒ MCV ⇒ RT plus Cispl	40	81[a]	74[a]
Aktuelle Serien (Publikation nach 2000, nur Serien mit > 100 Patienten oder mutlizentrische Studien)				
Rödel et al. 2002	TURBT ⇒ RT plus Cispl	415	51	80
Shipley et al. 2002	TURBT ⇒ RT plus Cispl	190	54	83
Weiss et al 2007 (Erlangen, Phase II-Studie)	TURBT ⇒ RT plus Cispl/5-FU	71	74	82
Perdona et al. 2008	TURBT ⇒ RT plus Cispl	119	68	75
Kaufman et al. 2009 (RTOG-99-06)	TURBT ⇒ RT (2x tägl.) plus Cis/Pac	80	56	n.a.

[a] 4-Jahresdaten.
RT Radiotherapie, *Cispl* Cisplatin, *MCV* neoadjuvante Chemotherapie mit Methotrexat/Cisplatin/Vinblastin, *TURBT* transurethrale Blasentumorresektion.

Wir fordern deshalb in diesen Fällen keine transurethrale Nachresektion, da Tumorteilresektionen keinen Vorteil bringen und weil dadurch die einzig kurative Modalität, die Radio-Chemo-Therapie, unnötig verzögert wird.

Radiotherapie oder Radio-Chemo-Therapie Die Radiotherapie ist Kernstück eines organerhaltenden Konzeptes. Sie sollte etwa 2 bis 6 Wochen nach der TUR beginnen (je weniger radikal die TUR, desto früher). Die Dosis beträgt 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung. Eine Chemotherapie ist im Regelfall zu empfehlen; ihr Wert ist bei R1- bis R2-Resektionen eindeutig, aber bei sicherer R0-Resektion nicht klar belegt.

Re-Staging mit bioptischer Überprüfung des Therapieergebnisses Bei Patienten, die grundsätzlich für weitere operative Maßnahmen in Betracht kommen, sollte eine Re-Staging-TUR etwa 6 Wochen nach Ende der Radio(Chemo-)Therapie erfolgen (nicht zu früh kontrollieren wegen Abwarten der Remission, nicht zu spät wegen möglichem Progress bei ungenügendem Ansprechen). Dabei muss bis in die tiefe Muskelschicht reseziert werden.

Weitere Therapie je nach Ansprechen auf die Radio(Chemo-)Therapie Bei histologisch kompletter Remission sind weitere therapeutische Maßnahmen nicht erforderlich. Bei Resttumor wird folgendes Vorgehen empfohlen: Bei invasivem Resttumor (pT ≥ 1) besteht eine klare Indikation zur Salvage-Zystektomie, sofern der Tumor technisch und der Patient funktionell operabel sind. Vorher ist ein erneutes Staging zum Ausschluss einer zwischenzeitlich aufgetretenen Metastasierung durchzuführen (dadurch würde die Indikation zur Zystektomie entfallen). Bei funktionell inoperablen Patienten sollte zumindest eine TUR des Resttumors angestrebt werden. Ist eine R0-TUR möglich (z. B. bei Downstaging nach pT1), sollte die Indikation zur Zystektomie bei älteren Patienten kritisch überdacht werden, da ein möglicher Vorteil gering und die Prognose insgesamt eher schlecht ist. Bei lediglich oberflächlichem Resttumor (pTa, pTis, sog. Downstaging nach pTa/is) erscheint es ausreichend, eine komplette TUR durchzuführen, ggf. mit zusätzlicher intravesikaler Chemotherapie. Im Anschluss ist eine engmaschige Nachsorge notwendig.

Konsequente Nachsorge Wegen des Risikos von Rezidiven im erhaltenen Organ und der guten Prognose dieser Rezidive (im Gegensatz zu der infausten Prognose von

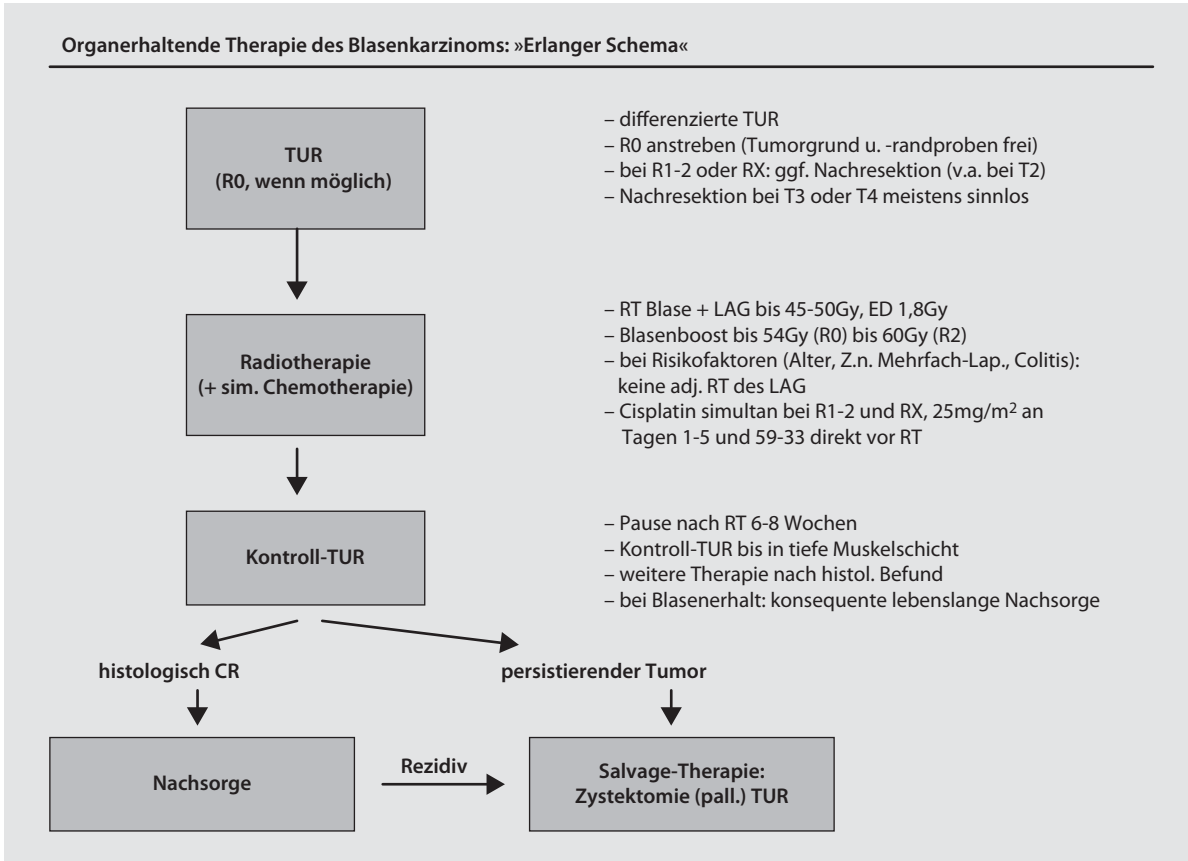


Abb. 26.4 Multimodale Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (»Erlanger Konzept«)

Rezidiven nach Radikaloperation) ist eine regelmäßige zystoskopische Kontrolle erforderlich.

Salvage-Zystektomie bei invasivem Rezidiv Bei invasiven Rezidiven werden nach Salvage-Zystektomie 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 50 % erreicht. Dies entspricht in etwa den Überlebensraten bei primärer Zystektomie, d. h. die verzögerte Zystektomie ist hinsichtlich onkologischer Kriterien für dieses Risikokollektiv durchaus sehr effektiv.

Indikation zur Radio-(Chemo-)Therapie in kurativer Intention

Indikationen zur kurativen Radio-(Chemo-)Therapie sind:

- alle muskelinvasiven Tumoren T2–4,
- T1-Karzinome mit folgenden prognostisch ungünstigen Kriterien:
  - G3,
  - Mehrfachrezidive,
  - transurethral nichtresezierbarer Resttumor nach TUR,
  - evtl. auch Radiotherapie bei assoziiertem Tis und Multifokalität,
  - nichtradikale Zystektomie (R1- bis R2-Resektion). Ob dies ein kurativer Ansatz ist, kann anhand der spärlichen Datenlage nicht bewertet werden. Wir empfehlen, diese Patienten in »kurativer« Intention nachzubestrahlen. In diesen Fällen muss man die Strahlentoleranz der Neoblase beachten (max. 40–45 Gy auf große Abschnitte) und außerdem die typischen Komplikationen nach Blasenersatz (Miktionsstörungen, Elektrolytentgleisung) beachten.

Tab. 26.8 gibt einen Überblick über die Dosisempfehlung bei kurativer Radiochemotherapie.

Lymphknotenbefall, Alter oder funktionelle Inoperabilität sind keine Kontraindikationen für einen kurativen Ansatz mit Radiotherapie.

Die Indikation zur simultanen Chemotherapie ist im Rahmen eines kurativen Ansatzes praktisch immer gegeben; simultane Chemotherapie ist dringend indiziert bei

Tab. 26.8 Dosierungsempfehlungen bei kurativer Radio-Chemo-Therapie

Organerhaltende Therapie (TUR plus RT/RCT) mit kurativer Intention	Einzeldosis 5-mal wöchentlich 1,8 Gy im Referenzpunkt Gesamtdosis an den regionalen Lymphknoten (sofern mitbestrahlt) :45–50 Gy bei cN0, Boost auf 55–60 Gy auf makroskopisch vergrößerte Lymphknoten Gesamtdosis an der Blase 50–55 Gy bei R0-TUR, 55–60 Gy bei nichtradikaler TUR (R1–2, RX) Gesamtdosis im Maximum sollte < 60–62 Gy liegen Simultane Chemotherapie bei R1–2 und RX

Patienten mit Resttumor (R1–2) nach TUR bzw. Zystektomie und gutem Allgemeinzustand.

Tab. 26.9 Empfehlungen für die simultane Chemotherapie

Erlanger Protokoll (Abb. 26.3)	5-mal 25 mg/m^2 Cisplatin an Tag 1–5 der 1. und 5. Radiotherapiewoche. Vorteile: sehr effektiv, gut steuerbar, mäßig emetogen, mäßige Nephrotoxizität. Die Behandlung sollte grundsätzlich stationär erfolgen. Nach Abschluss der fünftägigen Infusionschemotherapie ist eine weitere stationäre Nachbetreuung für mehrere Tage indiziert, weil mögliche Komplikationen (v. a. Kreatininanstieg) verzögert erfolgen können.
Boston/RTOG	70 mg/m^2 Cisplatin alle 3 Wochen (3-mal während der Radiotherapie). Nach Literaturstand ähnlich effektiv, aber hochemetogen, höheres Komplikationsrisiko. Konsequente Hydratation erforderlich.
Vorgehen bei Cisplatinunverträglichkeit (z. B. Nierenfunktionseinschränkung)	Keine Standardempfehlung möglich (keine Daten). Carboplatin scheint nicht so effektiv zu sein wie Cisplatin. Eigenes Vorgehen: Paclitaxel 2-mal wöchentlich 30 mg/m^2, nach ersten eigenen Erfahrungen niedrige Toxizität

26.2.5 Techniken der Strahlenbehandlung

Allgemeine Prinzipien

Grundlage der Radiotherapie ist die externe Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen eines Linearbeschleunigers.

Bei makroskopischen oder nichtradikal resezierten Tumoren kann durch eine simultane Chemotherapie eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erreicht werden. Die simultane Radio-Chemo-Therapie kommt deshalb für die meisten Patienten, bei denen eine Indikation zur Bestrahlung besteht, grundsätzlich in Betracht (Tab. 26.9).

Intraoperative Strahlentherapie ist kasuistisch erprobt und klinisch irrelevant. Brachytherapie hat in einzelnen Protokollen, vor allem aus den Niederlanden, exzellente Ergebnisse in Kombination mit überwiegend offener Teilresektion erbracht, hat sich aber bisher nicht auf breiter Basis durchgesetzt (van der Steen-Banasik et al. 2009)., Die Kombination von Radiotherapie und Tiefen-Hyperthermie ist für weit fortgeschrittene, inoperable Tumoren eine sehr attraktive Option und wird in Deutschland in Erlangen erprobt.

Zielvolumen

Das Zielvolumen umfasst die gesamte Blase plus sichtbare extravesikale Tumorausläufer und vergrößerte Lymphknoten. Für die Festlegung der Sicherheitsabstände (CTV, PTV) sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Die Ausdehnung eines muskelinvasiven Tumors in das perivesikale Fettgewebe (T3) kann klinisch (mit TUR, CT oder Sonographie) nicht sicher ausgeschlossen werden. Es ist deshalb sinnvoll, ausreichende Sicherheitsabstände im perivesikalen Fett einzuhalten.
- Die adjuvante Mitbestrahlung der regionären Lymphknoten bis auf Höhe der Aortenbifurkation ist bei kurativem Ansatz prinzipiell sinnvoll und indiziert, obwohl ein Einfluss auf die Prognose nicht belegt ist; dies gilt ebenso für die Lymphadenektomie. Bei Patienten mit erheblich reduziertem Allgemeinzustand oder hohem Lebensalter und fehlendem Nachweis pathologisch vergrößerter Lymphknoten ist es aber ratsam, evtl. nur die Blase und die paravesikalen Lymphknoten zu bestrahlen, um eine bessere Therapieverträglichkeit zu gewährleisten.
- Eine lokale Dosisaufsättigung des makroskopischen Tumors ist erforderlich. Es ist sinnvoll, im Normalfall die ganze Blase in das Boost-Volumen einzuschließen und nicht, wie z. B. in der US-amerikanischen Literatur angegeben, nur die Primärtumorregion in der Blase zu boosten. Für die Aufsättigung der ganzen Blase sprechen die technischen Schwierigkeiten einer Aussparung einzelner Blasenabschnitte (reproduzierbare Blasenfüllung) und tumorbiologische Argumente (mikroskopische Tumorausdehnung in der Blasenwand, Risiko der Multifokalität). Eine kleinvolumige Boost-Bestrahlung des makroskopischen Tumors in der Blase ist vertretbar, wenn die Tumorlokalisation in der Blase exakt bestimmbar ist (z. B. mit der Bildgebung) und die Bestrahlung dieses Gebietes repro-

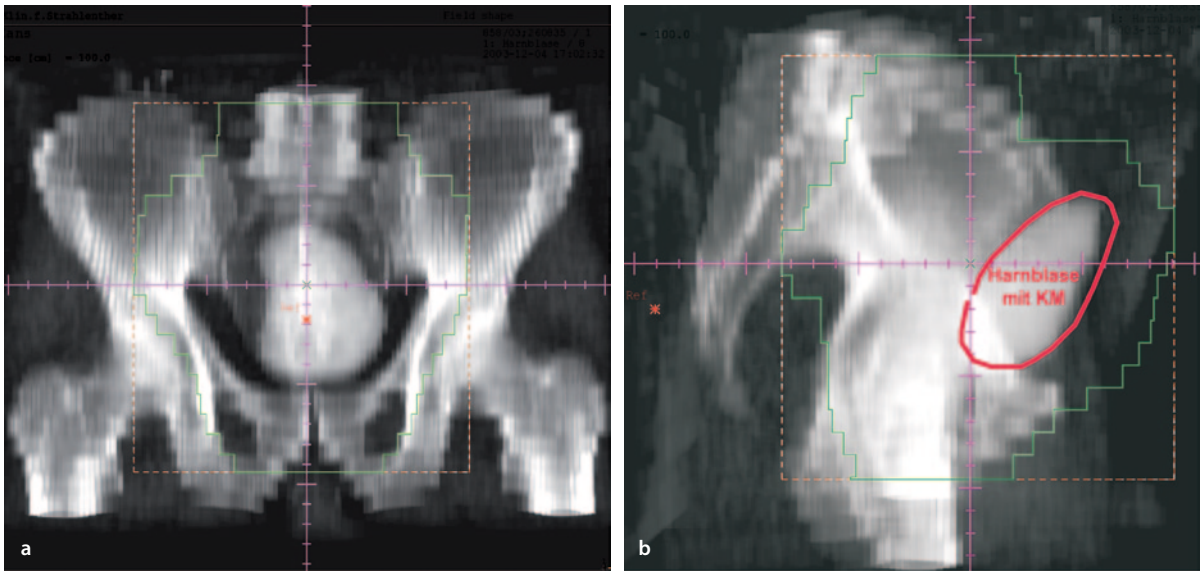


Abb. 26.5 **a** Typisches ap-pa-Bestrahlungsfeld mit MLC-Kollimation. **b** Typisches sd-ds-Bestrahlungsfeld mit MLC-Kollimation. Kritisches Areal für »geographical miss« ist v. a. ventrokranial wegen der Ausdehnung der Harnblase bei variabler Blasenfüllung.

duzierbar vorgenommen werden kann (erste Erfahrungen mit IGRT sind kürzlich publiziert). Ob durch Aussparung von Blasenabschnitten im Boost-Volumen (mit günstigerer Belastung des Gesamtorgans im DVH) eine Dosiseskalation im Bereich des Primärtumors über 60 Gy möglich ist und ob dadurch die Prognose verbessert wird, ist bisher unklar.

- Bei makroskopischem Lymphknotenbefall ist eine Dosisaufsättigung der befallenen Lymphknoten sinnvoll, der Wert aber nicht eindeutig belegt. Die Dosis hängt von der Lokalisation der Lymphknoten ab und wird in erster Linie durch die Toxizität des Boost-Volumens bestimmt. Ein einzelner vergrößerter paravesikaler Lymphknoten, häufig hinten oben neben der Blase bzw. Tumorregion gelegen, kann meistens problemlos in das Boost-Volumen eingeschlossen werden. Bei ausgedehntem Lymphknotenbefall muss im Einzelfall geprüft werden, ob die am Blasentumor angestrebte Dosis (60 Gy) auf das gesamte Gebiet mit vergrößerten Lymphknoten appliziert werden kann oder ob man aus Gründen der Toxizität die Dosis an den makroskopischen Lymphknoten etwas reduziert (55 Gy). Ferner erscheint es bei klinischem Lymphknotenbefall wegen der Systematik des Befalls sinnvoll, mindestens die höher gelegene Lymphknotenregion ins Zielvolumen einzuschließen und diese adjuvant mitzubestrahlen (z. B. die untere Paraaortalregion bei Befall der iliakal-kommunen Lymphknoten).
- Die prostatische Harnröhre gehört biologisch zur Blase und sollte ins Zielvolumen eingeschlossen werden.

Strahlentherapeutische Technik

Folgende Kriterien sollten beachtet werden:

- Reproduzierbare Lagerung, am besten Rückenlage.
- 3D-CRT ist bei kurativem Ansatz obligat. Risikogebiete für »geographical miss« sind zu beachten (Abb. 26.5).
- Für die Festlegung des Zielvolumens gelten die oben genannten biologischen Aspekte der Tumorausdehnung.
- Plankontrolle am Simulator wird heute zunehmend durch IGRT ersetzt.
- Zur Frage, ob man den Patienten mit leerer oder voller Blase bestrahlen soll, existieren unterschiedliche Empfehlungen. Am besten (weil extreme Fehler vermieden werden) ist wahrscheinlich eine Bestrahlung bei halbvoller Blase (»partially empty bladder«). Ob man durch IGRT die variable Blasenfüllung bei der täglichen Bestrahlung besser berücksichtigen kann und dadurch eine Reduzierung der Bestrahlungsvolumina mit optimiertem DVH an Risikoorganen erreicht wird, ist Gegenstand von Studien. Die Radiotherapie des Harnblasenkarzinoms eignet sich aber für adaptive Strahlentherapie; erste vielversprechende Publikationen an kleinen Serien liegen vor.

- Linearbeschleunigerphotonen mindestens 6–10 MV, vorzugsweise 10–15 MV. Referenzpunkt: Isozentrum; Übliche Dosierungsrichtlinien nach ICRU.
- Typische Technik ist eine Bestrahlung über 4 Felder mit individueller Kollimation. Komplizierte Techniken (z. B. IMRT) sind kaum erprobt und wahrscheinlich nur selten nötig.
- Der Blasen-Boost wird meistens über eine individuell verkleinerte Box appliziert und umfasst entweder die gesamte Blase (Begründung: häufig Multifokalität) oder (falls klinisch eindeutig identifizierbar und reproduzierbar einstellbar) nur die Tumorregion in der Blase.

Dosierung und Fraktionierung

Die Dosis und Fraktionierung richten sich nach Behandlungsziel (kurativ – palliativ) und Resektionsradikalität (R0 bzw. Resttumor).

Konventionelle Fraktionierung ist Standard. Alternative Fraktionierungen sind strahlenbiologisch begründet und möglicherweise vorteilhaft (Maciejewski et al. 1991; Edsmyr et al. 1985), in Kombination mit Chemotherapie jedoch eher nachteilig (Zietman et al. 1998) und deshalb nicht zu empfehlen. Dosierungsempfehlungen (Tab. 26.8).

Simultane Chemotherapie

Die Indikation zur simultanen Chemotherapie ist bei kurativer Intention grundsätzlich gegeben.

Die einzige randomisierte Studie aus Kanada (RT mit oder ohne Cisplatin) zeigte einen signifikanten Vorteil hinsichtlich lokaler Kontrolle und einen Trend zu besseren Überlebensraten (Coppin et al. 1996). Ein Verzicht auf die Chemotherapie sollte begründet sein (z. B. hohes Alter).

Die Wahl des Cisplatinregimes scheint für die Effektivität eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Wir empfehlen das Erlanger Protokoll (Abb. 26.6).

26.2.6 Ergebnisse

Durch ein multimodales, auf Organerhalt ausgerichtetes Konzept werden Überlebensraten wie nach radikaler Zystektomie erreicht (Tab. 26.6, Tab. 26.7).

Dies ist der Fall, obwohl man eine eher ungünstigere Patientenselektion in den Radiotherapieserien unterstellen kann. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 45–50 % für alle Patienten und etwa 80 % für Patienten mit T2R0 und adjuvanter Radio-Chemo-Therapie nach TUR. Die Rate der Organerhaltung liegt bei etwa 75 % bei Langzeitüberlebenden.

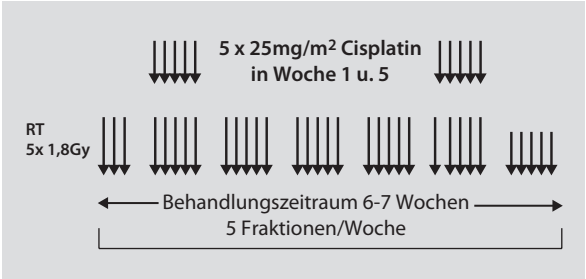


Abb. 26.6 Chemotherapieschema für simultane Radio-Chemo-Therapie

26.2.7 Nebenwirkungen und Spätfolgen

Akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen betreffen v. a. die Blase und den Enddarm.

Eine akute radiogene Zystitis kommt in der 2. Hälfte einer mehrwöchigen Bestrahlung oft vor und äußert sich v. a. in verstärktem Harndrang, verkürztem Miktionsintervall und häufiger Nykturie. Prädisponiert sind Patienten mit vorausgegangener intravesikaler Chemotherapie. Leichte Nebenwirkungen am Darm mit Diarrhö treten ebenfalls oft auf, eine symptomatische Behandlung ist meistens nicht erforderlich.

Schwere akute Nebenwirkungen (Grad 3–4) kommen bei etwa 5–10 % der Patienten vor und betreffen in gleichem Ausmaß Blase und Darm. Grad-4-Nebenwirkungen sind selten, in der Größenordnung von etwa 1 %.

Überwachung während der Radiotherapie bzw. Radio-Chemo-Therapie

Folgende Maßnahmen sind während der Radiotherapie angezeigt:

- Regelmäßige Anamnese und klinische Untersuchung, um lokale Komplikationen auszuschließen (v. a. Harnwegsinfekt, Hydronephrose). Monitoring hinsichtlich Nebenwirkungen an Blase und Darm. Blutbild und Kreatinin sollten regelmäßig kontrolliert werden. Spezielle apparative Untersuchungen und Laboruntersuchungen sind bei unkompliziertem Verlauf und unauffälligen prätherapeutischen Befunden nicht erforderlich.
- Bei inkomplett resezierten Tumoren oder initialer Hydronephrose: Kontrolle von Kreatinin, evtl. zusätzlich Sonographie der Nieren (wegen Stauung), um ggf. eine Entlastung der Nieren (Schiene, perkutane Nephrostomie) rechtzeitig einzuleiten.
- Bei simultaner Chemotherapie: mindestens 1-mal wöchentlich Blutbild und Kreatinin, ggf. häufigere Kontrolle bei pathologischen Werten. Andere Laborwerte in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil.

Tab. 26.10 Spätfolgen nach Radio-(Chemo-)Therapie; Daten der Universitätsklinik Erlangen, 415 Patienten, Zeitraum 1984 bis 1999.(Rödel et al. 2002)

	Patienten (n)	Häufigkeit (%)
Grad-2-Spätfolgen		
Vermehrter Harndrang	18/186	10
Intermittierende Dysurie	15/186	8
Diarrhö	20/415	5
Proktitis	8/415	2
Grad-3-Spätfolgen		
Reduzierte Blasenkapazität	5/186	3
(100–200 cm^3),		
Miktionsintervall < 2 h		
Grad-4-Spätfolgen		
Salvagezystektomie wegen	3/186	2
Schrumpfblase		
Operationspflichtige Darmstenose	6/415	1

Komplikationen an der Blase: Daten von 186 Patienten mit erhaltener Blase und Nachbeobachtung von mindestens 1 Jahr.

- Harnwegsinfekt, sofern nachgewiesen, konsequent behandeln (Antibiogramm). Eine Antibiotikaprophylaxe bei asymptomatischen Patienten während der Therapie (z. B. mit Cotrimoxaxol) ist nicht routinemäßig erforderlich (Antibiotikaprophylaxe nach TUR kann nach üblichem Intervall abgesetzt werden).
- Ggf. Spasmolytika und/oder Analgetika bei krampfartigen Blasenschmerzen.
- Dosis-Zeit-Beziehung scheint wichtig für Therapieerfolg. Kurzfristige Therapiepause kommt bei schweren akuten Nebenwirkungen in Frage. Im Regelfall lieber stationäre Therapiefortführung anstreben und ambulante Therapiepause vermeiden.

Chronische Strahlenfolgen

Nach eigenen Erfahrungen sind Spätfolgen bei der angewandten niedrigen Dosierung selten.

Im zurzeit am besten untersuchten Erlanger Kollektiv haben wir relevante Spätfolgen (Grad 3–4) bei 5 % der Patienten beobachtet (Tab. 26.10). Langzeitnebenwirkungen treten v. a. auf in Form von chronischen Zystitiden (5 %) und seltener Enteritiden (3 %). Das Risiko einer radiogenen Schrumpfblase ist gering, Zystektomien wegen Schrumpfblase wurden im Erlanger Kollektiv bei 3 % der Patienten mit erhaltener Blase durchgeführt. Etwa 75–80 % der Langzeitüberlebenden haben eine normale Blasenfunktion. Die gute Lebensqualität nach Radiotherapie ist in anderen Nachuntersuchungen von Patienten bestätigt.

26.2.8 Nachsorge

Eine regelmäßige urologische Nachsorge ist dringend indiziert und umfasst vierteljährliche zystoskopische Kontrollen für 2 Jahre, da im Gegensatz zum Rezidiv nach Radikaloperation eine kurative Chance bei Rezidiv in der erhaltenen Blase besteht.

Ab dem 3. Jahr sollten weitere Zystoskopien 2-mal jährlich erfolgen. Die Nachsorge sollte auch nach 5 Jahren noch in individuellen Abständen weitergeführt werden.

Zusätzliche radioonkologische Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Radioonkologen erfolgen zur Bewertung von Therapieverträglichkeit und evtl. Spätfolgen entsprechend den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission des Bundes.

26.2.9 Palliative Strahlentherapie

Eine palliative Strahlentherpie der Blase ist lokal sehr wirksam. Sie ist in folgenden Situationen eine gute symptomatische Therapie:

- **Fortgeschrittener Primärtumor und M0-Situation:** Eine lokale Bestrahlung ist grundsätzlich zu empfehlen, auch dann, wenn aufgrund des Alters oder des Allgemeinzustandes eine kurative Intention nicht mehr besteht. Bei fortgeschrittenem lokalem Tumor erleiden die Patienten im Regelfall innerhalb von kurzer Zeit relevante Symptome (Schmerzen, Hämaturie). Die lokale (kleinvolumige) Bestrahlung ist die wirksamste Palliativmaßnahme bei symptomatischem Primärtumor. Eine gute Palliation wird sehr häufig (> 70 %) erreicht, übliche Palliativdosen (etwa 30 Gy) sind ausreichend für eine mittelfristige lokale Kontrolle. Hypofraktionierung (Einzeldosis 3 Gy, schnellerer Effekt auf Makrohämaturie bei hohen Einzeldosen) und möglichst knappe, nur die Blase und den makroskopischen Tumor umfassende Felder werden empfohlen. Trotz der palliativen Situation ist eine aufwändige Planung zur Schonung gesunden Gewebes dringend zu empfehlen, insbesondere bei Hypofraktionierung.
- **Lokalrezidive oder Lymphknotenmetastasen** nach Operation: Diese Patienten entwickeln in der Regel innerhalb kurzer Zeit eine klinisch relevante Sympto-

matik (Schmerzen durch Beckenbodeninfiltration, Lymphödem) und sollten deshalb in palliativer Intention bestrahlt werden.

- **Symptomatischer Primär- oder Rezidivtumor** bei Vorliegen von Fernmetastasen: In diesen Fällen muss geprüft werden, ob man zunächst eine palliative Chemotherapie durchführt. Damit kann, neben einer Remission und Beschwerdebesserung der Fernmetastasen, oft auch eine Besserung des symptomatischen Blasentumors erreicht werden. Kommt eine Chemotherapie (z. B. wegen reduziertem Allgemeinzustand oder hohem Lebensalter) nicht in Frage oder steht die Symptomatik des Primärtumors im Vordergrund, ist die lokale Bestrahlung die unstrittig beste (weil wirksamste und nebenwirkungsärmste) Therapie.
- **Paraaortale Lymphknotenmetastasen.** Es handelt sich um eine fast immer inkurable Situation mit schlechter Prognose (mediane Überlebenszeit etwa 1 Jahr). Die Indikation zur Radiotherapie besteht bei gutem Allgemeinzustand grundsätzlich, bei reduziertem Allgemeinzustand oder hohem Lebensalter in der Regel nur bei (drohender) Symptomatik.
- Bei **anderen Metastasen** (Knochen, Hirn, Weichteile) erfolgt eine Radiotherapie entsprechend der üblichen Vorgehensweise.

26.2.10 Systemische Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie nach Zystektomie

Die Daten einzelner äußerst positiver Studien sind aus methodischen Gründen kritisch zu bewerten und wurden in anderen Studien nicht bestätigt. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse (Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration 2003) zeigt einen geringen Effekt auf das Überleben (Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um ca. 5 %-Punkte). Die Therapie sollte empfohlen werden bei nodalpositiven Patienten nach Zystektomie, wenn keine wesentlichen Risikofaktoren bezüglich einer Chemotherapie bestehen

Neoadjuvante Chemotherapie vor Zystektomie

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse (Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration 2003) zeigt einen geringen, aber signifikanten Effekt auf das Überleben, sodass diese Therapie durchaus empfohlen werden sollte, wenn keine wesentlichen Risikofaktoren bezüglich einer Chemotherapie bestehen. Der Effekt ist ähnlich groß wie der der adjuvanten Chemotherapie, aber die Datenlage ist wegen größerer Studien besser und der Effekt erreicht ein höheres Signifikanzniveau als der Efffekt der adjuvanten Chemotherapie.

Tab. 26.11 Typische und besonders häufig verwendete Chemotherapieregime bei Patienten mit metastasierten Urothelkarzinomen

Monotherapieregime	Cisplatin 80 mg/m² alle 4 Wochen Carboplatin 400 mg/m² alle 4 Wochen Gemcitabin 1000 mg/m² (30 min-Infusion) Tage 1, 8, 15, Wiederholung Tag 29 Paclitaxel 250 mg/m² (24 h-Infusion) alle 3 bis 4 Wochen oder 90 mg/m² (1 h-Infusion) wöchentlich	
Polychemotherapieregime	MVAC	MTX 30 mg/m²-Bolus Tage 1, 15, 22
		Vinblastin 3 mg/m²-Bolus Tage 2, 15, 22
		Doxorubicin 30 mg/m²-Bolus Tag 2
		Cisplatin 70 mg/m² über 1–2 h Tag 2
		Wiederholung ab Tag 29
	Cisplatin/Gemcitabin	Gemcitabin 1000 mg/m² (30 min-Infusion) Tage 1, 8, 15 Cisplatin 70 mg/m² (1 h-Infusion) Tag 2 Wiederholung Tag 29

Radiosensibilisierende Chemotherapie (simultane Radio-Chemo-Therapie)

Die radiosensibilisierende Chemotherapie (simultane Radio-Chemo-Therapie) ist eine klare kurative Indikation. Hierbei wird die Chemotherapie weniger unter dem Gesichtspunkt der Fernmetastasierung, sondern vorrangig mit dem Ziel der Verbesserung der lokalen Kontrolle eingesetzt.

Medikament der Wahl ist Cisplatin.

Palliative Indikationen

Die typischen Behandlungsschemata für die metastasierte Situation sind in Tab. 26.11 aufgelistet.

Medikament der Wahl ist Cisplatin. Aggressive Kombinationsregime (v. a. MVAC) sind der Monotherapie mit Cisplatin nicht sicher überlegen, gelten aber bisher trotzdem als Standard. Die sog. neuen Substanzen (Taxane, Gemcitabine) haben gegenüber cisplatinhaltigen Regimen gewisse Vorteile durch ein anderes Toxizitätsspektrum, sind aber hinsichtlich der Tumorwirkung identisch und können nicht unwidersprochen als neuer Standard angesehen werden. In einer dänischen prospektiv-randomisierten Studie wurde das herkömmliche MVAC-Regime mit einer Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin/Cisplatin bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Harnblasenkarzinomen verglichen. In beiden Behandlungsarmen war das Gesamtüberleben und das progres-

sionsfreie Überleben vergleichbar, die Verträglichkeit jedoch im Gemcitabin-Cisplatin-Arm besser, sodass in Zukunft vielleicht das MVAC-Regime in den Hintergrund tritt (von der Maase et al. 2005).

Literatur

Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration (2003) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 361:1927–1934

Bamberg M, Molls M, Sack H (2004) Radioonkologie. Zuckschwerdt, München

Beckendorf V, Bladou F, Farsi F et al. (2000) Standards, options and recommendations for radiotherapy of kidney cancer. Cancer Radiother 4(3):223–233

Birkenhake S, Martus P, Kuehn R et al. (1998) Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platinum derivates following transurethral resection of the bladder. Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. Strahlenther Onkol 174:121–127

Birkenhake S, Leykamm S, Martus P, Sauer R (1999) Concomitant radiochemotherapy with 5-FU and cisplatin for invasive bladder cancer. Acute toxicity and first results. Strahlenther Onkol 175:97–101

Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, Mulders PF (2003) Immunotherapy for renal cell carcinoma. Eur Urol 44(1):65–75

Coppin CM, Gospodarowisz MK, James K et al. (1996) Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 14:2901–2907

Dunst J, Sauer R, Schrott KM et al. (1994) Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:261–266

Dunst J, Weigel C, Heynemann H, Becker A (1999) Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. Strahlenther Onkol 175(Suppl 3):7–10

Dunst J, Rödel C, Zietman A et al. (2001) Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. Semin Surg Oncol 20:24–32

Finney R (1973) Radiotherapy in the treatment of hypernephroma: a clinical trial. Br J Urol 45:26–40

Fischer CG, Wächter W, Kraus S et al. (1998) Urologic tumors in the Federal Republic of Germany. Data on 56013 cases from hospital cancer registries. Cancer 82:775–783

Hakenberg OW, Wirth MP (2001) Die operative Therapie des Nierenzellkarzinoms. Onkologe 7:743–750

Harland SJ, Kynaston H, Grigor K et al. (2007) A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 178: 807–813

Hayter CR, Paszat LF, Groome PA et al. (2000) The management and outcome of bladder carcinoma in Ontario, 1982–1994. Cancer 89:142–151

Herr HW (1987) Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. J Urol 138:1162–1163

Igarashi T, Tobe T, Nakatsu H et al. (2001) The impact of a 4 cm cutoff point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. J Urol 165:1103–1106

Jacqmin D, van Poppel H, Kirkali Z et al. (2001) Renal cancer. Eur Urol 39/3 Curric Urol 6,8:1–9

Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P et al. (1999) Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. J Urol 162:1277–1281

Kachnic LA, Kaufmann DS, Heney NM, Althausen AF et al. (1997) Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol. Mar 15(3):1022–1029

Kao ED, Malkowicz SB, Whittington R et al. (1994) Locally advanced renal cell carcinoma: low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. Radiology 193:725–730

Kath R, Schlichter A, Höffken K (1999) Nierenzellkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg) Kompendium internistische Onkologie, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 1755–180

Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. (2009) Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology 74: 833–837

Kim HL, Steinberg GD (2000) The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. J Urol 164:627–632

Kotwal S, Choudhury A, Johnston C et al. (2008) Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. Int J radiat Oncol Biol Phys 70: 456–463

von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. (2005) Longterm survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 23(21):4602–4608

Mickisch GHJ (1999) Lymphknotenmetastasen beim Nierenzellcarcinom. Was bringen Operation und adjuvante Therapie? Urologe (A) 38:326–331

Mickisch GHJ (2000) Surgical approaches to organ-confined renal cell carcinoma. Onkologie 23:208–212

Moore MJ, O'Sullivan B, Tannock I (1988) How expert physicians would wish to be treated if they had genitourinary cancer. J Clin Oncol 6:1736–1745

Munro NP, Sundaram SK, Weston PM et al. (2010) A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77: 119–124

Ning S, Trisler K, Wessels BW et al. (1997) Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam therapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. Cancer 80:2519–2528

Plasswilm L, Kortmann RD, Hehr T et al. (2001) Therapieansätze beim Nierenzellkarzinom aus der Sicht der Strahlentherapie. Onkologe 7:759–766

Perdonà S, Autorino R, Damiano R et al. (2008) Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. Caner 112, 75–83

Pomer S, Schubert J, Schmitz-Dräger B et al. (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Nierenparenchymkarzinoms. Leitlinien der DGU. Urologe (A) 37:327–341

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 101: 297–301

Roedel C, Grabenbauer GG, Kuehn R et al. (2002) Combined modality treatment with selective organ-preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 20:3061–3071

Schoggl A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger S et al. (2000) Defining the role of stereotactic radiosurgery vs. microsurgery in the treatment of single brain metastases. Acta Neurochir 142:621–626

Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al. (1998) Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol 16:3576–3583

Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E ez al. (2002) Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology 60; 62–67

Srigley JR, Hutter RVP, Gelb AB et al. (1997) Current prognostic factor – renal cell carcinoma: Workgroup N 4 Union Internationale contre le cancer (UICC) and the American Joint Comittee of Cancer (AJCC). Cancer 80:994–996

van der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA et al. (2009) Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study. Radiother Oncol 93: 352–357

Vogelzang NJ, Stadler WM (1998) Kidney cancer. Lancet 352:1691–1696

Wannenmacher M (1980) Preoperative radiotherapy of hypernephroma. Radiologe 20(12):592–595

Weiss C, Engehausen DG, Krause FS et al (2007) Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 1072–108

Wunderlich H, Schubert J (2001) Das Nierenzellcarcinom. Epidemiologie und klinische Bedeutung. Onkologe 7:699–706

Wunderlich H, Schumann S, Janitzky V et al. (1999) Inzidenzzunahme beim Nierenzellkarzinom in Mitteleuropa. Urologe (A) 38:252–257

Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS et al. (1998) A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluoruracil and twice daily irradiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. J Urol 160:1673–1677

Prostatakarzinom

Th. Buhleier, D. Zierhut

27.1 Epidemiologie – 725

27.2 Ätiologie – 725

27.3 Karzinomformen – 726

27.4 Pathologie – 726

27.4.1 Einteilung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises »Prostatakarzinom« – 727

27.4.2 Einteilung des Gradings nach Gleason. – 727

27.5 Staging – 727

27.5.1 Digitale-rektale Untersuchung – 728

27.5.2 Labordiagnostik – 728

27.5.3 Transrektaler Ultraschall – 730

27.5.4 Prostatabiopsie – 730

27.5.5 Computertomographie und Magnetresonanztomographie des Beckens – 730

27.5.6 Skelettszintigraphie – 731

27.5.7 Pelvine Lymphadenektomie – 731

27.5.8 Zystoskopie und Rektoskopie – 731

27.5.9 Röntgenuntersuchung des Thorax – 732

27.6 Stadienadaptierte Behandlungsoptionen – 732

27.6.1 Das lokal begrenzte Prostatakarzinom (Stadium T1a-T2c N0 M0) – 732

27.6.2 Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (T3a–T4 N0 M0) – 734

27.6.3 Das lymphogen metastasierte Prostatakarzinom (Stadium T1–T4 N1 M0) – 735

27.6.4 Das fernmetastasierte Prostatakarzinom (Stadium T1–T4 N0–N1 M1) – 735

27.6.5 Progredienz der Erkrankung – 735

27.7 Perkutane Strahlentherapie: Technik, Effektivität und Toxizität – 736

27.8 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit inverser Bestrahlungsplanung – 738

27.9 Interstitielle Strahlentherapie im Afterloading-Verfahren mit ^{192}Iridium – 740

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_27, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

27.10 Interstitielle Strahlentherapie mit Permanentstrahlern (LDR-Brachytherapie) – 741

27.11 Strahlentherapie mit Protonen – 742

Literatur – 742

Überblick

In Deutschland erkranken zur Zeit jährlich 58.000 Männer an einem Prostatakarzinom. Es zählt mit einem Anteil von 25,4 % zu der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankung des Mannes (Robert Koch Institut 2003–2004). Nach Schätzungen wird diese Erkrankung bis zum Jahr 2050 auf etwa 75.000 Neuerkrankungen jährlich zunehmen (Beske et al. 2007). Neben den bösartigen Tumorerkrankungen von Lunge, Dick- und Enddarm stellt es die häufigste Todesursache im Bereich bösartiger Erkrankungen dar. So wie die steigende Prävalenz des Prostatakarzinoms wird die Zunahme der Krebserkrankungen allgemein eine alternde Gesellschaft in den nächsten Jahrzehnten vor große sozioökonomische Herausforderungen stellen (Beske et al. 2007).

Das Prostatakarzinom findet sich in der Regel in der dorsolateral gelegenen peripheren Zone der Prostata und kann bei Fortschreiten der Erkrankung in die Prostatakapsel, die Samenblasen und schließlich in die Nachbarorgane infiltrieren. Dieses Wachstumsverhalten ist von besonderer Bedeutung für die Diagnostik und mindestens ebenso wichtig für die Therapie des Prostatakarzinoms, dessen Heilungschancen auch durch die Entwicklung der modernen Strahlentherapie deutlich verbessert werden konnten.

27.1 Epidemiologie

Das Risiko, während des Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt in den USA nach der aktuellsten Untersuchung 1 : 6. Hier ist das Prostatakarzinom für 13 % aller Krebstodesfälle verantwortlich. Epidemiologische Daten zeigen eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms. In der Altersgruppe der 30- bis 35-Jährigen liegt die Inzidenz bei 1/100.000. Der Gipfel dieser Erkrankung liegt bei 1/1.733 in der Altersgruppe der 65- bis 66-Jährigen (Gemeinsames Krebsregister 2005). Zur Zeit versterben in Deutschland etwa 12.000 Männer an einem Prostatakarzinom (Bögermann et al. 2010). Verantwortlich für den rasanten Anstieg der Detektion des Prostatakarzinoms in der Vergangenheit waren vor allem die verbesserten Früherkennungsprogramme. Seit der Entdeckung des prostataspezifischen Antigens PSA, eines zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung des Prostatakarzinoms geeigneten Bluttests werden mehr Prostatakarzinomträger in frühen Erkrankungsstadien diagnostiziert. Trotzdem bleibt zum jetzigen Zeitpunkt festzuhalten, dass nicht eindeutig belegbar ist, dass die Durchführung eines PSA-gestützten Screenings und damit verbundene Risiken diagnostischer und therapeutischer Konsequenzen durch eine Lebensverlängerung aufgewogen werden (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom 2011).

Morbidität und Mortalität des klinisch manifesten Prostatakarzinoms weisen deutlich ethnische und geographische Unterschiede auf. Das höchste Risiko, am Prostatakarzinom zu sterben, besteht bei der schwarzen Bevölkerung der USA und bei Männern in Nordwesteuropa. Bei ihnen liegt eine Mortalitätsrate von 10–35 pro 100.000 vor, während im asiatischen Raum die Mortalitätsraten mit 1–5 pro 100.000 niedriger sind. Immigrationsstudien zeigen, dass sich die Inzidenzraten bei Einwanderern aus Niedrigrisikogebieten nach einer Latenzzeit von 25 Jahren den Inzidenzraten in Hochrisikogebieten annähern, ohne jedoch gleich hohe Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten zu erreichen.

27.2 Ätiologie

Es gibt Risikofaktoren, die für das Auftreten eines Prostatakarzinoms durch Studien hinreichend belegt sind. Andere Faktoren werden diskutiert, sind aber offensichtlich klinisch nicht relevant genug, um hier eine Empfehlung im Rahmen der im Jahr 2009 erschienen und im November 2011 aktualisierten S3-Leitline ableiten zu können.

Eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms gilt als gesichert. Ein genetischer Faktor mit familiärer Häufung des Prostatakarzinoms spielt als Teilfaktor in etwa 9–26 % der Fälle dieser Tumorentität eine Rolle (Bastacky et al. 1995). Das Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, liegt bei erstgradigen Verwandten bei 2,5–4,3 % (Zeegers et al. 2003; Johns u. Houlston 2003). Sind 2–3 Verwandte an einem Prostatakarzinom erkrankt, ist das Risiko, selbst am Prostatakarzinom zu erkranken, um den Faktor 5–11 erhöht (Johns u. Houlston 2003). Zunehmende genetische Übereinstimmung zu einem betroffenen Familienmitglied ist weiterhin ein Faktor der das Protatakrebsrisiko erhöht.

Durch viele Studien untermauert wird ein Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Faktoren von Bevölkerungsgruppen und der Tumorentstehung. In Europa kann ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten der südeuropäischen Länder beobachtet werden, begründet durch die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten (Herbert et al. 1998). Es findet sich eine deutliche Beziehung zwischen der Einnahme von fettreichem, tierischem, faserarmem Essen, z. T. auch rohen Fleisches, und dem Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Den in pflanzlicher Nahrung enthaltenen Phytoöstrogenen und Lycopenen wird ein protektiver Effekt zugeschrieben. Auf diese Weise wird u. a. die niedrigere Erkrankungsrate der Asiaten an einem Prostatakarzinom begründet.

Wie die Leilinie der Amerikanischen Krebsgesellschaft enthält die S3-Leitlinie Prostatakarzinom vier Hauptempfehlungen zur Pävention und Ernährung:

- gesundes Gewicht anstreben

- körperliche Aktivität
- gesunde Ernährung mit einem Schwerpunkt auf pflanzlicher Nahrung
- Reduktion von Alkoholkonsum

Die bisher vorliegenden Daten zur Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom sind nicht ausreichend, um hier eine Empfehlung ableiten zu können (Dennis et al. 2002).

27.3 Karzinomformen

Häufig findet man in der Literatur eine Einteilung entsprechend unterschiedlicher Auftretensformen des Prostatakarzinoms.

Während das latente Prostatakarzinom lediglich als Zufallsbefund bei der Autopsie gefunden wird, zeigt sich das inzidente Prostatakarzinom als histologischer Zufallsbefund bei einer klinisch nichtmalignomsuspekten Prostata in vivo. Das okkulte Prostatakarzinom zeigt sich als primär metastasiertes Karzinom, wobei ein eigentlicher Prostatatumor nicht nachgewiesen werden kann. Das klinisch manifeste Prostatakarzinom ist ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom mit klinischem Befund, der in der Regel bei der rektalen Palpation erhoben wird (T2–T4). Die Unterscheidung in die verschiedenen Auftretensformen ist allerdings mehr von akademischer denn von klinischer Bedeutung.

Das gewöhnliche Prostatakarzinom findet sich fast ausschließlich in der peripheren Zone der Prostata und dringt sekundär in das Zentrum vor. Gleichzeitig kann es zur Infiltration der Prostatakapsel kommen. Dieses Wachstumsverhalten ist von besonderer Bedeutung für die urologische Vorsorgeuntersuchung, bei der ein manifester Tumor häufig rektal digital getastet oder sonographisch dargestellt werden kann.

27.4 Pathologie

Die überwiegende Mehrzahl (95 %) aller Prostatakarzinome sind azinäre Adenokarzinome, die jedoch unterschiedliche Wachstumsmuster ausbilden können. Etwa die Hälfte der Adenokarzinome zeigt einen uniformen, die andere Hälfte einen pluriformen Aufbau. Gemeinsam ist den gewöhnlichen Adenokarzinomen, dass sie zum einen häufig die perineuralen Spalträume, das Gefäßnervenbündel oder die Lymphgefäße infiltrieren, zum anderen keine entzündliche Begleitreaktion im Stroma aufweisen.

Eine breite Palette an ungewöhnlichen und seltenen Tumoren der Prostata machen die restlichen 5 % der Prostatatumoren aus. Hierzu werden papillär-duktale Karzinome, urotheliale Karzinome, plattenepitheliale Karzinome, muzinöse Karzinome und adenoidzystische Basalzellkarzinome gerechnet). Hier ist insbesondere das seltene kleinzellige Prostatakarzinom zu erwähnen,

- das 1–2 % aller malignen Tumoren der Prostata ausmacht,
- bei dem die Tumormasse und der PSA-Wert im Serum nicht korrelieren,
- das refraktär gegenüber hormonablativer Therapie ist und
- das sich sehr aggressiv verhält.

Die Überlebensrate bei Diagnose des kleinzelligen Prostatakarzinoms wird mit unter einem Jahr angegeben.

Die Einteilung des Malignitätsgrades, histologisches Grading, beschreibt die Tumordifferenzierung als Ausdruck des Summationseffektes aller sich auf die Morphologie auswirkender genetischer Veränderungen im

Tab. 27.1 Histologische Subtypen des Prostatakarzinoms

1. Maligne und invasive epitheliale Tumoren der Prostata	
Gewöhnliche Karzinome	Glandulär, hoch differenziert
	Glandulär, wenig differenziert
	Kribriform
	Solide trabekulär
Ungewöhnliche Karzinome	Urothelkarzinome
	Plattenepithelkarzinome
	Muzinöses Karzinom
	Papillär-duktales Karzinom
	Adenoidzystisches Karzinom
	Basalzellkarzinom
	Endokrin differenzierte Karzinome
	Undifferenzierte (nichtklassifiizierbare) Prostatakarzinome
2. Maligne nichtepitheliale Tumoren der Prostata	
Rhabdomyosarkom	
Leiomyosarkom	
Andere Sarkome	
3. Maligne Mischtumoren der Prostata	
Karzinoide	
Karzinosarkome	
Nävuszellnävi	
Maligne Lymphome u. a.	
4. Metastasen anderer Karzinome	

Tab. 27.2 Grading des Prostatakarzinoms des pathologischurologischen Arbeitskreises »Prostatakarzinom«. (Müller et al. 1980; Helpap et al. 1985)

Histologisches Muster	Bewertungsziffern	Kernatypien
Hochdifferenziertes	0	Geringe
glanduläres Karzinom		Kernatypien
Wenig differenziertes	1	Mäßige
glanduläres Karzinom		Kernatypien
Kribriformes Karzinom	2	Starke
		Kernatypien
Solide-trabekuläres Karzinom	3	
Summe der Bewertungsziffern	Malignitätsgrad	
	Karzinome	
0–1	I a, b	
2–3	II a, b	
4–5	III a, b	

Tumorgewebe. Das Grading ist ein anerkannter prognostischer Faktor. Im Wesentlichen werden in Deutschland parallel 2 unterschiedliche Einteilungsschemata für das Grading verwendet (Tab. 27.1).

27.4.1 Einteilung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises »Prostatakarzinom«

Die Einteilung des pathologischurologischen Arbeitskreises »Prostatakarzinom« (Tab. 27.2) berücksichtigt für das Malignitätsgrading in einer Punkteskala sowohl die strukturellen Gesichtspunkte (drüsig, kribriforme bzw. solide Karzinomanteile) als auch zytologische Kriterien, z. B. geringe, mäßige und starke Kernaplasie, und gelangt nach einer getrennten Bestimmung beider Parameter zu entsprechenden Beurteilungsziffern. Diese Ziffern werden addiert und der Tumor wird dann nach Maßgabe dieses Summenwertes gemäß eines Schemas graduiert. Für therapeutische Maßnahmen und prognostische Aussagen hat sich diese Unterteilung bewährt. Dabei entspricht Grad Ia dem hochdifferenzierten glandulären Karzinom, während Grad Ib einem hochdifferenzierten glandulären Karzinom mit zytologisch bereits mäßiggradigem Kernatypiegrad entspricht. Grad IIa bezeichnet ein glanduläres Karzinom mit geringer Differenzierung aber nur mäßiggradiger Kernatypie. Grad IIb hingegen zeigt bereits schwere Kernatypien sowie eine hohe Nukleolenhäufigkeit. Der Malignitätsgrad IIIa ist gekennzeichnet durch ein überwiegend kribriformes oder solide trabekuläres Wachstumsmuster. Grad IIIb ist überwiegend undifferenziert. Beide Malignitätsgrade III besitzen schwere Kernatypien.

27.4.2 Einteilung des Gradings nach Gleason.

Die Einteilung des Gradings nach Gleason (Tab. 27.3) stützt sich ausschließlich auf das Wachstumsmuster des Drüsengewebes ohne Berücksichtigung der zytologischen Malignitätskriterien. Dabei werden 5 Wachstumsmuster unterschieden: Gleason Grad I, sehr gut differenziert, bis Gleason Grad 5, sehr niedrig differenziert. Da sich in einem Prostatakarzinom häufig mehr als ein Gleason-Muster nachweisen lässt, wird ein Score aus den Gleason-Graden gebildet, die den größten und den zweitgrößten Anteil am Karzinom ausmachen. Der niedrigste Gleason-Score für ein hochdifferenziertes Karzinom ist daher die Zahl 2 (1 plus 1). Der höchste Gleason-Score für die schnellwachsenden entdifferenzierten Karzinome beträgt 10 (5 plus 5). Mit steigendem Gleason-Score nimmt nicht nur die Wachstumsgeschwindigkeit, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für eine bereits erfolgte Kapselüberschreitung oder Metastasierung zu.

27.5 Staging

Von entscheidender Bedeutung für die Therapieentscheidung und Prognose ist die möglichst exakte Bestimmung der Ausbreitung des Prostatakarzinoms.

Zu beachten ist hierbei nicht nur das mögliche extrakapsuläre Wachstum mit und ohne Samenblasenbefall. Die lymphogene Metastasierung erfolgt primär zu den obturatorischen und intern iliakalen Lymphknoten, später zu extrapelvinen, retroperitonealen Lymphknotengruppen.

Prädilektionsstelle für hämatogene Fernmetastasierung ist das Skelettsystem. Der Häufigkeit nach werden die Lendenwirbelsäule, Oberschenkelknochen, Brustwirbelsäule und Rippen befallen. In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich hierbei um osteoplastische oder gemischtförmige Metastasen. Skelettmetastasen weisen 85 % der an einem Prostatakarzinom verstorbenen Patienten auf. Im Spätstadium ist eine Filialisierung in praktisch alle Organe möglich. Die Leber und die Lunge sind dann bevorzugt befallen.

Die Einteilung der Tumorausbreitung erfolgt heute weltweit nach dem von der UICC (“Union international contre le cancer”) veröffentlichten TNM-System (Tab. 27.4)

Tab. 27.3 Grading des Prostatakarzinoms nach Gleason. (Gleason 1966, 1992)

Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stromainvasion
1	Einzeln, rund	Mittel	Dicht gepackt	Scharf	Minimal
2	Einzeln, gerundet, variabler als in Muster 1	Mittel	Bis zu einem Drüsendurchmesser voneinander entfernt	Weniger scharf	Mild
3	Einzeln, unregelmäßig	Klein, mittel, groß	Mehr als einen Drüsendurchmesser voneinander entfernt	Schwer erkennbar	Mäßig
	oder				
	Papilläres oder kribriformes Epithel	Mittel oder groß	Rundliche Massen mit glattem scharfem Rand	Schwer erkennbar	Ausgedehnt
4	Verschmolzene glanduläre Massen oder »hypernephroid«	Klein	Verschmolzen	Unscharf infiltrierend	Stark
5	Einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen	Klein	Anaplastische Epithelmassen	Unscharf infiltrierend	Sehr stark
	oder				
	Wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose	Klein	Rundliche Massen und Stränge mit glatten scharfen Rändern	Schwer erkennbar	Ausgedehnt

Neben der obligaten Anamnese und einer allgemeinen körperlichen Untersuchung erfolgt im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durch den Urologen:

- die digitale-rektale Untersuchung,
- ein transrektaler Ultraschall (TRUS),
- die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens PSA.

Eine Prostatabiopsie sollte durchgeführt werden, wenn im Rahmen der Früherkennung mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Untersuchung,
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung,
- auffälliger PSA-Anstieg im Rahmen sich wiederholender Vorsorgeuntersuchungen.

27.5.1 Digitale-rektale Untersuchung

Bei der obligaten digitalen-rektalen Untersuchung kann die Größe, die Konsistenz und die Abgrenzbarkeit der Drüse beurteilt werden.

Ergibt der Palpationsbefund eine knotige, feste oder unregelmäßig konfigurierte Prostata sollte eine weitere Abklärung erfolgen. Bei der Differentialdiagnose eines pathologischen Befundes müssen neben dem Karzinom auch eine granulomatöse Prostatitis, eine Prostatazyste sowie Prostatasteine und -kavernen in Betracht gezogen werden.

Eine alleinige digitale-rektale Untersuchung der Prostata ohne PSA-Bestimmung ist als Früherkennungsuntersuchung für ein Prostatakarzinom nicht ausreichend.

27.5.2 Labordiagnostik

Das prostataspezifische Antigen PSA ist eine kallikreinähnliche Serinprotease, die ausschließlich von den epithelialen Zellen gebildet wird, die in unmittelbarer Nachbarschaft der Drüsen und Gänge der Prostata liegen. Immunoreaktives PSA kommt in verschiedenen molekularen Formen vor. Der größte Anteil des Serum-PSA ist an einen Proteaseinhibitor gebunden, der weitaus kleinere Anteil existiert als ungebundenes freies PSA. Zur Frühentdeckung des Prostatakarzinoms ist PSA der beste Einzeltest. Zahlreiche Studien haben das Serum-PSA in Früherkennungsprotokollen evaluiert. PSA ist sensitiver als die digi-

Tab. 27.4 TNM-Klassifikation der Adenokarzinome der Prostata (ICD-O C61; UICC 1998)

T: Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren sichtbar, Biopsie erfolgte nur aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes
T1 a	Tumoranteile in weniger als 5 % des resezierten Gewebes
T1 b	Tumoranteile in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1 c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2 a	Tumor in ≤ 50 % eines Lappens
T2 b	Tumor in > 50 % eines Lappens, aber nicht beide Lappen
T2 c	Tumor befällt beide Lappen
Wird Tumorgewebe durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden, ist aber nicht tastbar oder über bildgebende Verfahren zu erkennen, so ist er als T1 c zu klassifizieren	
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3 a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3 b	Tumorinfiltration der Samenblasen
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen (nicht Samenblasen) Blasenhals, Rektum, Levatormuskulatur, Beckenwand
N: Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M: Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1 a	Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
M1 b	Knochenmetastase(n)
M1 c	Andere Lokalisation(en)
Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden	

tale-rektale Untersuchung. PSA erhöht allerdings insbesondere in Kombination mit der digital-rektalen Untersuchung die Neuentdeckungsrate auf das etwa 4-Fache. Mit Hilfe des PSA kann das Karzinom im organbegrenzten Stadium durch eine Gewebeentnahme entdeckt werden. Zurzeit ist ein Schwellenwert von 4 ng/ml zur weiteren Abklärung in Form einer Biopsie akzeptiert und in der S3-Leitlinie festgeschrieben. Da bei Prostatakarzinomen der Anteil an freiem PSA im Serum vermindert ist, kann der Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA unter Verwendung des Assays der gleichen Firma die Spezifität des PSA erhöhen. So beträgt die Spezifität der PSA-Serumwertbestimmung bei einer Sensitivität von 90 % nur zwischen 20 % und 30 %, wohingegen die Spezifität unter Berücksichtigung des prozentualen Anteils des freien PSA zwischen 40 % und 50 % liegt. Der PSA-Test hat einen positiv-prädiktiven Wert von 17–20 %. Ungefähr bei jedem 5. Mann mit einem PSA-Wert > 4,0 ng/ml wird ein Karzinom in der Gewebebiopsie der Prostata gefunden.

Da das PSA ein organspezifischer und kein tumorspezifischer Marker ist, kann der Wert neben einem Karzinom auch durch folgende Faktoren beeinflusst werden:

- benigne Prostatahyperplasie,
- akute und chronische Prostatitiden,
- Harnverhalt,
- bei Trägern von Dauerkathetern oder
- nach Manipulationen in der prostatischen Harnröhre.

Tipp

Zur Vermeidung falsch-positiver PSA-Werte sollte die Blutentnahme immer vor der Untersuchung erfolgen, da Palpation, Massage oder Biopsie der Prostata erhöhte PSA-Werte zur Folge haben.

Anmerkung

Durch die Einführung der PSA-Tests wurden zunehmend mehr Prostatakarzinome im Frühstadium entdeckt. Die anfängliche Euphorie der PSA-basierten Früherkennung ist mittlerweile gewichen und wird zunehmend kritisch diskutiert. Aus Obduktionsergebnissen ist bekannt, dass 80 % der 70-jährigen ein latentes Prostatakarzinom aufweisen (Brawer u. Chetner 1997). Die Prävalenz eines Prostatakarzinoms ist etwa um den Faktor 10 höher als die Mortalität. Diese Daten zeigen, dass durch eine Früherkennungsuntersuchung auch Karzinome entdeckt werden, die zum Zeitpunkt der Diagnose offensichtlich nicht lebensbedrohlich sind. Da Prostatakarzinome meist nur langsam wachsen profitieren entsprechend der S3-Leitlinie nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10–15 Jahren von einer kurativen Therapie. Die zukünftigen Bemühungen sollten daher weniger in der Suche nach einem Prostatakarzinom liegen, als mehr in der Identifikation von Männern mit einem therapiebedürftigen Prostatakarzinom.

27.5.3 Transrektaler Ultraschall

Die TRUS-Verfahren (transrektaler Ultraschall, TRUS) mit hohem Auflösungsvermögen, hoher Frequenz (5–7 MHz) und biplanaren Sonden sind die Voraussetzung für die Diagnose, Volumetrie und Verlaufsüberwachung.

Etwa 60 % der Karzinome erscheinen im Ultraschall als die genannten hypoechogen Areale, 25 % sind isoechogen und 15 % hyperechogen. Aufgrund der zu geringen Spezifität ist der TRUS deshalb nicht als alleiniges Untersuchungsverfahren geeignet und sollte vor allem als ergänzende bildgebende Untersuchung durchgeführt werden.

Besondere Bedeutung hat der TRUS neben der Beurteilung der Ausbreitung des Prostatakarzinoms in der Sicherung der Diagnose durch die Biopsie, die in Form einer ultraschallgesteuerten systematischen Mehrfachbiopsie (z. B. Sextantenbiopsie) durchgeführt wird.

27.5.4 Prostatabiopsie

Um ein Prostatakarzinom diagnostizieren zu können, ist eine histologische Untersuchung des Prostatagewebes unabdingbar. Die Prostatabiopsie ist bei jedem Verdacht auf ein Prostatakarzinom indiziert. Die als Stanzbiopsie durchgeführte Gewebeentnahme sollte unter transrektalsonographischer Kontrolle standardisiert erfolgen. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden. Bei der Stanzbopsie werden in der Regel 10–12 Gewebezylinder entnommen. Die Mehrfachbiopsie erlaubt somit eine Abschätzung des lokalen Tumorstadiums. Darüber hinaus lässt sich der Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms anhand der Biopsate bestimmen. Dieser Malignitätsgrad stimmt jedoch aufgrund der Heterogenität des Prostatakarzinoms und des damit verbundenen nicht immer repräsentativen Biopsatergebnisses nur in 60–70 % der Fälle mit dem endgültigen pathohistologischen Malignitätsgrad des Operationspräparates überein. Bei fehlendem Karzinomnachweis sollte innerhalb von 6 Monaten eine Rebiopsie erfolgen bei folgenden Befundkonstellationen:

- ausgedehnte High-Grade PIN (mindestens 4 Gewebeproben)
- Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)
- suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf

Anmerkung

Die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie) kann anhand der bereits dargestellten Untersuchungen (Biopsiebefunde, digitale-rektale-Untersuchung und transrektaler Ultraschall) erfolgen. Eine MRT-Untersuchung kann einen transrektalen Ultraschall ersetzen. Eine weitere Diagnostik ist zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie nicht notwendig. Fakultative Untersuchungen im Sinne einer erweiterten Diagnostik sind die Computertomographie, MRT, Skelettszintigraphie, Zystoskopie, Rektoskopie und pelvine Lymphadenektomie. Die Notwendigkeit dieser erweiterten Diagnostik richtet sich nach der Anamnese, dem PSA-Wert und der klinischen T-Kategorie.

27.5.5 Computertomographie und Magnetresonanztomographie des Beckens

Beurteilung der lokalen Ausdehnung des Prostatakarzinoms

Die Wertigkeit der Computertomographie in der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist umstritten. Im Gegensatz zum transrektalen Ultraschall gelingt mit

dieser Untersuchungsmethode keine Differenzierung der intraprostatischen Strukturen.

Auch durch eine intravenöse Kontrastmittelgabe ist keine bessere Unterscheidungsmöglichkeit gegeben. Organüberschreitendes Wachstum ist nur bei ausgeprägter Tumorlast nachweisbar. Ein verstrichener Samenblasenwinkel kann auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hinweisen.

Die Magnetresonanztomographie ist dem transrektalen Ultraschall bezüglich der Festlegung der lokalen Tumorausdehnung minimal überlegen und stellt derzeit zum Tumornachweis das beste bildgebende Verfahren dar unter der Einhaltung folgendes Standards: mindestens 1,5 Tesla und Einsatz einer Endorektalspule. Eine Kapselinfiltration kann in der Magnetresonanztomographie mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität von 69 % erkannt werden. Die Sensitivität und Spezifität für eine Samenblaseninfiltration liegt bei 90 %. In kleineren Studien wird für die MRT-Bildgebung nach erfolgloser Biopsie ein negativ prädiktiver Wert von 83–100 % angegeben. Das heißt, dass eine negative MRT-Untersuchung nach mehrfach negativer Biopsie dem Patienten eine erneute Biopsie ersparen kann (Amsellem-Ouazan et al. 2005; Brawer u. Chetner 1997).

Cave

Generell ist zu beachten, dass eine Magnetresonanztomographie erst 6 Wochen nach einer Biopsie erfolgen darf, da es durch biopsiebedingte Einblutungen zu Artefakten kommen kann.

Lymphknotenstaging

Weder in der Computertomographie noch in der Magnetresonanztomographie lassen sich vom Prostatakarzinom befallene Lymphknoten von nichtbefallenen Lymphknoten unterscheiden.

Ein unspezifischer Hinweis auf eine mögliche Metastasierung lässt sich lediglich über die Detektion vergrößerter Lymphknoten erfassen. Lymphknoten ab einem Durchmesser von > 1,5 cm gelten als metastasensuspekt, insbesondere wenn sie in gehäufter Anzahl zu finden sind.

27.5.6 Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist bisher das Standardverfahren, um Knochenmetastasen zu erkennen. Sie ist eine nichtmetastasenspezifische, aber sehr sensitive Methode, die Knochenumbauprozesse jeder Art detektiert.

Die Sensitivität der Skelettszintigraphie ist im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme deutlich besser. So können Knochenmetastasen szintigraphisch schon Monate vor ihrer röntgenologischen Darstellbarkeit erfasst werden. Bei der Skelettszintigraphie werden ^{99m}Tc-markierte Diphosphonate intravenös appliziert. Nach einer Zeitspanne von etwa 2–3 h lagert sich die sehr knochenaffine Substanz ossär ein. Hohe Mehranreicherungen dieser Substanz können mit der γ-Kamera detektiert werden. Die Wahrscheinlichkeit, im Skelettszintigramm Metastasen zu entdecken, steigt mit der Höhe des PSA-Wertes. Bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml beträgt die Prävalenz von Knochenmetastasen nur 2,3 %. Daher ist bei dieser Patientengruppe eine Skelettszintigraphie nicht zwingend indiziert (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom 2011).

Eine Skelettszintigraphie sollte durchgeführt werden:

- bei einem PSA-Wert > 20 ng/ml
- bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor (Stadium T3/4)
- Gleason score > 7
- Knochenschmerzen oder ein unklarer Anstieg bzw. Erhöhung der alkalischen Phosphatase

27.5.7 Pelvine Lymphadenektomie

Die pelvine Staging-Lymphadenektomie ist derzeit das einzige Untersuchungsverfahren, mit dem der regionäre Lymphknotenstatus beim Prostatakarzinom sicher beurteilt werden kann. Die pelvine Lymphadenektomie erfolgt innerhalb der Resektionsgrenzen

- A. iliaca externa nach ventral,
- Bifurkation von A. iliaca externa und interna nach kranial,
- Beckenwand nach lateral,
- N. obturatorius nach dorsal und
- Os pubis nach kaudal.

Sowohl die offene, als auch die laparoskopische Lymphadenektomie sind in ihrer diagnostischen Sicherheit als gleichwertig anzusehen (Herrell et al. 1997). Bei Patienten mit einem PSA < 7 ng/ml, einem Gleason-Score < 7 und fehlendem Hinweis auf eine Samenblaseninfiltration beim transrektalen Ultraschall kann in der Regel auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden, da das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung bei diesen Patienten unter 2 % liegt.

27.5.8 Zystoskopie und Rektoskopie

Mit diesen beiden endoskopischen Methoden kann ein makroskopischer Tumoreinbruch in die Harnblase oder in das Rektum erkannt werden.

27.5.9 Röntgenuntersuchung des Thorax

Die Röntgenuntersuchung des Thorax ist eine lediglich orientierende, aber ausreichende Methode zum Ausschluss von Lungenmetastasen bei einem nichtsymptomatischen Patienten.

27.6 Stadienadaptierte Behandlungsoptionen

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach der Stadieneinteilung. Diese sollte ent-sprechend der UICC-Klassifikation erfolgen (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom 2011).

- Als lokal begrenztes Prostatakarzinom werden die Stadien T1-2, N0, M0 zusammengefasst.
- Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom beschreibt die Stadien T3-4, N0, M0.
- Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Karzinom bezeichnet die Stadien N1-3 und/oder M1.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom (T1-2, N0, M0) wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt (A14):

- Niedriges Risiko: PSA≤ 10 ng/ml und Gleason score ≤ 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.
- Intermediäres Risiko: PSA > 10 ng/ml bis 20 ng/ml und/oderGleason score 7 und/oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml und/oder Gleason score ≥ 8 und/oder cT-Kategorie 2c

Nichtmetastasiertes Prostatakarzinom

- **Lokal begrenzt (Stadium T1–2, N0, M0)**
  - **Niedriges Risiko: PSA≤ 10 ng/ml/ und Gleason score ≤ 6**
  - **Intermediäres Risiko: PSA > 10 ng/ml bis 20 ng/ml und/oder Gleason score 7**
  - **Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml und/oder Gleason score ≥ 8**
- **Lokal fortgeschritten (Stadium T3a-T4, N0, M0)**

Metastastasiertes Prostatakarzinom (jedes T, N1 und/oder M1)

Je höher das Grading des Tumors, umso wahrscheinlicher ist das Risiko einer frühzeitigen Metastasierung. Insbesondere Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score von 7 oder höher zeigen häufig ein schnelles Tumorwachstum. Auch Patienten mit höheren PSA-Werten sollten aufgrund der höheren Tumorlast bei aggressivem Tumorgeschehen zügig einer Behandlung zugeführt werden.

27.6.1 Das lokal begrenzte Prostatakarzinom (Stadium T1a-T2c N0 M0)

Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom setzt sich in diesem Stadium mit folgenden Therapieoptionen auseinander:

- Active Surveillance bzw. Watchful Waiting
- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Radiotherapie
- LDR-Brachytherapie
- HDR-Brachytherapie
- Hyperthermie
- HIFU
- Kryotherapie

Active Surveillance und Watchful Waiting

Wie bereits beschrieben geht man heute davon aus, dass ein Teil der Prostatakarzinome im frühen Stadium nie symptomatisch wird. Darum sollte der Patient auch über defensive Therapiestrategien informiert werden.

Die Active Surveillance (Aktive Überwachung) ist eine Therapieoption für Patienten, die grundsätzlich für eine kurative Therapie geeignet sind. Mit regelmäßigen PSA- und Tastuntersuchungen sowie Biopsien kann der Tumor überwacht werden. Sollte sich im Rahmen regelmäßiger Kontrollen (PSA-Wert, Biopsie) eine Tumorprogredienz zeigen, wird dem Patienten eine Therapie entsprechend der S3-Leitlinie unter kurativem Aspekt empfohlen. Solange keine Tumorprogredienz besteht, ist eine Behandlung nicht notwendig, dem Patienten bleiben die Nebenwirkungen erspart. Wichig ist hier eine hohe Compliance des Patienten, da alle 3 Monate eine digital-rektale Untersuchung und eine PSA-Kontrolle erfolgen sollte. Kontrollbiopsien sollen nach 12-18 Monate vorgenommen werden.

Voraussetzungen für die Durchführung einer Active Surveillance

- **PSA-Wert ≤ 10 ng/ml**
- **Gleason score ≤ 6**
- **Klinisches Stadium cT1c – cT2a**
- **Tumor in ≤ 2 Stanzen**
- **Tumorbefall je Stanze ≤ 50 %**

Indiaktion zum Therapiebeginn unter Active Surveillance

- **PSA-Verdopplungszeit auf < 3 Jahre**
- **Gleason score Anstieg auf > 6**

Anmerkung

Der Patient für die Active Surveillance ist grundsätzlich für die kurative Therapie geeignet. Eine kurative Therapie wird aber erst eingeleitet, wenn es zur Tumorprogredienz kommt.

Das Watchful Waiting (Abwartendes Beobachten) sollte bei Patienten erörtert werden, deren Lebenserwartung

≤ 10 Jahre beträgt. Der Tumor selbst wird nicht therapiert. Erst bei einer beginnenden Symptomatik erfolgt eine palliative Therapie. Man geht davon aus, dass die mediane Zeit von der Diagnose bis zum Tod etwa 10–14 Jahre beträgt. Bei älteren, bzw. multimorbiden Männern ist somit der Nutzen einer Therapie sehr klein im Vergleich zu den zu erwartenden Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen (Kuban et al. 2008).

Anmerkung

Der Patient für ein Watchful Waiting sollte aufgrund der Komorbidität eine Lebenserwartung ≤ 10 Jahren haben. Erst bei einsetzender Tumorprogredienz wird eine palliative Behandlung eingeleitet.

Radikale Prostatektomie

Zur Durchführung der Radikalen Prostatektomie als eine der primären Therapieoptionen kommen folgende Operationsverfahren in Betracht:

- retropubisch
- perineal
- laparoskopisch
- Roboter-assistiert

Hierbei können teilweise die für die Erektion wichtigen, beidseitig laterokaudal der Prostata verlaufenden neurovaskulären Bündel entweder einseitig, oder bei sehr kleinen Tumoren beidseitig, geschont werden. Generell gilt jedoch, dass ein potenzerhaltendes operatives Vorgehen nicht zu Lasten der Radikalität erfolgen darf. Es konnte gezeigt werden, dass die beidseitige Schonung des neurovaskulären Bündels mit höheren Lokalrezidivraten einhergeht. Zu den Nebenwirkungen der Operation zählt die erektile Dysfunktion mit einer Auftretenshäufigkeit von 30–80 % der operierten Patienten.

Harninkontinenz, die in milder Form als Stressinkontinenz bei etwa 30 % der Patienten auftritt, kann bei ungefähr 4 % der Patienten jedoch komplett manifestiert sein. Anastomosenstrikturen können bei 6 % der Patienten, Rektumverletzungen bei 3 % der Patienten auftreten. Die Relaparotomierate beträgt etwa 5 %, die Thromboembolierate 2–4 %. Die radikale Prostatektomie weist eine perioperative Mortalität von etwa 1 % auf.

Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie gehört zu den primären Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Sie ist eine bezüglich der Tumorkontrolle gleichwertige, heute international anerkannte Alternative zur radikalen Operation. Die perkutane Strahlentherapie soll auf der Basis der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erfolgen. Patienten mit einem Tumor des niedrigen Risikoprofils sollen mit einer Dosis von 74–80 Gy nach ICRU 50 bestrahlt werden (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom 2011). Eine intensivierte Therapie in Form einer Dosiserhöhung der perkutanen Strahlentherapie und/oder zusätzliche hormonablative Therapie sollte bei Tumoren des mittleren Risikoprofils durchgeführt werden. Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) adjuvante hormonablative Therapie für mindestens 2, besser 3 Jahre erhalten (Bolla et al.2002; Pilepich et al. 2005). Angaben zu den Ergebnissen und der Toxizität der heute durchgeführten modernen dreidimensional geplanten Strahlentherapie finden sich im Unterkapitel zur perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

LDR-Brachytherapie

Die interstitielle LDR-Brachytherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. Die Seeds-Positionierung erfolgt üblicherweise unter intraoperativer Planung (computergestützte Dosisberechnung). Die Ablage erfolgt über eine transrektale Ultraschallkontrolle oder eine kombinierte radiologisch/sonographische Darstellung. Die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds beträgt 145 Gy, bei Verwendung von Palladium Seeds 125 Gy. Weitere Angaben zur LDR-Brachytherapie finden sich im entsprechenden Unterkapitel.

HDR-Brachytherapie

Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten und des Lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Hier werden temporär lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloadingtechnik in die Prostata eingebracht. Die Therapie erfolgt vorwiegend in Regionalanästhesie. Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. Weitere Angaben zur HDR-Brachytherapie finden sich im entsprechenden Unterkapitel.

HIFU/Kryotherapie

Im Rahmen einer HIFU-Behandlung (High Intensyty Focussed Ultrasound) wird Ultraschall von einem rektal eingebrachten Schallkopf so abgestrahlt, dass er sich im Brennpunkt (Prostata) bündelt und dort zur Hitzewirkung mit Zellzerstörung führt. Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen. Für die HIFU-Therapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms liegen keine Studiendaten vor. Daher ist ein routinemäßiger Einsatz der HIFU für diese Indikation nicht gerechtfertigt.

Unter Kryotherapie versteht man einen Eingriff zur Zerstörung von Gewebe mittels starker Kälteentwicklung. Die Kryotherapie ist aufgrund der fehlenden Studiendaten keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom 2011).

27.6.2 Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (T3a–T4 N0 M0)

Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Der Patient sollte aber vor Therapie über die erhöhte Rate für positive Resektionsränder von 37,5–56 % (Van Poppel et al. 2006; Loeb et al. 2007) und für ein mögliches Krankheitsrezidiv aufgeklärt werden. Sollte sich bei einem in diesem Stadium operierten Patienten eine R1- oder R2-Situation ergeben, so ist eine postoperative Strahlentherapie indiziert.

Die Empfehlung für die adjuvante Strahlentherapie in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Schnittrandbefundes (Wiegel 2010):
Die adjuvante Strahlentherapie kann angeboten werden:
- **pT2-Tumore mit positivem Schnittrand**

Die adjuvante Strahlentherapie soll angeboten werden:
- **pT3, pN0-Tumore mit positivem Schnittrand**
- **pT3-Tumore und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z.B. Samenblaseninfiltration**

Perkutane Radiotherapie

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor werden mit einer Dosis von mindestens 74–80 Gy (nach ICRU 50) bestrahlt. Die Patienten sollen in Kombination zur Strahlentherapie eine Hormontherapie erhalten (2–3 Monate neoadjuvant, 2–3 Jahre adjuvant). Anhand der derzeitigen Studienlage ergibt sich für die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in diesem Stadium keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, der biochemischen Kontrolle und des krankheitsspezifischen Überlebens.

Auch bei manifestem, histologisch gesichertem postoperativem Rezidiv ist eine kleinvolumige Strahlentherapie der Prostataloge indiziert. Bei einem biochemischen Rezidiv (2-maliger Anstieg des PSA auf > 0,2 ng/ml nach radikaler Prostatektomie) sollte eine perkutane Radiotherapie der Prostataloge mit 66 Gy erfolgen. Die Bestrahlung sollte bei Nachweis eines biochemischen Rezidivs frühzeitig erfolgen, möglichst noch vor einem Anstieg des PSA-Wertes auf > 0,5 ng/ml (Stephenson et al. 2007).

Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinoms

Heute stehen neben der chirurgischen Kastration die medikamentös-hormonelle Therapie mit verschiedenen Wirkstoffgruppen und Angriffspunkten zur Verfügung.

Chirurgische Kastration

Nach einer bilateralen subkapsulären Orchiektomie fällt der Testosteron-Serumspiegel auf das sogenannte Kastrationsniveau ab (< 20 µg/ml). Diese Kastrationsspiegel werden nach ca. 3–12 Stunden erreicht. Der Vorteil der chirurgischen Kastration liegen in der sicheren, schnellen und kostengünstigen Androgendeprivation. Die Nachteile dieser Methode liegen in der psychisch belastenden, irreversiblen Methode.

LHRH-Analoga

Die kontinuierliche Applikation von LHRH-Analoga führt zur Downregulation der hypophysären LH/FSH Rezeptoren. Das Kastrationsniveau wird nach durchschnittlich 21–28 Tagen erreicht. LHRH-Analoga können initial in den ersten 3–5 Tagen nach Erstgabe zu einer Stimulation der testikulären Hormonproduktion führen, dem sog. «Flare-up-Phänomen«. Vor allem im metastasierten Stadium kann es zur Zunahme von Knochenschmerzen kommen. Durch eine 7-tägige Vor- und 3-tägige Nachbehandlung mit einem Antiandrogen (s. unten) kann dieser Effekt vermieden werden.

Antiandrogene

Antiandrogene blockieren den Androgenrezeptor und inhibieren so die Wirkung von peripheren Androgenen. Entsprechend der chemischen Struktur werden sie in steroidale und nicht steroidale Antiandrogene unterschieden. Die steroidalen Antiandrogene wirken am peripheren Androgenrezeptor und hemmen zusätzlich die Gonadotropinsekretion. Hierdurch wird der Serum-Testosteronspiegel gesenkt. Die nichtsteroidalen Antiandrogene wirken ausschließlich auf den Androgenrezeptor, haben aber keinen direkten gonadotropen Effekt. Als Nebenwirkung einer Antiandrogen-Therapie werden Übelkeit, Erbrechen, Gynäkomastie, Libido- und Potenzverlust sowie Leberfunktionsstörung beschrieben.

LHRH-Antagonisten

LHRH-Antagonisten blockieren kompetitiv die hypophysären LHRH-Rezeptoren. Sie senken daraus folgend

den Testosteronspiegel ohne das Flare-up-Phänomen. Die Substanzklasse der LHRH-Antagonisten gehört zu den neueren Therapeutika. Abarelix ist seit Februar 2008 für die Hormontherapie des PCA in Deutschland zugelassen. Um den Stellenwert der LHRH-Antagonisten zu überprüfen sind weitere Studien erforderlich.

27.6.3 Das lymphogen metastasierte Prostatakarzinom (Stadium T1–T4 N1 M0)

Als lokale Behandlungsoptionen stehen für Patienten mit einer gesicherten Lymphknotenmetastase die operative Therapie oder die Strahlentherapie zur Verfügung. Zusätzlich steht hier als systemische Behandlung die Hormontherapie zur Verfügung. Die Hormontherapie sollte über 2–3 Jahre durchgeführt werden. Nur selten werden nach der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen Langzeitüberlebende gefunden. Auf der anderen Seite kann gerade aus präventiv-palliativer Indikation eine lokoregionäre Strahlentherapie sinnvoll sein. Sowohl die operative Sanierung, als auch die lokoregionäre Radiatio können die Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben verlängern. Der Nachweis einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit steht noch aus. Weiterhin nicht eindeutig geklärt ist der Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom. Hier sind weitere prospektive kontrollierte Studien notwendig.

27.6.4 Das fernmetastasierte Prostatakarzinom (Stadium T1–T4 N0–N1 M1)

Bei Fernmetastasen steht die palliative Therapie im Vordergrund. Bei über 80 % der Patienten mit einem metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor. Kurative Therapieansätze sind in aller Regel nicht erfolgversprechend und stehen häufig im Widerspruch zu den Therapiemaximen der Aufrechterhaltung einer möglichst guten Lebensqualität des Patienten. Haupttherapieform in diesem Stadium ist die Androgendeprivation. Diese sollte jeder symptomatische Patient erhalten, da eine sofortige Hormontherapie mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden ist (Will et al. 2001). Dem asymptomatischen Patienten kann eine Androgendeprivation angeboten werden. Hier ist aber zu bedenken, dass eine Androgendeprivation mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen behaftet ist und beim asymptomatischen Patienten starken Einfluss auf die Lebensqualität nehmen kann, die Verlängerung des Gesamtüberlebens jedoch nicht gesichert ist (Interdisziplinäre Leitlinien der Qualität S3 2009).

Die Strahlentherapie wird bei diesen Patienten gezielt symptomorientiert eingesetzt. Die Bestrahlung der Paraaortalregion bei Lymphknotenbefall kann z. B. indiziert sein bei unterer Einflussstauung oder bei beginnenden Nierenfunktionsstörungen aufgrund mechanischer Obstruktion der Harnleiter. Dosen bis zu 45 Gy bei konventioneller Fraktionierung können zu einer Rückbildung dieser Symptome beitragen.

Bei Harnabflussstörung durch den Prostatatumor kann die palliative transurethrale Resektion der Prostata zur Beseitigung der mechanischen Harnabflussstörung zu einer Linderung der Symptomatik führen. Bei Inoperabilität kann die palliative Radiatio der Prostata erwogen werden, wobei in der Regel die Symptomatik initial durch einen suprapubischen Harnblasenkatheter behoben werden muss.

Hauptindikation der Strahlentherapie ist bei Prostatakarzinompatienten im M1-Stadium das Vorliegen symptomatischer Knochenmetastasen. Knochenmetastasen führen vorwiegend zu Schmerzen, Hyperkalziämie, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression. Die palliative Strahlentherapie ist hierbei gut geeignet, die Schmerzsymptomatik zu lindern. Darüber hinaus kann sie zur Stabilisierung des tumortragenden Knochens eingesetzt werden. Wenngleich die Skelettmetastasierung beim Prostatakarzinom in der Regel osteoplastisch oder gemischtförmig ist, so ist dennoch die Stabilität des Knochens eingeschränkt, insbesondere wenn bei Röhrenknochen die Kortikalis langstreckig destruiert oder bei Wirbelkörpern die Hinterkante oder die Wirbelbögen massiv befallen sind. Parallel zur Strahlentherapie wird bei diesen Patienten die Bisphosphonattherapie empfohlen. Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen sollte entsprechend der S3-Leitlinie als Bisphosphonat Zoledronsäure angeboten werden. Zoledronsäure zeigte in Kombination mit Vitamin D und Kalzium eine signifikante Senkung der pathologischen Frakturen im Vergleich zu einer Placebogruppe (Interdisziplinäre Leitlinien der Qualität S3 2009).

27.6.5 Progredienz der Erkrankung

Der asymptomatische Patient

Eine Chemotherapie kann bei einem asymptomatischen Patienten mit Androgendeprivation unter Fortschreiten der Erkrankung angeboten werden bei:

- raschem PSA-Anstieg (PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate)

- Progression in der Bildgebung
- PSA-Anstieg und Therapiewunsch

Der Patient sollte informiert werden über den palliativen Charakter und die Nebenwirkungen der Therapie.

Derzeitiger Standard der zytostatischen Therapie ist Docetaxel in Kombination mit Prednisolon. Wird von dem Patienten im symptomatisch-progredientem Stadium eine zytostatische Therapie abgelehnt, kann eine Therapie mit Steroiden angeboten werden.

Die Indikation zur Chemotherapie beim Prostatakarzinom muss vor allem im asymptomatischen Stadium kritisch gesehen werden. Häufig wird die mäßige Wirksamkeit von einem breit gefächerten Nebenwirkungsprofil überlagert, die der intendierten Verbesserung der Lebensqualität des Patienten in der palliativen Situation im Wege steht.

Der symptomatische Patient

Für Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Hormontherapie werden entsprechend der Leitlinie Prostatakarzinom folgende Therapieoptionen, je nach Manifestation angeboten:

- Chemotherapie,
- Hormonablative Therapie,
- Gabe von steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison),
- Gabe von Bisphosphonaten / Anti-RANKL-Antikörper,
- Lokale perkutane Strahlentherapie,
- Radionuklidtherapie,
- Symptombezogene Supportivtherapie.

Als Erstlinientherapie soll bei gutem Allgemeinzustand die zytostatische Therapie mit Docetaxel angeboten werden. Wird von dem Patienten im symptomatisch-progredientem Stadium eine zytostatische Therapie abgelehnt, kann eine Therapie mit Steroiden angeboten werden.

In der Behandlung des Patienten mit progredienter Erkrankung haben in den letzten Jahren weitere Medikamente eine Zulassung erhalten. Beispielhaft ist hier Abirateronacetat genannt, ein steroidaler Androgenbiosynthese-Inhibitor, der gezielt die Androgenproduktion aller drei androgenproduzierenden Gewebe (Tumor, Hoden, Nebennieren) hemmt. Darüber hinaus kann Enzaltuamid aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiandrogene als Antagonist am Androgen-Rezeptor beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit Docetaxel eingesetzt werden. Weitere Medikamente werden in den nächsten Jahren folgen.

27.7 Perkutane Strahlentherapie: Technik, Effektivität und Toxizität

Die perkutane konformierende Strahlentherapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom sollte heute bei kurativer Intention ausschließlich computertomographiebasiert und dreidimensional geplant erfolgen. Auf diese Weise ist es möglich, eine ausreichend hohe Dosis im Zielvolumen zu konzentrieren und gleichzeitig die Risikoorgane Harnblase und Rektum ausreichend zu schonen. Ein Review von Morris bestätigt nach Auswertung verschiedener Studien eine geringere Toxizität unter Anwendung einer 3D-konformalen Radiotherapie (Morris et al. 2003). Ergebnis ist eine hohe Tumorkontrollrate bei geringerer Akut- und Spättoxizität. Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms erfolgt heute ausschließlich am Linearbeschleuniger mit Energien von möglichst > 10 MV und individueller Feldformation, mit Hilfe von Schwermetallblenden im Strahlerkopf oder von Multileaf-Kollimatoren.

Da bei der Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms eine Radiatio der pelvinen Lymphknoten in Studien bislang keinen Vorteil bezüglich des Überlebens oder der Tumorkontrollrate ergeben hat, erfolgt diese lediglich in Ausnahmefällen. Auch bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor ist der Stellenwert der zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege nicht geklärt. Eine Empfehlung konnte durch die S3-Leitlinie nicht ausgesprochen werden aufgrund der unklaren Datenlage (Pommier et al. 2007). Anders hingegen verhält es sich bei der Zielvolumendefinition unter Einschluss der Samenblasen. Diese sollten lediglich bei Patienten im klinischen Stadium T1–2, Gleason-Score < 7 und PSA < 10 ng/ml nicht mitbehandelt werden, da bei diesen Patienten das Risiko für einen Samenblasenbefall deutlich unter 10 % liegt. Weil der Einschluss der Samenblasen jedoch zu einem signifikanten Anstieg der Rektum- und Harnblasendosis sowie des bestrahlten Volumens dieser Risikoorgane führt, sollten die Samenblasen nicht mit der maximalen Gesamtdosis bestrahlt, sondern die Felder im Sinne einer Boost-Bestrahlung bei den letzten Fraktionen verkleinert werden.

Bei der Zielvolumendefinition der Prostata muss zum einen der Lagerungsgenauigkeit, d. h. der exakten Reproduzierbarkeit der einzelnen Bestrahlungsfraktion, zum anderen der intrinsischen Organbeweglichkeit Rechnung getragen werden. Viele Studien wurden zu diesem Thema veröffentlicht, gilt es doch Unterdosierungen im Zielvolumen und Überdosierungen an den Risikoorganen zu vermeiden. Sicherlich spielt hierbei die Qualitätssicherung in den einzelnen Zentren und die Erfahrung des Strahlentherapeuten eine große Rolle. Zusammenfassend kann jedoch empfohlen werden, dass um den im CT sichtbaren Rand

Tab. 27.5 Empfehlung der S3-Leitlinie zur perkutanen Radiotherapie beim Prostatakarzinom

		Perkutane Radiotherapie	Additiv Androgendeprivation
Lokal begrenzt	Risiko niedrig	74–< 80 Gy	NEIN
	Risiko mittel	74–< 80 Gy	Einzelfallprüfung (adjuvant und/oder neoadjuvant)
	Risiko hoch	74–< 80 Gy	JA (adjuvant und/oder neoadjuvant Dauer: 2–3 Jahre)
Lokal fortgeschritten		74–< 80 Gy	JA (neoadjuvant bis zu 6 Monate, adjuvant 2–3 Jahre)

der Prostata oder der vermuteten Tumorausdehnung ein Sicherheitssaum im sog. Planungszielvolumen ("planning target volume") PTV eingehalten werden muss. Dieser sollte in longitudinaler und sagittaler Richtung 10 mm und in lateraler Richtung etwa 8 mm betragen. Da die Rektumfüllung einen starken Einfluss auf die Lage der Prostata hat, sollte darauf geachtet werden, dass schon bei der Planungscomputertomographie das Rektum weder ausgeprägt gas- noch stuhlgefüllt ist. Dosis-Volumen-Analysen von Kuban zeigen, dass ein wenig gefülltes Rektum die Komplikationsrate reduziert (Kuban et al. 2008).

Tipp

Der Patient sollte darüber informiert werden, möglichst mit gefüllter Harnblase, aber mit leerem Rektum zur einzelnen Bestrahlungsfraktion zu kommen.

Bei der Bestrahlungsplanung können unterschiedliche Mehrfelderanordnungen in Stehfeldtechnik oder aber Pendel- bzw. Rotationsbestrahlungen und deren Resultat als Isodosenverläufe und in Dosis-Volumen-Histogrammen beurteilt werden.(Tab. 27.5)

Cave

Nicht geklärt ist der Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphkonten zusätzlich zur Bestrahlung der Prostata bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.

Neben der Dosis im Zielvolumen ist die Dosis am Rektum bezüglich der Akut- und Spättoxizität besonders wichtig. Hanks konnte klar zeigen, dass oberhalb einer Gesamtdosis von 75 Gy ein deutlicher Anstieg der Spättoxizitäten am Rektum Grad 3 und Grad 4 zu verzeichnen ist. Ein ganz ähnliches Ergebnis bezüglich des Anstiegs der Nebenwirkungsraten zeigt die Studie von Zelefsky, bei der ebenfalls die Spättoxizitäten in der Gruppe, die über 75,6 Gy behandelt wurde, deutlich erhöht war. Eine Multicenterstudie von Peeters zeigte bei einer Dosis 78 Gy eine nicht signifikante Zunahme der Akut- und Spättoxizität gegenüber 68 Gy. Signifikant war hier jedoch eine Zunahme der Nykturie mit 4 oder mehr Ereignissen pro Nacht.

Bei der Beurteilung der Spättoxizitäten muss beachtet werden, dass durch Organverschieblichkeiten die tatsächliche Rektumbelastung möglicherweise höher ist als die im Bestrahlungsplan angegebene Dosis. Die TD 5/5, das heißt die Dosis, bei der bei 5 % der bestrahlten Personen innerhalb von 5 Jahren nach der Strahlentherapie eine Komplikation auftritt, beträgt für das Rektum 60 Gy bei konventioneller Fraktionierung. Die als Spättoxizität in Frage kommenden Nebenwirkungen sind

- schwere Proktitis,
- Nekrose,
- Stenose oder
- Fistel.

Die Dosis, bei der bei der Hälfte der Patienten diese Spättoxizität auftreten kann, die TD 50/5, wird mit 80 Gy angegeben (Emami 1991). Diese Angaben zeigen, dass die Nebenwirkungskurve für die Spättoxizität zwischen 60 und 80 Gy steil ansteigt, wobei der steile Anstieg nach klinischer Erfahrung zwischen 70 Gy und 80 Gy erfolgen dürfte. Diese Annahme hat 2 wesentliche Gründe:

- Eine Rektumdosis von 60 Gy wird bei allen unseren konventionell dreidimensional geplant bestrahlten Prostatakarzinompatienten überschritten. Weder von

uns noch von anderen Kliniken wird jedoch eine Rate an schweren Spätkomplikationen von 5 % erreicht.
- Wenngleich bei Emami keine Volumenbeziehung für das Rektum angenommen wird, ist es doch wahrscheinlich, dass die Toleranzdosis des Rektums dann höher ist, wenn nicht die komplette Zirkumferenz des Rektums eine hohe Dosisbelastung erhält, wie dies bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bezüglich der Rektumvorderwand regelhaft ist.

Dass bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms die Rektumvorderwand die höchste Bestrahlungsdosis erhält, weil sie Teil des Zielvolumens oder aber direkt daran angrenzend ist, ergibt sich aus dem Isodosenverlauf der Bestrahlungspläne. Es konnte inzwischen endoskopisch gezeigt werden, dass die Spättoxizität im Sinne einer Schleimhautschädigung mit Teleangiektasien tatsächlich am häufigsten an der Rektumvorderwand lokalisiert ist, geringer an der seitlichen Rektumwand ausgeprägt ist und nur selten an der Rektumhinterwand auftritt. Da ausgeprägte Spättoxizitäten in der Regel operativ mit einer Rektumexstirpation angegangen werden müssen, bleibt das Rektum die kritischste Struktur bei der Strahlentherapie von Prostatakarzinompatienten.

Die Auswertung von Dosis-Volumen-Histogrammen ist stark abhängig vom eingezeichneten Rektumvolumen und ist in der Literatur unterschiedlich angegeben. Demzufolge darf man sich lediglich beim intrainstitutionellen Vergleichen auf entsprechende Werte beziehen. Dagegen sollte man sich im interinstitutionellen Vergleich der Bestrahlungspläne allein auf die Maximalbelastung des Rektums berufen, da weder eine nationale noch eine international verbindliche Vorschrift zur Konturierung dieses Risikoorgans vorliegt.

In der modernen Strahlentherapie mit Hilfe der intensitätsmodulierten Strahlentherapie sollen unter Berücksichtigung der Risikoorgane folgende Dosen erreicht werden:
- in der primären kurativen Situation eine Dosis von ca.74–< 80 Gy (bei Einzeldosen von 1,8 Gy) und
- in der postoperativen kurativen Situation bei gesichertem Rezidiv oder PSA-Anstieg eine Dosis von 65–70 Gy (bei Einzeldosen von 1,8 Gy).

Bei diesen Dosen scheint nach heutigem Kenntnisstand ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko vorzuliegen.

Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind auf das Becken beschränkt und in aller Regel leicht ausgeprägt. Zu den Nebenwirkungen zählen vermehrter Stuhl- und Harndrang, blutige oder schleimige Stuhlgänge oder Harnblasenbeschwerden als Ausdruck einer radiogenen Zystitis, Proktitis oder Enteritis. Meist müssen die Nebenwirkungen nicht oder lediglich medikamentös symptomatisch behandelt werden. Im eigenen Patientenkollektiv finden sich unter den Patienten
- Grad-1-Nebenwirkungen an der Harnblase bei 32 %,
- Grad-2-Nebenwirkungen bei 3,7 % und
- Grad-3-Nebenwirkungen bei 0,3 %.

Am Rektum zeigen sich
- Grad-1-Toxizitäten bei 35,7 %,
- Grad-2-Toxizitäten bei 4 % und
- Grad-3-Toxizitäten bei 0,3 % der Patienten.

Die Inzidenz von Spätnebenwirkungen, d.h. Nebenwirkungen, die später als 3 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie auftreten, ist relativ gering. Chronische Nebenwirkungen der ableitenden Harnwege wie Zystitis und Urethrastriktur finden sich bei etwa 7 % der Patienten. Die Inzidenz chronischer Veränderungen am Dünndarm oder Rektum wie chronische Diarrhö, Proktitis, Darmstenose, Darmulzeration oder rektale Blutungen finden sich bei etwa 2 % der Patienten. Sehr schwerwiegende Darmveränderungen im Sinne eines obstruktiven Ileus oder einer Perforation stellen sich im weiteren Verlauf lediglich bei etwa 0,6 % der Patienten ein. Im eigenen Patientenkollektiv betragen die Grad-4-Toxizitäten an der Harnblase 0,3 % und am Rektum ebenfalls 0,3 %. Die Impotenzrate 5 Jahre nach Strahlentherapie liegt bei etwa einem Drittel der Patienten, wobei diese Form der radiogenen Impotenz häufig mit moderner medikamentöser Therapie (z. B. Sildenafil) positiv beeinflusst werden kann.

27.8 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit inverser Bestrahlungsplanung

Bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie ist die Dosis im Bestrahlungsfeld nicht an jedem Ort gleich, sondern weist eine unterschiedliche Photonenfluenz auf. Auf diese Weise ist es möglich, nicht nur irreguläre Felder bezüglich der Feldbegrenzung, sondern auch bezüglich der Dosis im Feld zu bestrahlen.

Dies hat den Vorteil, dass selbst im Vergleich zur dreidimensional geplanten konformalen Strahlentherapie eine noch bessere Schonung der umliegenden Risikoorgane möglich ist. Für die Form der Intensitätsmodulation sind 2 unterschiedliche Verfahren entwickelt worden:
- Das dynamische Verfahren oder die Technik mit dynamischen Bestrahlungsfeldern erreicht die unterschiedliche Photonenfluenz durch ein kontinuierliches Verfahren der Lamellen des Kollimators während der Bestrahlung aus einer Richtung.

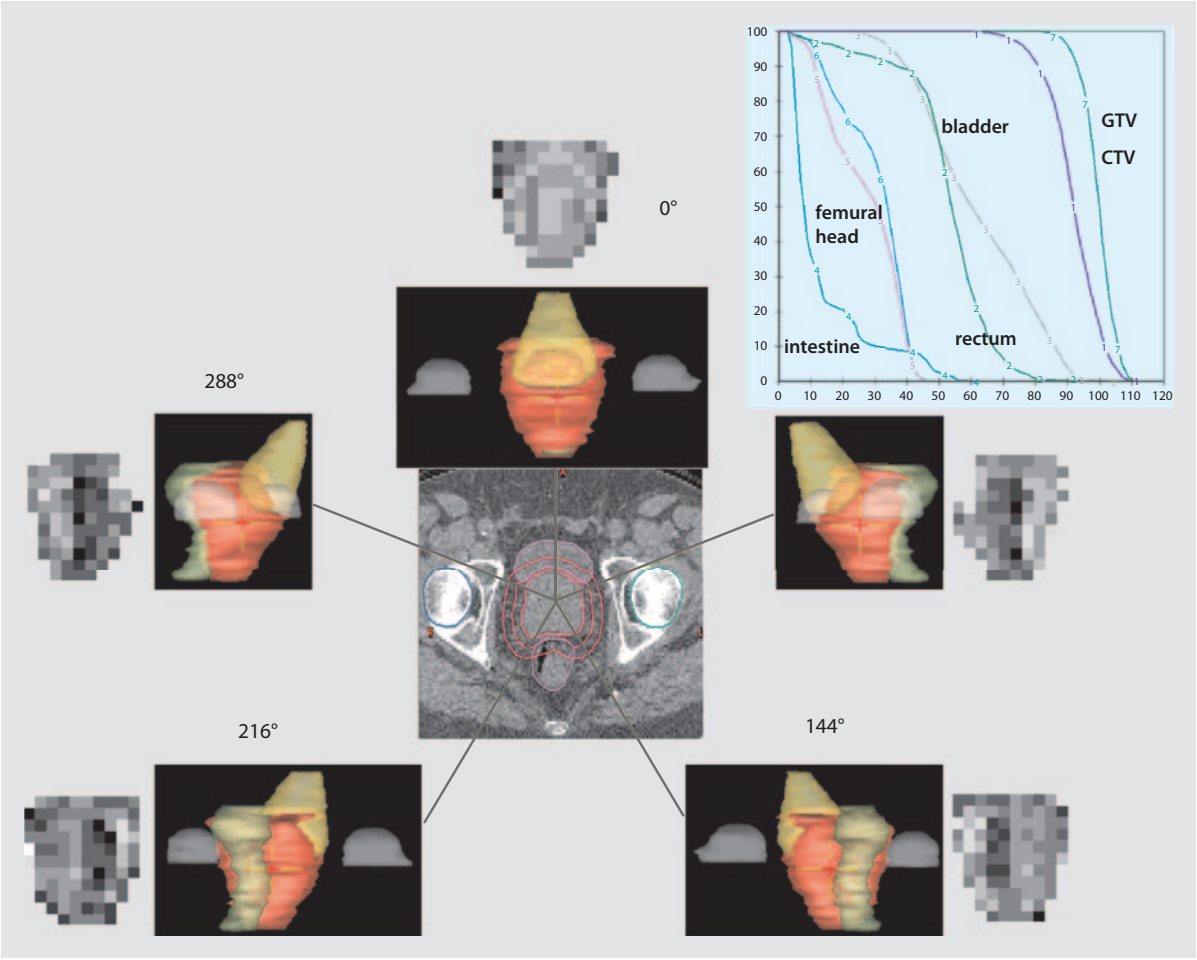


Abb. 27.1 Typischer IMRT-Plan zur Prostatabestrahlung mit 5 isozentrischen Feldern. Jede Strahlrichtung ist wiederum aus 7–8 Subsegmenten zusammengesetzt. (Aus Didinger et al. 2003)

- Bei der »Step-and-shoot-Technik« oder Technik mit statischen Bestrahlungsfeldern hingegen werden die Lamellen des Kollimators in Position gebracht, ein Teil der Dosis appliziert, die Bestrahlung unterbrochen, die Lamellen in eine neue Position gebracht, erneut ein Teil der Dosis bestrahlt, wieder unterbrochen und so fort.

Cave

Der Nachteil der Technik mit statischen Bestrahlungsfeldern besteht in dem größeren Zeitaufwand, da die Bestrahlung in vielen Einzelschritten erfolgt.

Tipp

Ein gravierender Vorteil dieser Methode ist hingegen, dass die einzelnen Bestrahlungssegmente auch einzeln kontrolliert und exakt verifiziert werden können.

Dies ist bei der dynamischen Technik nicht möglich. Hier kann lediglich das Gesamtergebnis der Bestrahlung aus einer Richtung verifiziert werden. So lassen sich Fehler beim Verfahren und automatischen Einstellen der Lamellen nicht detektieren.

Die inverse Bestrahlungsplanung verbunden mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie ermöglicht Dosisverteilungen, die in der konventionellen dreidimensionalen Bestrahlungsplanung nicht möglich wären. Diese Beurteilung wird unterstützt durch eine Studie der Universität Gent (Meerleer 2000). In einer vergleichenden Studie an 32 konsekutiven Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom wurden anhand einer Computertomographie zur Bestrahlungsplanung unterschiedliche Bestrahlungspläne berechnet. Verglichen wurden konventionelle dreidimensionale Bestrahlungsplanungsvarianten sowie 2 unterschiedlich berechnete Bestrahlungspläne für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Die Bestrah-

Tab. 27.6 Empfehlung der S3-Leitlinie zur HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom

		HDR-Brachytherapie + Perkutane Radiotherapie	HDR Monotherapie	Additiv Androgendeprivation
Lokal begrenzt	Risiko niedrig	Ja	Ausschließlich im Rahmen von Studien	Keine Empfehlung
	Risiko mittel	Ja	Keine Empfehlung	Einzelfallprüfung
	Risiko hoch	Ja	Keine Empfehlung	Einzelfallprüfung
LOKAL Fortgeschritten	cT3	JA	Nein	Einzelfallprüfung
	cT4	Nein	Nein	

lungspläne wurden anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen und mittels eines biophysikalischen Modells nach Lyman und Kutcher miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die intensitätsmodulierten Bestrahlungspläne den konventionellen dreidimensionalen Bestrahlungsplänen bezüglich der Rektumbelastung und der Schädigungswahrscheinlichkeit (NTCP) des Rektums deutlich überlegen waren. Auch bezüglich der errechneten Tumorkontrollwahrscheinlichkeit waren die intensitätsmodulierten Bestrahlungspläne ebenfalls den konventionellen Plänen überlegen. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Planungsstudie des M. D. Anderson Cancer Center in Houston.

Bei der Durchführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms handelt es sich um eine hochdosierte Bestrahlung unter Verwendung von Bestrahlungsplänen mit scharfem Dosisrandabfall und ausgeprägten Dosisgradienten, bei der auf eine spezielle Lagerungshilfe oder ein Fixierungssystem nicht verzichtet werden sollte (Abb. 27.1). Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie muss sich in der klinischen Routine erst noch etablieren und bedarf sicherlich der Evaluation durch weitere klinische Studien. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Lokalkontrolle durch die von der intensitätsmodulierten Strahlentherapie ermöglichte Dosissteigerung im Zielvolumen im Vergleich zur dreidimensional geplanten konformalen Strahlentherapie weiter erhöht wird.

Zelefsky beschreibt die IMRT anhand von 561 behandelten Patienten (Verschreibungsdosis 81 Gy) als sichere Methode mit ausgezeichneter Tumorkontrolle (Zelefsky et al. 2006). Die Arbeitsgruppe von Cahon berichtet in einer Studie über 478 Patienten die mit 86,4 Gy IMRT behandelt wurden. Gastrointestinal konnten akut maximal Grad 2 Toxizitäten (8 % der behandelten Patienten) beobachten werden, Grad 3 Spättoxizitäten wurden bei 1 % der Patienten beobachtet. Urogenital hatten 0,6 % der Patienten eine Grad 3 Akuttoxizität, 3 % eine Grad 3 Spättoxizität. Das 5-Jahres-Überleben bezüglich einer PSA-Progresssion wurde für die Patienten in der günstigen Prognosegruppe mit 98 %, in der mittleren Prognosegruppe mit 85 % und in der Hochrisikogruppe mit 70 % angegeben (Cahon et al. 2008).

27.9 Interstitielle Strahlentherapie im Afterloading-Verfahren mit ^{192}Iridium

Bei der interstitiellen Strahlentherapie im Afterloading-Verfahren wird heute High-dose-rate-^{192}Iridium eingesetzt.

Die Platzierung der Führungsnadeln erfolgt in Spinalanästhesie oder Vollnarkose unter rektal-endosonographischer Kontrolle vom Perineum aus. Hierzu werden Führungshilfen in Form speziell angefertigter Lochplatten, den sog. Templates, verwendet. Je nach Größe der Prostata werden etwa 20 Hohlnadeln im Abstand von etwa 1 cm zueinander in die Prostata gespickt. Anschließend erfolgt die Bestrahlungsplanung, die sich auf die im Ultraschall ermittelte Position der Nadeln stützt. Bei der High-dose-rate-Brachytherapie werden anschließend die Hohlnadeln mit Hilfe einer Kupplung mit dem fahrbaren Quellensafe verbunden. Die Iridiumquelle fährt bei diesem Afterloading-Verfahren erst dann aus dem Quellensafe, wenn alle Beteiligten den Patienten optimal versorgt haben und ihn für wenige Minuten unter Monitorüberwachung im Bestrahlungsraum zurücklassen können. Die Iridiumquelle wird computergesteuert entsprechend des Bestrahlungsplanes in die Hohlnadeln geschickt und fährt dort unterschiedliche Positionen oder Haltepunkte an, verbleibt kurz – entsprechend der zu applizierenden Dosis –, um anschließend den nächsten Haltepunkt anzusteuern. Die ultraschallgestützte HDR-Brachytherapie ermöglicht eine sehr gute biologische Dosiseskalation bei hoher Konformalität. Die anatomieorientierte Dosisoptimierung unter Verwendung inverser Planungsalgorithmen gewährleistet

Tab. 27.7 Empfehlung der S3-Leitlinie zur LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom

		LDR-Brachytherapie	Additiv Androgendeprivation
Lokal begrenzt	Risiko niedrig	Ja	Nein
	Risiko mittel	Keine Empfehlung	
	Risiko hoch	Nein	

ein sehr niedriges Toxizitätsprofil. Es werden derzeit international unterschiedliche Fraktionierungsschemata angewendet. In der Regel werden 2–4 Fraktionen bzw. Sitzungen im Minimalabstand von wenigstens 24 h mit einer Einzeldosis von 4–15 Gy appliziert. Anschließend erfolgt eine perkutane Dosisaufsättigung, die bei Einzeldosen von 1,8 Gy mit einer Gesamtdosis von 39,6–50,4 Gy (Tab. 27.6).

Entsprechend der Interdisziplinären S3-Leitlinie sollte eine HDR-Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. In der jüngsten Vergangenheit liegen hierzu mittlerweile zunehmend Langzeitdaten bezüglich der Effektivität (biochemische Kontrolle und metastasenfreies Überleben) und der Nebenwirkungsrate (gastraointestinal und urogenital) vor (Zamboglou et al. 2013).

Cave
Bislang hat sich noch kein Dosierungsschema durchgesetzt, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und der berichteten Nebenwirkungsraten erschwert.

Die S3-Leitlinie zeigt auf, dass für die HDR-Brachytherapie, als Kombination mit der perkutanen Radiotherapie und als Monotherapie, noch weitere kontrolliert randomisierte Studien zur Klärung notwendig sind. Notwendig sind besonders weitere Langzeitergebnisse bezüglich der Spättoxizität und des PSA-rezidivfreien Überlebens.

27.10 Interstitielle Strahlentherapie mit Permanentstrahlern (LDR-Brachytherapie)

Die Low-dose-rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) wird bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils durchgeführt. Die Permanentimplantation von kleinen ummantelten Strahlenquellen, die wegen ihres Aussehens wie Samenkörner international als "Seeds" bezeichnet werden, ist eine alte Therapiemethode, die jedoch seit den 90er Jahren aufgrund der Softwareentwicklung eine Renaissance erfahren hat. Der transrektale Ultraschall wird wie bei der High-dose-rate-Brachytherapie zur Prostatadarstellung bei der Bestrahlungsplanung verwendet.

Vor der eigentlichen Seed-Einbringung besteht die Möglichkeit der Bestrahlungsplanung, damit eine gezielte Einbringung der Seeds entsprechend eines vorberechneten "Spickplans" erfolgen kann. Durch computergestützte intraoperative Planung kann anhand der Dosisverteilung die Seeds-Positionierung während des Eingriffs dynamisch erfolgen.

Prinzipiell stehen unterschiedliche Isotope zur Verfügung:

- ^{198}Gold,
- ^{169}Ytterbium,
- ^{125}Iod und
- ^{103}Palladium.

^{198}Gold sowie ^{169}Ytterbium werden heute meist nicht mehr verwendet. Die hohen Energien dieser Strahler sind sowohl für den Patienten und insbesondere für den Anwender aus Strahlenschutzgründen weniger geeignet. ^{103}Palladium sowie ^{125}Iod haben ähnliche Energien von 21 respektive 27 keV. Die Halbwertszeit ist jedoch beim ^{103}Palladium mit 17 vs. 60 Tagen bei ^{125}Iod deutlich kürzer. Die Dosisleistung ist bei ^{103}Palladium mit 0,2 Gy/h vs. 0,077 Gy/h für die Therapie von Karzinomen günstiger. Die applizierte Dosis, berechnet auf die Oberfläche der Prostata, beträgt für ^{103}Palladium heute etwa 125 Gy und für ^{125}Iod etwa 145 Gy. In Deutschland kommt heute vorwiegend ^{125}Iod zur Anwendung.

Tabelle Tab. 27.7 zeigt die Empfehlungen der S3_ Leitlinien zur LDR.Brachytherapie.

Die Permanentimplantation der Seeds hat für den Patienten hauptsächlich organisatorische Vorteile: Mit einer Sitzung sind die Seeds und damit die gesamte Tumortherapie appliziert. Aufgrund der besseren Planbarkeit und Lokalisierbarkeit der Seed-Implantation sind die Nebenwirkungen heute niedriger, insbesondere kann die intraprostatische Harnröhre besser geschont werden. Generell gilt, dass die Impotenzrate mit diesem Verfahren die niedrigste von allen therapeutischen Verfahren ist. Auf der anderen Seite finden sich jedoch auch gravierende Nachteile.

Cave

Die niedrige Dosisleistung, insbesondere bei ^{125}Iod mit 0,07 Gy/h, ist für rasch proliferierende Tumorgewebe aus strahlenbiologischer Sicht nicht geeignet.

Aufgrund der Beschränkung der Dosis auf die Prostata und wegen der niedrigen Dosisleistung sollte die Seed-Implantation lediglich bei Patienten mit kleinen, sicher prostatabegrenzten (maximal T2a, PSA < 10 ng/ml) und langsam wachsenden Tumoren (max. Gleason ≤ 6) eingesetzt werden.

27.11 Strahlentherapie mit Protonen

Im Gegensatz zu anderen Strahlenarten wie schweren Ionen oder Neutronen besitzen Protonen die annähernd gleiche relative biologische Wirksamkeit von Photonen oder Elektronen (RBW = 1,0–1,1).

Der Protonenstrahl weist eine energieabhängige maximale Dosis in einem berechenbaren "bragg peak" auf. Daher hat die konformale Protonentherapie gegenüber der konformalen Photonentherapie einen Vorteil in der besseren Konformation der Strahlen und der dadurch bedingten besseren Dosisverteilung mit steileren Dosisgradienten. Um diese Vorteile ausnutzen zu können, ist es erforderlich, dass die Anlage isozentrische Bestrahlungen mit einer beweglichen Gantry ermöglicht. Die erste Anlage dieser Art wurde in Loma Linda, Kalifornien, USA in Betrieb genommen. Aus diesem Zentrum stammt auch die 2004 veröffentlichte erste größere Studie mit 1255 behandelten Patienten. Verglichen wurden die Nebenwirkungsrate mit denen anderer Protonentherapiezentren. Die therapiebedingte Morbidität war in dieser Studie gering, die Patienten zeigten ein krankheitsfreies Überleben, das anderen lokalen Therapien vergleichbar war. Eine Studie von Vargas verglich im Jahr 2008 die IMRT mit der Protonentherapie bezüglich der Dosisbelastung der Risikoorgane Rektum und Blase bei zehn Patienten mit Prostatakarzinom (Vargas et al. 2008). Die Patienten wurden mit 78 GyE (Gray-Equivalent) in einer 2 Gy-Fraktionierung behandelt. Gleichzeitig wurden simultan optimierte IMRT-Bestrahlungspläne erstellt. Bei gleicher Abdeckung des Targets konnte eine signifikante Dosisreduktion der Risikoorgane erreicht werden. Die Arbeitsgruppe von Zietman verglich die Dosiseskalation (70,2 GyE mit 79,2 GyE) bei insgesamt 393 Männern mit einem Prostatakarzinom. Beide Gruppen zeigten gastrointestinal und urogenital eine fast identische Grad 3 Toxizität (2–3 %) als maximale Befundausprägung. Ein biochemisches Rezidiv trat in der dosiseskalierten Gruppe bei den Patienten des günstigen und mittleren Riskoprofils signifikant seltener auf (Zietmann et al. 2010). Eine Zunahme der Spättoxizität konnte die Arbeitsgruppe um Coen auch bei einer Dosissteigerung auf 82 GyE mit 2 GyE Einzelfraktion nicht beobachten (Coen et al. 2010).

In ihrer Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland beschreibt die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) die möglichen Vorteile der Protonentherapie gegenüber den herkömmlichen Methoden einerseits im Potenzial zur Dosiseskalation am Tumor, anderseits in einer Absenkung der Dosis am Normalgewebe. Die DEGRO empfiehlt die Fortführung der klinischen und experimentellen Forschung. Fragen, wie z. B. zur Bedeutung der hoch konformalen Protonentherapie bei Tumoren in beweglichen Organen (z. B. Lunge, Prostata) sind weiter zu erörtern. Zudem werden durch die Fachgesellschaft weitere Vergleichstudien mit etablierten Therapiemethoden, auch unter dem Gesichtspunkt des demographischen Wandels und den sich daraus ergebenden ökononischen Voraussetzungen, empfohlen.

Literatur

Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Derbe B, Zerbib M (2005) Negative Prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI nad magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool. Eur Urol 47: 582–586

Bastacky SJ, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI (1995) Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 153:987–992

Beske F, Katalinic A, Peters E, Pritzukleit R (2009) Morbiditätsprognose 2050, Bd 114. Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Scchleswig Hollstein. Schriftenreihe/Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung, Kiel

Bögermann C, Loertzner H. Hammerer P, Fonara P, Graefen M, Rübben H (2010) Probleme, Zielsetzung und Inhalt der Früherkennung beim Prostatakarzinom. Urologe 49: 181–189

Bolla M, Collette L, Blank L et al. (2002) Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a Phase III randomised trial. Lancet 360: 103–06

Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. (1997) Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and Goserelin. N Engl J Med 337:295–300

Bonney W, Sched AR, Timberlake DS (1998) Neoadjuvant androgen ablation for localized prostatic cancer: pathology methods, surgical end points and metaanalysis of randomized trials. J Urol 160:1754–1760

Brawer MK, Chetner MP, (1997) Campell´s urology. Saunders, Philadelpia: 2506–2518

Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI (2006) Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invaison based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patinets with clinicallylocaliced prostate cancer. BJU 98: 788–793

Brockhaus: Nobelpreise, Chronik herausragender Leistungen.1. Auflage. S 616
Budach V, (2008) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland
Cahon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H et al. (2008) Ultra-high dose (86.4Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 330–337
Catalona JW, Whitemore WF (1989) New staging systems for prostate cancaer. Journal of Urology 142: 1302–1304
Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, Gallina A, Walz J, Haese A, Steuber T, Erbersdobler A, Schlomm T, Ahyai SA, Currlin E, Valiquette L, Heinzer H, Rigatti P, Huland H, Karakiewicz PI, (2007) Development and external validationof an extended 10-core biopsy nomogram. Eur Urol 52: 436–444
Coen JJ, Bae K, Zietman L, Patel B et al. (2010) cute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: Initial report of American College of Radiology pahse II Study 03-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys XX : 1–5
Dennis LK, Dawson DV, Resnik MI. Vasektloie and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasektomie status, age at vasektmy and time since vasectomy. (2002) Prostate Cancer Prostatic Dis. 5: 193–203
Didinger B, Schulz-Ertner D, Wannenmacher M, Debus J (2003) Moderne Techniken in der Radiotherapie des Prostatakarzinoms. Radiologe 43 (6):448–454
Emami B, Lyman J, Brown A et al. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:109–122
Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht 2005
Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother 50:125–130
Gleason DF (1992) Histologie grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 23:273–279
Hanks GE (2000) RTOG 92-02, RTOG 85-31, and EORTC 22863 indicate the standard of practice for locally advanced and high grade prostate cancer. Radiother Oncol 55 S1:11–12
Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck R, Leistenschneider W, Müller HA (1985) Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises »Prostatakarzinom«. Pathologe 6:3–7
Herbert JR, Hurley B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Metlin C, Pontes JE, (1998) Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. J Natl Cancer Inst 90: 1637–1647
Herrell SD, Trachtenberg J, Theodorescu D (1997) Staging pelvic lymphadenectomy for localized carcinoma of the prostate: a comparison of 3 surgical techniques. J Urol 157: 1337–1339
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (2011) Deutsche Gesellschaft für Urologie
Jewett HJ (1975) The staus of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. Urol Clin N Am: 2, 105–124
Johns LE, Houlston RS (2003) A systemic review and meta analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int 91:789–794
Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. (2008) Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-esclaltion trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70: 67–74
Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ (2007) Intermediate-term potency, continence and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology 2007: 1170–1175
Medical Research Council Prostate Working Party Investigators Group. (1997) Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Brit. Journal of Urology 79, 235–246
Meerleer GO de, Vakaet LAML, Gersem WRT de Jr., Wagter CD, Naeyer B de, Neve W de (2000) Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:639–648
Morris DE, Bahman E, Mauch PM, Konski AA et al. (2005) Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 3–19
Morris DE, Emami B, Mauch PM et al. (2005) Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:3–19
Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH (1980) Histological typing of prostate tumours. International histological classification of tumours. No. 22 World Health Organisation, Geneva
Müller HA, Altenähr E, Böcking A, Dhom G, Faul P, Göttinger H (1980) Über Klassifikation und Grading des Prostatakarzinoms. Verh Dtsch Ges Path 64:609–611
Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S (1982) The Uro-Oncology Research Group. Radical surgery vs. Radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 128:502–504
Peeters STH, Heemsbergen WD, van Putten WLJ, Slot Annerie et al. (2005) Acute and late complcations after Radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68Gy to 78Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1019–1034
Perna L, Alongi F et al. (2010) Predictors of akute bowel toxicity in patients treated with IMRT whole pelvis irradiation after prostatectomy. Radiation & Oncology 97: 71–75
Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al. (1997) Phase III trial of androgen suppression using Goserelin in unfavorableprognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of radiation therapy oncology Group Protocol 85–31. J Clin Oncol 15:1013–1021
Pilepich MV, Winter K, Lawton CA (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostatecarcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1285–1290
Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003–2004
Sathya JR, Davis IR, Julian JA et al. (2005) Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol 23:1192–1199
Slater JD, Rossi CJ Jr., Yonemoto LT et al. (2004) Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda university experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:348–352
UICC (1998) Prostata. In: Hermanek P, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch (Hrsg.) TNM-Atlas. 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L et al. (2006) Radical prostatectomy for lokal advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). Eur J cancer 2006: 1062–1067
Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D et al. (2008) Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated

radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70: 744–751

Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, Lau WK, NG WS, Cheng CW (2004) Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. Journ. Urol. 1482–1486

Wiegel T, (2010), Positiver Schnittrand – Wie gehen wir damit um? Aus der Sicht des Strahlentherapeuten. Journal für Urologie und Urogynäkologie 17: 11–12

Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, Papaioannou S, Ackermann H, Tunn UW (2013) High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy for Clinically Lokalized Prostate Cancer: Treatment evaluation and Mature Results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 85, 672–678

Zeegers MP, Jellema A, Oster H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoms: a meta-analysis. Cancer 97: 1894–1903

Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y et al. (2006) Long-Term outcome of high dose Intensity Modulated Radiation Therapy for patients with clinically localized Prostate cancer. Journal of Urology 176, 1415–1419

Zietman L, Bae K, Slater JD, William U et al. (2010) Randomized trial comparing convetional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the Prostate: Long trem results from proton radiation oncology group. Journal of Clinical Oncology 28, 1106–1111

Zietmann AL, DeSilvio ML, Slater JD et al. (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localiced adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294: 1233–1239

Hodentumoren

J. Claßen, M. Bamberg, F. Wenz

28.1 Allgemeines – 746
28.1.1 Inzidenz – 746
28.1.2 Testikuläre intraepitheliale Neoplasie – 746
28.1.3 Risikofaktoren – 746
28.1.4 Embryologie und Lymphabfluss – 746
28.1.5 Pathologie – 747
28.1.6 Staging – 748

28.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen – 748
28.2.1 Seminom, klinisches Stadium I – 750
28.2.2 Seminom, klinisches Stadium II – 752
28.2.3 Seminom, fortgeschrittene Stadien – 752
28.2.4 Spezielle Behandlungsindikationen – 752
28.2.5 Testikuläre intraepitheliale Neoplasie – 752
28.2.6 Nichtseminomatöse Keimzelltumoren – 753
28.2.7 Hirnmetastasen bei testikulären Keimzelltumoren – 754

28.3 Bestrahlungstechnik – 754

28.4 Ergebnisse – 756

28.5 Nebenwirkungen – 756

28.6 Nachsorge – 757

28.7 Aktuelle Trends – 757

Literatur – 758

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_28, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Bei etwa 45 % der Patienten mit malignen Hodentumoren, dem häufigsten Tumor des jungen Mannes, findet sich ein Seminom.

In den letzten 20 Jahren hat sich die Therapiestrategie beim Seminom deutlich gewandelt. Durch Verbesserung der Staging-Methoden (CT, Verfügbarkeit von Tumormarkern) sowie der Therapieverfahren (Simulatortechnik, Linearbeschleuniger, Systemtherapie mit Cisplatin) konnten die Überlebensraten stadien- und prognoseabhängig auf 90–100 % verbessert werden. Das klinische Staging sowie die Prognoseabschätzung nach den IGCCCG-Kriterien bilden die Grundlage für die Therapieentscheidung.

28.1 Allgemeines

28.1.1 Inzidenz

Maligne Keimzelltumoren des Hodens sind die häufigsten soliden Tumoren des Mannes im Alter von 15–35 Jahren.

Der Altersmedian bei Seminomen liegt mit etwa 36 Jahren um 5–10 Jahre höher als bei Nichtseminomen. Die Inzidenz ist in den Industrieländern besonders hoch, zeigt aber eine deutliche geographische Differenzierung. Deutschland weist mit einer Inzidenz von 9,8 pro 100 000 Einwohner zusammen mit Dänemark und der Schweiz die international höchste Rate an Neuerkrankungen auf. Die Inzidenz der testikulären Keimzelltumoren verdoppelt sich etwa alle 20 Jahre. Hodentumoren weisen damit die am schnellsten steigende Neuerkrankungsrate aller Malignome überhaupt auf. Die Gründe für die geographische Differenzierung des Erkrankungsrisikos sowie die rasche Zunahme der Inzidenz sowohl der Seminome als auch der Nichtseminome sind nicht bekannt.

28.1.2 Testikuläre intraepitheliale Neoplasie

Mit Ausnahme des spermatozytären Seminoms entwickeln sich alle Keimzelltumoren des Hodens aus einer gemeinsamen Vorläuferläsion, der testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN).

Die TIN ist eine obligate Präneoplasie, die sehr früh in der Entwicklung des Individuums entsteht, möglicherweise bereits präpartal. Nach Diagnosestellung beträgt das Progressionsrisiko der TIN zum invasiven Tumor etwa 70 % innerhalb von 7 Jahren. Die Prävalenz der TIN ist bei männlichen Erwachsenen mit < 1 % sehr niedrig. Bei Patienten mit Maldescensus testis liegt die Prävalenz jedoch bei etwa 3 %, während Männer mit einseitigem Hodentumor in etwa 5 % der Fälle im kontralateralen Hoden eine TIN aufweisen. Bei kontralateralem Hodentumor und Kryptorchismus im Gegenhoden wird in diesem in bis zu 20 % der Fälle eine TIN beobachtet. Bei jungen Patienten (Alter < 30 Jahre) und atrophem Hoden steigt das Risiko der TIN im kontralateralen Hoden auf über 30 % an. Die Daten zur Prävalenz der TIN korrelieren gut mit dem bekannten Risiko dieser Patienten, an einem Hodentumor zu erkranken, und unterstützen aus epidemiologischer Sicht die zentrale Stellung der TIN bei der Entwicklung der Keimzelltumoren des Hodens.

28.1.3 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von Keimzelltumoren gehören vorangegangene virale Infektionen (Mumpsorchitis) sowie Exposition gegenüber u. a. Schmierölen, Lösungsmitteln und Pestiziden.

Ursächlich ist möglicherweise eine durch alle genannten Noxen induzierte Hodenatrophie, die sekundär eine FSH-Erhöhung mit starkem Proliferationsreiz zur Folge hat. Hiermit vereinbar ist auch das deutlich erhöhte Risiko bei Patienten mit Maldeszensus testis bzw. Kryptorchismus, das zu einer Steigerung des Tumorrisikos für den dystopen wie orthotopen Hoden um den Faktor 10–30 führt. Nahezu 10 % der Patienten mit Hodentumor haben einen Maldeszensus in der Anamnese.

Tipp

Um eine Reduzierung des Risikos zu erreichen, sollte ein Pendelhoden vor dem 10. Lebensjahr mit einer Orchidopexie versorgt werden.

Auch ein familiäres Risiko für Hodentumoren ist belegt. Bei Familienangehörigen 1. Grades ist das Risiko gering auf das 3- bis 5 fache erhöht.

Das klinisch führende Symptom des Hodenmalignoms ist die überwiegend schmerzlose Schwellung eines Hodens ohne begleitende Entzündungszeichen. Daneben können Zeichen einer oberen Einflussstauung bei primär mediastinaler Tumorlokalisation oder Dyspnoe bei primär pulmonaler Metastasierung zur Erstdiagnose der Erkrankung führen.

28.1.4 Embryologie und Lymphabfluss

Als primär retroperitoneal angelegtes Organ wandert der Hoden im Laufe der Entwicklung vom unteren Nierenpol durch den Leistenkanal in das Skrotum.

Hierbei werden sowohl Blut- als auch Lymphgefäße einschließlich der Peritonealhüllen mitgenommen (Abb. 28.1). Die Lymphbahnen beginnen am Hilum testis, folgen dem Samenstrang zum Inguinalkanal und dann den Venen nach retroperitoneal. Daher findet sich die ers-

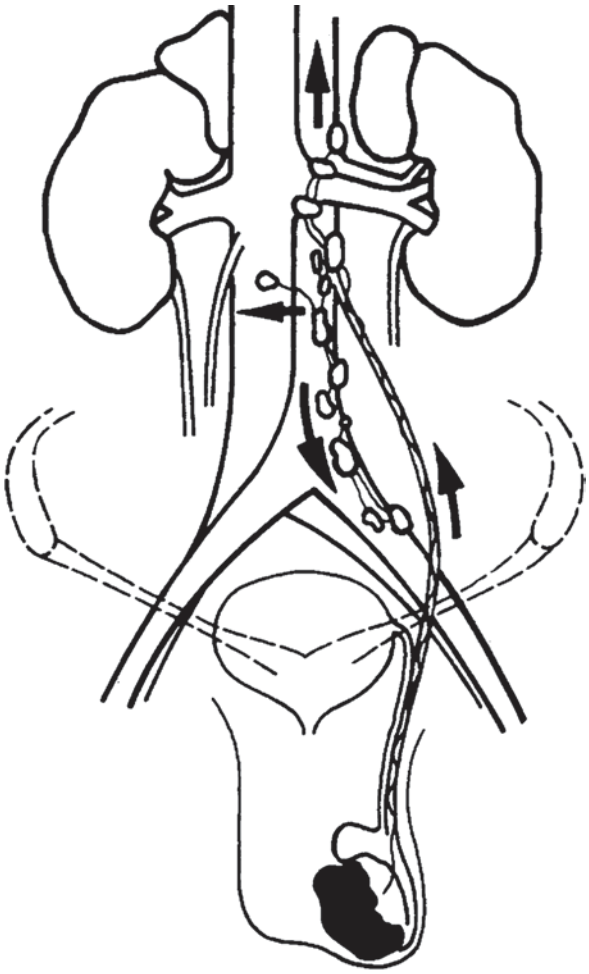


Abb. 28.1 Schematische Darstellung des Lymphabflusses der Hoden

te Lymphknotenstation des Hodens paraaortal in Höhe von BWK 11 bis LWK 4 mit einem Schwerpunkt bei LWK 1–3. In diesem Bereich sind bei den primär überwiegend lymphogen metastasierenden Hodentumoren die ersten Lymphknotenmetastasen zu erwarten. Aufgrund der asymmetrischen Anlage der Gefäße – die rechte V. testicularis mündet direkt in die V. cava, die linke in die linke V. renalis – metastasieren linksseitige Tumoren selten nach kontralateral, wohingegen rechtsseitige Hodentumoren häufig nach paraaortal links streuen.

Cave
Die lymphatische Drainage der Haut und des Subkutangewebes des Skrotums erfolgt nach inguinal und iliakal.

Dies ist ggf. bei der Therapieplanung bei atypischem transskrotalem operativem Vorgehen oder bei vorangegangenen Eingriffen im Skrotal- oder Inguinalbereich zu berücksichtigen.

Tab. 28.1 Klassifikation der malignen Keimzelltumoren, die 97% der Hodentumoren ausmachen

Seminom	Insgesamt 45 %
Klassisches Seminom	99 %
Spermatozytäres Seminom	1 %
Nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSKZT)	Insgesamt 55 %
Embryonales Karzinom	30 %
Differenziertes Teratom	3 %
Intermediäres malignes Teratom	47 %
Trophoblastisches Karzinom	3 %
Endodermaler Sinustumor	2 %
Mischtumoren	15 %

28.1.5 Pathologie

Bei den Hodentumoren handelt es sich nahezu ausschließlich um maligne Keimzelltumoren. Stromatumoren wie die überwiegend benignen Leydig-Zell- oder Sertoli-Zelltumoren sowie die Lymphome des Hodens summieren sich lediglich auf etwa 3 %. Bei den Keimzelltumoren werden unter therapeutischen Aspekten die seminomatösen von den nichtseminomatösen Keimzelltumoren (NSKZT) abgegrenzt, wobei die NSKZT histologisch neben nichtseminomatösen Anteilen auch häufig Seminomanteile aufweisen (Tab. 28.1). Pathologisch abgegrenzt werden beim reinen Seminom die

- klassischen Tumoren und die
- spermatozytären Tumoren.

Das anaplastische Seminom wird nicht mehr als eigenständige Klassifikation abgegrenzt.

Als Tumormarker werden α-Fetoprotein (AFP, aus Dottersackanteilen), β-HCG (β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins, aus Synzytiotrophoblasten) und LDH verwendet. LDH wird zur Abschätzung der Prognose im metastasierten Stadium mit herangezogen. Die Bestimmung von AFP, *β*-HCG und LDH erfolgt bei Verdacht auf Hodentumor präoperativ sowie nach Ablatio testis unter Berücksichtigung der Halbwertszeiten von AFP (5 Tage) und *β*-HCG (2 Tage). Bei NSKZT wird eine AFP-Erhöhung im Serum in bis zu 70 % der Fälle beobachtet. *β*-HCG wird bei 65 % der NSKZT und bei 20–30 % der Seminome im Serum nachgewiesen. AFP ist zur Differenzierung von Seminomen und Nichtseminomen notwendig.

Cave

Mit der Diagnose eines Seminoms ist eine AFP-Erhöhung nicht vereinbar. Sie führt auch bei histologisch reinen Seminomen zur Einordnung des Tumors als Nichtseminom.

Tipp

Das β-HCG-positive Seminom unterscheidet sich prognostisch nicht von den *β*-HCG-negativen Tumoren und erfordert keine Änderung des therapeutischen Vorgehens.

Die plazentare alkalische Phosphatase (hPlAP) ist nur beim Seminom von Bedeutung, hat hier jedoch einen untergeordneten Stellenwert bei zwar hoher Sensitivität, aber nur geringer Spezifität des Markers.

Bei Rauchern ist die plazentaren alkalische Phosphatase (hPlAP) regelmäßig erhöht und damit diagnostisch nicht verwertbar. Weiterhin können erhöhte Serumspiegel der neuronenspezifischen Enolase (NSE) beim Seminom nachgewiesen werden. Unter klinischen Aspekten hat dieser Marker aber keine Bedeutung.

28.1.6 Staging

Bei klinischem Verdacht auf Hodentumor erfolgt als primäre Maßnahme die hohe inguinale Semikastration des tumorbefallenen Hodens.

Bei makroskopisch unklarer Dignität des Tumors muss eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik erfolgen. In gleicher Sitzung kann eine kontralaterale Hodenbiopsie durchgeführt werden, um eine TIN auszuschließen. Empfohlen wird dieser Eingriff insbesondere bei kleinem Hodenvolumen (< 12 ml) und Alter < 30 Jahre, da bei dieser Konstellation das Risiko einer kontralateralen TIN auf > 34 % ansteigt.

Cave

Ein transskrotaler Operationszugang für die Ablatio testis ist zu vermeiden, um eine Verschleppung von Tumorzellen in nichtbefallene Kompartimente zu vermeiden.

Eine Ausnahme von diesem Standardvorgehen ist bei exzessiver, symptomatischer Metastasierung möglich, die eine primäre Chemotherapie erforderlich macht.

Die histopathologische Aufarbeitung des Hodens erlaubt in Zusammenschau mit der Konstellation der Tumormarker die wesentliche Unterscheidung zwischen Seminom und Nichtseminom. Es schließt sich unabhängig von der Histologie des Tumors eine obligate Ausbreitungsdiagnostik mit CT des Thorax, Abdomens und Beckens sowie postoperativer Bestimmung der Tumormarker (s. oben) an.

Tipp

Bei *Seminompatienten* ohne retroperitoneale Metastasen (Stadium I) können statt der CT des Thorax konventionelle Röntgenaufnahme in 2 Ebenen angefertigt werden.

Ein Knochenszintigramm sollte bei Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder bei klinischen Symptomen erfolgen.

Eine Schnittbildgebung des Schädels mit CT oder vorzugsweise MRT sollte bei entsprechenden Leitsymptomen durchgeführt werden, insbesondere bei »intermediärer« oder »schlechter Prognose« nach IGCCCG-Kriterien (s. unten). Die PET-Szintigraphie hat bisher keinen gesicherten Stellenwert im Rahmen des Stagings. Eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) wird bei Seminomen nicht mehr durchgeführt. Beim Nichtseminom ist die Indikation zur RLA in Abhängigkeit von Stadium und Therapiestrategie zu stellen.

Die Stadieneinteilung folgt dem UICC-Klassifizierungssystem in der Fassung von 2009 (◘ Tab. 28.2, ◘ Tab. 28.3). Hierbei werden die Tumormarker zur Festlegung des Stadiums mit herangezogen.

Cave

Alternative Stadieneinteilungen wie das System des Royal Marsden Hospital oder die Lugano-Klassifikation sollten aus Gründen der Vereinheitlichung nicht mehr verwendet werden.

Zur Abschätzung der individuellen Prognose im Metastasierungsstadium werden die Kriterien der IGCCCG-Klassifikation verwendet (◘ Tab. 28.4).

Patienten mit fortgeschrittenen Seminomen werden hierbei unabhängig von der Markerhöhe der Gruppe »gute Prognose« zugeordnet. Nur bei Vorliegen nichtpulmonaler viszeraler Metastasen besteht eine intermediäre Prognose.

Nahezu 80 % der Seminompatienten werden dem Stadium I zugeordnet, 10–15 % entfallen auf die Stadien IIA und B. Höhere Stadien werden bei der Erstvorstellung nur selten gesehen. Im klinischen Sprachgebrauch werden die Stadien I, IIA und IIB als frühe Stadien bezeichnet.

28.2 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen

Nach der operativen Primärtherapie wird die weitere Behandlungsstrategie in Abhängigkeit von Histologie und Stadieneinteilung sowie der Prognoseabschätzung festgelegt (◘ Abb. 28.2).

Tab. 28.2 Stadieneinteilung der UICC, 7. Auflage

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie	S-Kategorie
0	pTis	N0	M0	S0, SX
I	pT1–4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS	Jedes pT bzw. TX	N0	M0	S1–3
II	Jedes pT bzw. TX	N1–3	M0	SX
IIA	Jedes pT bzw. TX	N1	M0	S0
	Jedes pT bzw. TX	N1	M0	S1
IIB	Jedes pT bzw. TX	N2	M0	S0
	Jedes pT bzw. TX	N2	M0	S1
IIC	Jedes pT bzw. TX	N3	M0	S0
	Jedes pT bzw. TX	N3	M0	S1
III	Jedes pT bzw. TX	Jedes N	M1, M1a	SX
IIIA	Jedes pT bzw. TX	Jedes N	M1, M1a	S0
	Jedes pT bzw. TX	Jedes N	M1, M1a	S1
IIIB	Jedes pT bzw. TX	N1–3	M0	S2
	Jedes pT bzw. TX	Jedes N	M1, M1a	S2
IIIC	Jedes pT bzw. TX	N1–3	M0	S3
	Jedes pT bzw. TX	Jedes N	M1, M1a	S3
	Jedes pT bzw. TX	Jedes N	M1b	Jedes S

Primärtumor: *Tis* Intratubulärer Tumor, *T1* Befall von Hoden und Rete testis, *T2* Befall von Tunica albuginea und Nebenhoden, *T3* Übergreifen auf den Samenstrang, *T4* Infiltration des Skrotum. Lymphknoten (retroperitoneal): *N1* < 2 cm, *N2* 2–5 cm, *N3* > 5 cm. *SX* Serumtumormarker unbekannt. *TX* T-Stadium unbekannt. *M1a* nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastasen. *M1b* andere Fernmetastasen.

Tab. 28.3 Serumtumormarker

Serumtumormarker					
S-Kategorie	LDH		β-HCG		AFP
S0	Normbereich		Normbereich		Normbereich
S1	< 1,5*N	und	< 5000 mIU/ml	und	< 1000 ng/ml
S2	1,5–10*N	oder	5000–50000 mIU/ml	oder	1000–10000 ng/ml
S3	> 10*N	oder	> 50000 mIU/ml	oder	>10000 ng/ml

xN x-fache des oberen Referenzwertes.

Tab. 28.4 IGCCCG-Klassifikation zur Prognose der testikulären Keimzelltumoren im Metastasierungsstadium

Gute Prognose	5-Jahres-Überlebensrate etwa 90 % »Niedrige« Marker AFP < 1000 ng/ml und β-HCG < 5000 mIU/ml und LDH < 1,5*Normalwert
Nichtseminom	
Testis- bzw. primär retroperitonealer Tumor und »niedrige« Marker und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen	
Seminom	
Jede Primärlokalisation und jede Markerhöhe und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen	
Intermediäre Prognose	5-Jahres-Überlebensrate etwa 80 % »Intermediäre« Marker [a] AFP 1000–10000 ng/ml oder β-HCG 5000–50000 mIU/ml oder LDH 1,5–10*Normalwert
Nichtseminom	
Testis- bzw. primär retroperitonealer Tumor und »intermediäre« Marker und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen	
Seminom	
Jede Primärlokalisation und jede Markerhöhe und nichtpulmonale viszerale Metastasen (z. B. Leber, Knochen, ZNS)	
Schlechte Prognose	5-Jahres-Überlebensrate etwa 50 % »Hohe« Marker [a] AFP > 10000 ng/ml oder β-HCG > 5000 mIU/ml oder LDH > 0*Normalwert
Nichtseminom	
Primär mediastinaler Keimzelltumor oder Testis- bzw. retroperitonealer Tumor mit nichtpulmonalen viszeralen Metastasen bzw. »hohem« Marker	

[a] Mindestens ein Laborwert muss die Bedingung erfüllen.

Die Strahlentherapie hat einen festen Stellenwert in der kurativen Therapie beim Seminom in den Stadien I, IIA und IIB sowie bei der Therapie der TIN und der Behandlung von Hirnmetastasen. Bei Nichtseminomen stehen Surveillance, Operation bzw. Chemotherapie im Vordergrund.

28.2.1 Seminom, klinisches Stadium I

Das Seminom gehört zu den strahlensensitivsten Tumoren überhaupt.

Daher spielt die Radiotherapie traditionell eine zentrale Rolle in der Therapie dieser Tumoren. Aufgrund der primär lymphogenen Metastasierung mit einem regelhaften Ausbreitungsweg im Retroperitoneum kann ein genau definiertes Zielvolumen der Bestrahlung festgelegt werden.

Cave

Im Stadium I werden nach alleiniger Orchiektomie in etwa 20 % der Fälle sekundär auftretende Lymphknotenmetastasen beobachtet, die überwiegend retroperitoneal, in knapp 2 % aber auch ipsilateral-iliakal lokalisiert sind.

Die Rezidive treten in der Regel innerhalb der ersten 2 Jahre nach Stellung der Erstdiagnose auf, es werden aber auch Spätrezidive bis zu 9 Jahre nach Primärtherapie beobachtet.

Um diese lymphogenen Rezidive zu vermeiden, die auf bereits primär vorliegende Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zurückzuführen sind, wurde die prophylaktische Bestrahlung der ausschließlich paraaortalen Lymphknotenstationen mit einer Gesamtdosis von 20 Gy in 2-Gy-Einzeldosen im Rahmen einer randomisierten Therapiestudie etabliert. Mit diesem Vorgehen liegt das rezidivfreie Überleben bei 96 %. Im Rezidivfall kann bei fehlender oder geringer radiogener Vorbelastung entweder eine weitere lokale Bestrahlung erfolgen oder – insbesondere bei disseminierten oder außerhalb des Beckens gelegenen Rezidiven – eine Chemotherapie auf Platinbasis durchgeführt werden. Das tumorspezifische Überleben erreicht mit diesem Vorgehen fast 100 %.

Neben der adjuvanten Bestrahlung ist im Stadium I auch eine Surveillance-Strategie möglich.

Nach der Ablatio werden Patienten ohne weitere Behandlung regelmäßig überwacht, eine aktive Therapie erfolgt nur im Falle eines Rezidivs. Mit diesem ebenfalls in Studien abgesicherten Vorgehen beträgt das Rückfallrisiko etwa 20 %. Die Metastasen sind überwiegend im Retroperitoneum lokalisiert. Dank ausgezeichneter

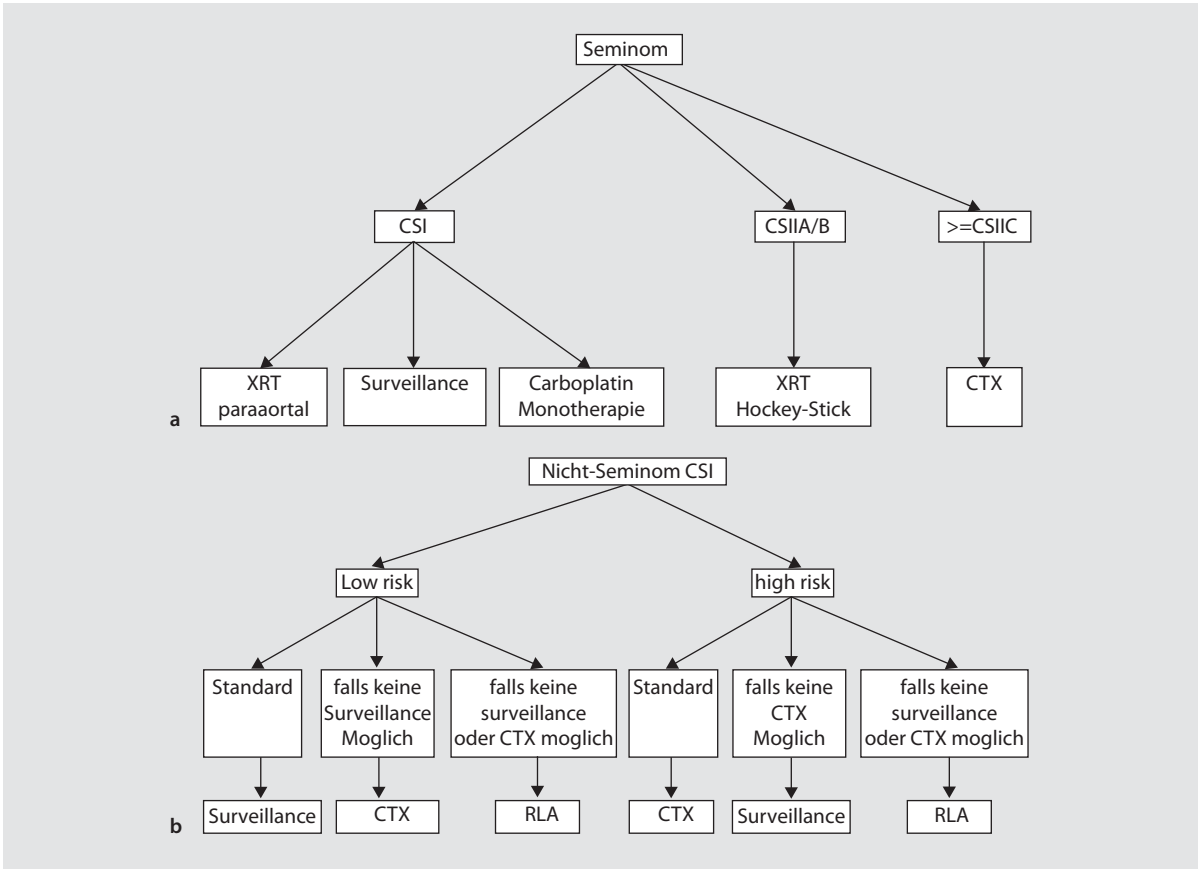


Abb. 28.2 Übersicht über die Therapiestrategien beim testikulären Keimzelltumor

Salvagemöglichkeiten im Rezidivfall erreicht das tumorspezifische Überleben jedoch wie nach Radiatio fast 100 %.

Cave

Voraussetzung für die Surveillance-Strategie ist eine engmaschige Nachsorge einschließlich regelmäßiger CT-Untersuchungen von Abdomen und Becken. Gleichzeitig muss sichergestellt sein, dass das vorgesehene Nachsorgeprogramm prolongiert über mindestens 5 Jahre regelmäßig durchgeführt wird.

Nachteil von »Wait-and-see« ist neben einer möglicherweise höheren psychischen Belastung des Patienten durch das relativ hohe Rückfallrisiko die größere Therapieintensität im Rezidivfall mit dann notwendig werdenden höheren Bestrahlungsdosen im Vergleich zur adjuvanten Radiatio oder einer Chemotherapie.

Gesicherte Faktoren, welche die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko ermöglichen, liegen nicht vor. Retrospektive Untersuchungen weisen ein erhöhtes Rückfallrisiko für große Primärtumoren (4 cm) und Tumoren mit Infiltration der Rete testis auf. Von fraglicher Bedeutung sind das Patientenalter (< 34 Jahre) und eine vaskuläre Invasion.

Vorläufige Studienergebnisse weisen auf geringe Rezidivraten von etwa 8 % bei risikoadaptierter Surveillance hin. Die noch kurze Nachbeobachtungszeit dieser Untersuchung lässt jedoch noch keine abschließende Bewertung zu.

Als weitere prophylaktische Maßnahme zur Senkung des Rückfallrisikos im Stadium I kommt eine Carboplatin-Monochemotherapie in Betracht, die mit 1–2 Gaben durchgeführt wird.

Vorteil dieser Behandlung ist die potenzielle Mitbehandlung von Mikrometastasen außerhalb des streng definierten Bestrahlungsfeldes sowie die nur ein- bis zweimalige Applikation. Die Behandlung weist eine akzeptable Akuttoxizität mit Nausea und Myelosuppression auf. In einer randomisierten Studie wurde die Gleichwertigkeit einer Applikation von Carboplatin AUC7 und einer paraaortalen Strahlentherapie nachgewiesen.

28.2.2 Seminom, klinisches Stadium II

Im Stadium IIA (Lymphknotenmetastasen < 2 cm im größten Querdurchmesser) und IIB (Lymphknotenmetastasen 2–5 cm im größten Querdurchmesser) ist die Strahlentherapie weiterhin eine Standardbehandlung.

Eine Chemotherapie mit 3–4 Kursen Carboplatin ist der Bestrahlung hinsichtlich der Remissionsraten unterlegen. Auch eine Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid (PE) oder Cisplatin/Etoposid/Bleomycin (PEB) verbessert die Progressionsfreiheit gegenüber der Strahlenbehandlung nicht, erhöht aber die Akutnebenwirkungen. Sie kann als Alternative im Stadium IIB eingesetzt werden.

Das Bestrahlungsvolumen erfasst neben den makroskopisch nachweisbaren Lymphomen die nächste angrenzende Lymphknotenstation unterhalb des Zwerchfells, in der Regel also die hochiliakalen Lymphknoten. Es ergibt sich ein typisches »Hockeystick-Feld«. Eine homogene Bestrahlung dieses Feldes mit 30 Gy im Stadium IIA und 36 Gy im Stadium IIB sichert eine 100 %ige Tumorkontrolle innerhalb des Zielvolumens. Residualtumoren nach Radiatio werden bildgebend und laborchemisch kontrolliert (s. unten).

Cave
Die prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums bringt keinen weiteren Vorteil für diese Patienten, schränkt aber die Knochenmarkreserve für den Fall einer im Rezidiv notwendig werdenden Chemotherapie ein und erhöht die langfristige kardiale Toxizität signifikant.

Ebenfalls obsolet ist die Mitbehandlung der kontralateralen iliakalen Lymphknoten im Sinne eines Y-Feldes.

28.2.3 Seminom, fortgeschrittene Stadien

Liegt ein ausgedehnter Lymphknotenbefall entsprechend dem Stadium IIC vor, steigt das Rezidivrisiko trotz Ausdehnung der Bestrahlungsfelder auf die mediastinalen bzw. supraklavikulären Lymphknotenstationen signifikant an. Ab dem Stadium IIC erfolgt die Therapie heute prognoseorientiert nach den IGCCCG-Kriterien mit einer Kombinationschemotherapie. Bei »guter Prognose« werden 3 Zyklen PEB bzw. 4 Zyklen PE bei Kontraindikationen gegen Bleomycin gegeben. Bei »intermediärer Prognose« werden 4 Zyklen PEB empfohlen. Tumorresiduen nach Chemotherapie (wie auch nach Radiatio) werden unabhängig von der Größe bildgebend und mit Tumormarkerkontrollen beobachtet. Bei Residuen > 3 cm sollte 4–6 Wochen nach Abschluss der Therapie eine FDG-PET durchgeführt werden. Ein PET-positives Residuum sollte reseziert werden, da der Befund hoch prädiktiv für vitale Resttumoranteile ist. Bei Progress eines < 3cm großen oder PET-negativen Residuums sollte ebenfalls eine histologische Sicherung erfolgen. Retrospektive Studien weisen darauf hin, dass eine Strahlenbehandlung eines Residualtumors nach Chemotherapie keine Verbesserung der Prognose bewirkt. Unklar ist, ob im Falle eines PET-positiven Residuums nach primärer Chemotherapie eine Strahlenbehandlung sinnvoll ist.

Cave
Ein positiver PET-Befund mehr als 4 Wochen nach Chemo- oder Radiotherapie weist auf verbliebene vitale Tumorzellen hin.

28.2.4 Spezielle Behandlungsindikationen

Von verschiedenen Autoren wird diskutiert, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT4), bei vorangegangenen skrotalen oder inguinalen Operationen oder bei Wahl eines transskrotalen operativen Zugangs für die Ablatio testis das Bestrahlungsvolumen auf die Inguinal- bzw. Skrotalregion auszudehnen.

Die Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes auf den Leisten- oder Skrotalbereich führt gesichert zu einer deutlichen Zunahme der Streustrahlenbelastung am kontralateralen Hoden mit dem Risiko einer bleibenden radiogenen Azoospermie. Mehrere retrospektive Serien haben darüber hinaus zeigen können, dass die Rate an skrotalen oder inguinalen Rezidiven auch ohne Ausweitung der Therapiefelder niedrig ist.

Tipp

Auf die inguinoskrotale Bestrahlung sollte daher insbesondere bei jungen Patienten mit Kinderwunsch verzichtet werden.

28.2.5 Testikuläre intraepitheliale Neoplasie

Tipp

Eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) des kontralateralen Hodens kann mit einer Gesamtdosis von 20 Gy Elektronenbestrahlung, appliziert in 2-Gy-Einzeldosen, sicher kontrolliert werden.

Rezidive sind mit dieser Behandlung eine Rarität.

Die Energie wird an den Hodendurchmesser angepasst. Durch Verwendung einer weichgewebsäquivalenten Vorschaltung (Superflap) ist ggf. für eine homogene

Dosisverteilung im Hoden zu sorgen. Nach Radiatio findet sich ein sog. »Sertoli-cell-only-Syndrom«, d. h. TIN- und Keimzellen sind vernichtet bei erhaltenen Sertoli-Zellen. Es resultiert eine irreversible Infertilität mit Erlöschen der Spermatogenese. Die Leydig-Zellen, die Testosteron produzieren, sind zwar deutlich strahlenresistenter als Keimzellen, können jedoch insbesondere bei vorangegangener Chemotherapie durch die Bestrahlung ebenfalls beeinträchtigt werden. Im Rahmen einer deutschen Prävalenzstudie zur TIN wurde beobachtet, dass 20–25 % der Patienten in Abhängigkeit von der Vorbehandlung eine Testosteronsubstitution nach Radiatio benötigten. Zwei prospektive Studien zur Strahlenbehandlung der TIN haben bisher nicht nachweisen können, dass eine Senkung der Bestrahlungsdosis unter 20 Gy mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Leydig-Zell-Insuffizienz einher geht, während eine große retrospektive Arbeit auf eine geringere Beeinträchtigung der Testosteronsynthese nach 16 Gy im Vergleich zu 20 Gy hinweist. Im Rahmen der Dosisreduktionsprotokolle wurden Lokalrezidive der TIN nach 14 und 16 Gy beobachtet. Daneben liegen wenige Fallberichte über Rezidive nach 18 Gy und 20 Gy vor.

Cave
Die Gesamtdosis sollte außerhalb von Studienprotokollen 20 Gy betragen.

Nach Chemotherapie mit Platinderivaten, die beispielsweise aufgrund eines kontralateralen Hodentumors indiziert sein kann, muss mit einer TIN-Persistenz in etwa 20–50 % der Fälle gerechnet werden.

Weitere 20 % der Patienten erleiden ein TIN-Rezidiv nach initialer Eradikation durch die Systemtherapie. Besteht bei gesicherter TIN aufgrund einer begleitenden Tumorerkrankung eine Indikation für eine platinhaltige Chemotherapie, sollte mindestens 6 Monate nach der Behandlung eine Kontrollbiopsie des Hodens erfolgen. Eine Bestrahlung ist dann bei TIN-Persistenz indiziert.

Obwohl TIN-Patienten überwiegend eine deutlich beeinträchtigte Spermatogenese aufweisen, kann im Einzelfall eine »Wait-and-see-Strategie« verfolgt werden. Bei Kinderwunsch sollte ein Spermiogramm zur Beurteilung der Fertilität und der Möglichkeit einer natürlichen oder ggf. assistierten Konzeption durchgeführt werden. Nachfolgend wird die definitive Bestrahlung empfohlen.

Wird eine unilaterale TIN im Rahmen einer Fertilitätsabklärung zufällig entdeckt, kann die typische strahlentherapeutische Behandlung nicht durchgeführt werden, da eine Abschirmung des kontralateralen Hodens nur in ungenügendem Maße möglich ist. Hier sollte die einseitige Orchiektomie erfolgen.

Im Falle einer organerhaltenden Tumornukleation in einem Einzelhoden ist eine Bestrahlung des Resthodens sicher indiziert, wenn TIN-Zellen in den Randbiopsien des Exzidats oder in Biopsien aus dem Restparenchym des Hodens nachgewiesen wurden.

Tipp

Da ein invasiver Tumor jedoch praktisch immer mit TIN-Zellen auch im übrigen Hodengewebe assoziiert ist (> 90 %), sollte die Bestrahlung des Resthodens auch unabhängig von der Randbiopsie bzw. der Biopsie aus dem Restparenchym in Erwägung gezogen werden.

Cave
Die Dosis sollte nicht unter 20 Gy abgesenkt werden, um bei potenziell verbliebenen Seminomanteilen im Hoden eine sichere Kontrolle der Tumoranteile sicherstellen zu können.

28.2.6 Nichtseminomatöse Keimzelltumoren

Die nichtseminomatösen Keimzelltumoren unterscheiden sich sowohl in ihrem Ausbreitungsmuster (frühere hämatogene Metastasierung) als auch in der Radiosensitivität prinzipiell von den Seminomen.

Aufgrund der häufigen und frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und der geringeren Strahlenempfindlichkeit stehen hier nach der Orchiektomie im Vordergrund:

- Surveillance,
- Chemotherapie und
- nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie (NS-RLA).

Im klinischen Stadium I liegen bei 25–30 % der Patienten okkulte Metastasen vor. Etwa zwei Drittel davon sind im Bereich der paraaortalen Lymphknoten, etwa ein Drittel pulmonal lokalisiert. In seltenen Fällen liegen weitere nichtpulmonale viszerale Mikrometastasen vor. Die vaskuläre Invasion (VI) ist der stärkste Prognoseparameter. Patienten mit VI entwickeln in 48 % der Fälle Metastasen. Ohne VI rezidivieren 14–22 % der Patienten. Für das Management im Stadium I wird eine risikoadaptierte Strategie mit VI als Entscheidungskriterium empfohlen.

Patienten ohne VI sollten überwacht werden (Surveillance). Mit diesem Vorgehen benötigen 78–86 % der Patienten keine weitere Therapie. Im Falle eines Rezidivs sichert eine Chemotherapie bei nahezu 100 % der Patienten die Heilung.

Tipp

Sind die Lebensumstände des Patienten nicht für die Surveillancestrategie geeignet, werden 2 adjuvante Kurse PEB empfohlen.

Die NS-RLA kommt zur Anwendung, wenn Surveillance und Chemotherapie unter praktischen Aspekten nicht möglich erscheinen oder nicht gewünscht werden.

Die Standardoption bei VI sind 2 Zyklen PEB. Mehr als 97 % der Patienten werden mit diesem Ansatz rezidivfrei bleiben, die Heilungsrate beträgt insgesamt > 99 %. Für Patienten, die keine Chemotherapie erhalten können oder diese nicht wünschen, sind Surveillance oder die NS-RLA Alternativen. Beide Vorgehensweisen haben jedoch spezifische Nachteile:

- Rezidiv bei etwa 50 % der Patienten mit Surveillance,
- retrograde Ejakulation bei etwa 8 % der Patienten nach NS-RLA,
- etwa 10 % pulmonale Rezidive trotz NS-RLA mit anschließender Notwendigkeit einer Chemotherapie.

Ähnlich differenziert sind insgesamt 3 Therapiestrategien im klinischen Stadium II:

- primär nervschonende RLA mit adjuvanter Chemotherapie (zweimal PEB) oder
- primär nervschonende RLA ohne adjuvanter Chemotherapie (zweimal PEB) oder
- primäre Chemotherapie mit ggf. Residualtumorresektion.

Im Gegensatz zum Stadium I geht hier die Konstellation der Tumormarker mit in die Wahl der Therapiestrategie ein. Bezüglich der Vor- und Nachteile der einzelnen Strategien wird auf die weiterführende Literatur verwiesen. Im Stadium IIC oder höher wird primär eine Chemotherapie durchgeführt, die sich wie bei den Seminomen nach der IGCCCG-Prognoseklassifikation richtet:

- Patienten mit »guter Prognose« erhalten 3 Zyklen PEB (alternativ viermal EP),
- Patienten mit »intermediärer Prognose« erhalten viermal PEB.

Für Patienten mit »schlechter Prognose« besteht die Standardbehandlung aus 4 Zyklen PEB. Bei Kontraindikationen gegenüber Bleomycin können alternativ 4 Zyklen des myelotoxischeren PEI-Schemas (Cisplatin Etoposid, Ifosfamid) gegeben werden. Es gibt Hinweise darauf, dass eine primäre Hochdosistherapie die Prognose der »Poor-prognosis-Patienten« erheblich verbessern kann. Grundsätzlich sollten daher alle Patienten, wie auch in den früheren Stadien bei NSKZT und bei Seminomen, in klinische Studien eingebracht werden. Darüber hinaus sollte die Therapie bei schlechter Prognose grundsätzlich in spezialisierten Zentren (höhere Fallzahl, Prognosefaktor) erfolgen.

Eine Bestrahlungsindikation bei den chemosensitiven NSKZT stellt sich lediglich im Falle von Knochen- oder ZNS-Metastasen (s. unten).

28.2.7 Hirnmetastasen bei testikulären Keimzelltumoren

Etwa 10 % aller Patienten mit testikulären Keimzelltumoren in den fortgeschrittenen Stadien entwickeln eine zerebrale Metastasierung.

Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren mit Hirnmetastasierung besteht bei diesen Patienten jedoch eine potenziell kurative Behandlungsoption. Die Datenlage beruht ausschließlich auf retrospektiven Analysen. Entscheidender Prognoseparameter ist das Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Hirnmetastasen. Patienten mit primärer Hirnmetastasierung haben eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 30–40 %. Patienten, die eine Hirnmetastasierung unter Therapie oder im Rezidiv entwickeln, haben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von maximal 5 %. Patienten mit unilokulärer primärer Hirnmetastasierung weisen die beste Prognose auf. Nach Hochdosistherapie bei Patienten mit Hirnfiliae und »schlechter Prognose« wurde ein 2-Jahres-Überleben von 81 % berichtet.

Tipp

In kurativer Intention können Chemotherapie und Strahlenbehandlung des Schädels parallel oder als sequentielle Radio-Chemo-Therapie erfolgen.

Die Strahlentherapie des Hirnschädels verbessert die Gesamtprognose der Patienten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.

Wir empfehlen eine Gesamtdosis von 40–45 Gy für die Ganzhirnbestrahlung, die durch eine Aufsättigung einzelner Tumormanifestationen bis zu kumulativen Gesamtdosen von 45–50 Gy ergänzt werden kann. Nicht gesichert ist der Stellenwert der Hirnbestrahlung nach Hochdosistherapie bzw. nach kompletter Remission nach primärer vorangegangener Chemotherapie. Ebenfalls nicht gesichert ist die Indikation zur Resektion von Residualtumoren nach Therapie.

28.3 Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlungstechnik beim Seminom wurde im Rahmen der Deutschen Seminomstudie und der Medical Research Council Studie optimiert und ist inzwischen standardisiert (◘ Abb. 28.3).

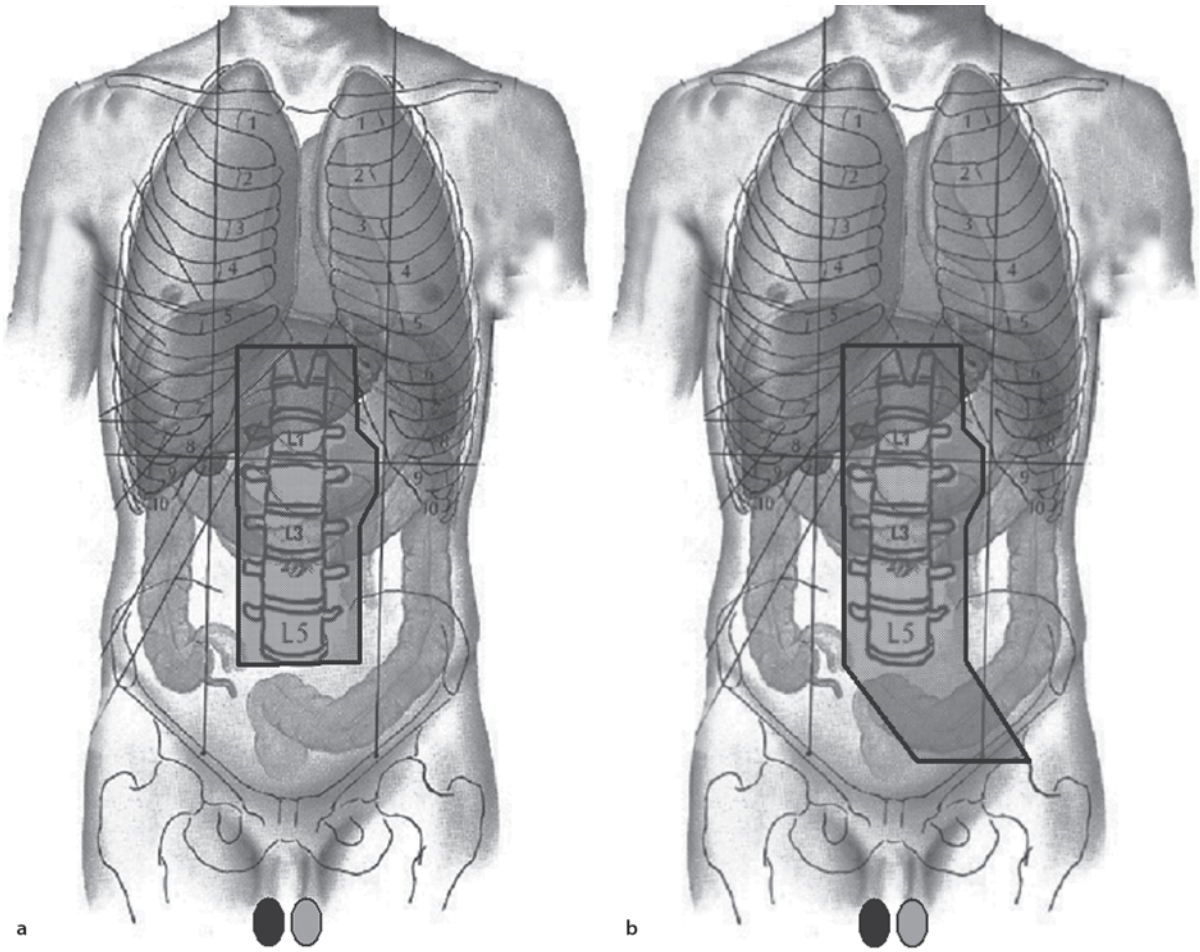


Abb. 28.3 Bestrahlungsfeld für das Seminom **a** im Stadium I **b** im Stadium IIA/B

Die Einstellung der Feldgrenzen erfolgt entweder direkt am Simulator oder nach CT-basierter Planung. Der Patient wird in Rückenlage mit Knierolle gelagert, die Arme entlang des Körpers. Das Zielvolumen im Stadium I erfasst die paraaortalen, paracavalen und inter-aortocavalen Lymphknotenstationen von Höhe der Bifurkation bis zum Zwechfell. Die orientierenden Feldgrenzen bei primärer Simulatorplanung liegen im Zwischenwirbelraum BWK 10–BWK 11 (kraniale Feldgrenze) und LWK 5 - SWK 1 (kaudale Feldgrenze). Seitlich wird das Feld von den Querfortsätzen der Wirbelkörper begrenzt, so dass Feldbreiten um 10 cm resultieren. Ipsilateral zum Primärtumor sollte der Nierenhilus mit in das Zielvolumen einbezogen werden. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel in APPA-Technik mit hochenergetischen Photonen. Alternativ sind konformale Techniken möglich (bspw. Boxtechnik). Zu bedenken ist jedoch der Anstieg der Integraldosis in Hinblick auf das Risiko radiogener Zweitmalignome. Wir bevorzugen daher konventionelle Gegenfeldtechniken.

Cave
Eine Erweiterung der Bestrahlungsfelder auf die ipsilateral-iliakalen Lymphknoten führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Therapieergebnisse bei allerdings erhöhter Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Leukopenie und Reduktion der Spermatogenese.

Cave
Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine Bestrahlung der Iliakal- oder Inguinal-Skrotal-Region bei Voroperationen die Prognose verbessert. Die Indikation muss daher insbesondere bei jüngeren Patienten sehr zurückhaltend gestellt werden.

Im Stadium II wird das Bestrahlungsfeld als »Hockeystick« unter Einschluss der iliakal kommunen Lymphknotenstationen (anatomischer Referenzpunkt: Pfannendach) ausgedehnt. Die laterale Feldgrenze verläuft dann vom Querfortsatz LWK 4 bis zum lateralen Pfannendacherker. Kaudomedial werden Blase und Darmanteile ausgeblockt.

Auch ohne Anlage einer Hodenkapsel ist die Streustrahlenbelastung des kontralateralen Hodens bei der niedrig dosierten rein paraaortalen Bestrahlung im Stadium I minimal. Es gibt kein signifikantes Risiko einer radiogenen Infertilität. Zu beachten ist, dass etwa zwei Drittel aller Patienten bereits vor der Strahlenbehandlung eine Oligo- oder Azoospermie aufweisen. Im Stadium II wird bei nach kaudal erweitertem Feld obligat eine Hodenkapsel empfohlen, da aufgrund der unmittelbaren Nähe der unteren Feldgrenze zum kontralateralen Hoden mit einer hohen Streustrahlenbelastung gerechnet werden muss. Die Hodenkapsel sollte in Primärstrahlrichtung etwa 2–2,5 cm Bleiäquivalent aufweisen, zum Körper hin, da hier nur Streustrahlung auftritt, kann die Dicke 1–1,5 cm betragen. Eine solche Kapsel reduziert die Dosis am Hoden auf weniger als 2 %. Bei der fraktionierten Behandlung führen Dosen von 1–1,5 Gy zur reversiblen Azoospermie, die bei Dosen über 1,5 Gy irreversibel wird. Bei einer kumulativen Gesamtbelastung des Hodens von weniger als 0,2–0,3 Gy, wie sie auch ohne Hodenkapsel bei der niedrig dosierten Bestrahlung der Paraaortalregion zu erwarten ist, ist keine Beeinträchtigung der Spermatogenese zu befürchten. Unabhängig von diesen Aspekten sollte aus forensischen Gründen eine Aufklärung über die Möglichkeit der Kryokonservierung vor Radiatio erfolgen. Aus Sicherheitsgründen empfehlen wir, auch im Stadium I eine Hodenkapsel anzulegen.

Der Einsatz der CT- oder MRT-gestützten 3-D-Bestrahlungsplanung wird v. a. bei Vorliegen veränderter anatomischer Verhältnisse wie z. B. bei einer starken Skoliose vorteilhaft sein. Neben einer besseren Erfassung bei Lymphknotenbulk im Stadium II können hier v. a. die medialen Anteile der Nieren besser geschont werden.

Cave
Bei der Generierung des Planungszielvolumens sollte jedoch die nicht unerhebliche Lagerungsungenauigkeit im Abdomenbereich berücksichtigt werden.

Cave
Es gilt zu bedenken, dass die Lymphbahnen nicht den knöchernen Leitstrukturen der Wirbelsäule folgen, sondern entlang der Blutgefäße verlaufen und insbesondere bei Aortenkinking deutlich abweichen können.

28.4 Ergebnisse

Bei Seminomen im Stadium I werden nach Orchiektomie und adjuvanter Bestrahlung der paraaortalen Lymphknotenstationen rezidivfreie Überlebensraten von 96–99 % und Gesamtüberlebensraten nach 10 Jahren von 99–100 % erreicht.

Trotzdem wird der Einsatz der Radiotherapie kontrovers diskutiert, da die Gesamtüberlebensraten mit der Surveillance-Strategie sowie der Carboplatintherapie ebenfalls 99–100% erreichen. Aufgrund der gegensätzlichen Zielsetzung von Surveillance und aktiver Therapie einerseits sowie der unterschiedlichen Toxizität von Radiatio und Chemotherapie andererseits sollten alle 3 Optionen mit den Patienten besprochen und abgewogen werden.

Im Stadium IIA und B können durch eine optimale Therapie rezidivfreie Überlebensraten von 95 % im Stadium IIA und 89 % im Stadium IIB erreicht werden. Das tumorspezifische Überleben nach primärer Radiatio erreicht Dank platinhaltiger Chemotherapie im Rezidivfall ebenfalls 99–100 %. Ab dem Stadium IIC sinken die Überlebensraten. In Abhängigkeit der Prognoseklassifikation liegt das Gesamtüberleben bei stadiengerechter Therapie trotzdem bei 80–90 %.

28.5 Nebenwirkungen

Die paraaortale Bestrahlung wird üblicherweise gut toleriert.

Im Vordergrund steht gastrointestinale Toxizität. Als wesentliche und häufigste Nebenwirkung beobachtet man bei fast der Hälfte der Patienten vorübergehend Übelkeit. Eine therapiebedürftige Emesis tritt in weniger als 5 % der Fälle auf. Hier ist der prophylaktische Einsatz von Antiemetika sinnvoll. Eine erhöhte Stuhlfrequenz wird bei etwa 10 % der Patienten beobachtet mit klinisch relevanter Diarrhö in 1 % der Fälle. Bei den etwas ausgedehnteren Bestrahlungsfeldern im Stadium II mit geringfügig höherer Bestrahlungsdosis steigt die Inzidenz für therapiebedürftige Emesis sowie Diarrhö geringfügig auf 10 % bzw. 5 % an. Spätkomplikationen am Darm wurden in der deutschen Therapiestudie zur Bestrahlung der Stadien I und IIA und IIB nicht beobachtet. Die prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums, auf die heutzutage weitestgehend verzichtet werden sollte, führt zu einer messbaren Erhöhung letaler kardialer und pulmonaler Komplikationen. Untersuchungen aus den letzten Jahren weisen darauf hin, dass auch bei ausschließlich infradiaphragmaler Strahlentherapie ein erhöhtes Risiko kardialer Komplikationen im Vergleich mit einem nichtbestrahlten Kontrollkollektiv auftreten kann. Von Bedeutung ist hier möglicherweise die Wahl der kranialen Feldgrenze, die Einfluss auf die Miterfassung kleiner Abschnitte des Herzens hat. Auch ein renaler Effekt mit subklinischer Erhöhung des mittleren Blutdrucks sowie metabolischen Veränderungen, die sekundär zur Erhöhung des kardialen Risikos führen könn-

ten, wird diskutiert. Bei der Bestrahlungsplanung sollten die Nieren daher sorgfältig geschont werden.

Die Toleranzdosis des menschlichen Hodens liegt extrem niedrig, so dass Einzeitdosen um 6 Gy zu einer irreversiblen Vernichtung der Spermatogenese führt. Aufgrund eines inversen Fraktionierungseffektes mit Akkumulation bestrahlter Spermatozyten in der radiosensiblen G2-Phase können nach fraktionierter Bestrahlung schon 2 Gy zu dauerhaften Schädigungen führen. Eine Kryokonservierung von Spermien sollte daher mit den Patienten prinzipiell diskutiert werden (s. oben). Allerdings weisen bereits 60–70 % der Patienten prätherapeutisch eine Störung der Spermatogenese auf. Die Dosisbelastung des Hodens bei der paraaortalen Bestrahlung liegt jedoch nach unterschiedlichen Studien lediglich bei etwa 0,2 Gy. Die Hormonproduktion der Leydig-Zellen ist deutlich radioresistenter, sodass erst ab Dosen über 16–20 Gy messbare Veränderungen der Hormonspiegel beobachtet werden.

Eine exakte Abschätzung des Risikos für bestrahlungsinduzierte Sekundärneoplasien liegt nicht vor. Verschiedene Serien berichten über ein erhöhtes Risiko um den Faktor 1,3–2,5. Die Beschränkung der Bestrahlungsfelder im Stadium I minimiert hierbei die Inzidenz. Die größte Untersuchung mit über 40000 Patienten und Nachsorgezeiten bis 40 Jahren ergab ein durchschnittlich erhöhtes relatives Risiko nach 10–35 Jahren von 1,7–1,9. Zu beachten ist, dass das relative Risiko durch Chemo- und Strahlentherapie etwa im gleichen Umfang steigt. Außerdem kann eine therapieunabhängige Tumorneigung dieser Patienten nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus reflektieren die Daten Ergebnisse von Behandlungskonzepten unter Einschluss supradiaphragmaler Lymphknotenstationen, die heute obsolet sind. Eine Analyse von Patienten des Norwegian Radium Hospital nach begrenzter infradiaphragmaler Bestrahlung zeigte nur eine grenzwertige Zunahme an Zweitneoplasien.

28.6 Nachsorge

Die meisten Rezidive nach NSKZT und Seminomen treten innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärtherapie auf. Unter Surveillance sind beim Seminom jedoch Spätrezidive möglich.

Cave
Eine (lebens)lange Nachsorge ist notwendig.

Die regelmäßige Nachsorge sollte neben der klinischen Untersuchung mit Palpation des Skrotums, des kontralateralen Hodens und der Lymphknotenstationen auch apparative Verfahren beinhalten.

In regelmäßigen Abständen sollten eine Computertomographie des Abdomens, Bildgebung des Thorax sowie eine Sonographie des kontralateralen Hodens zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms auf dem Boden einer TIN durchgeführt werden. Das Risiko für einen kontralateralen Zweittumor liegt bei 4–5%. Die Frequenz der Untersuchungen sollte sich nach dem erwarteten jährlichen Rezidivrisiko richten, das von der Behandlungsstrategie bestimmt wird.

AFP, β-HCG und LDH sollen in der Nachsorge regelmäßig bestimmt werden, wobei spezifische Serummarker für das Seminom nicht existieren. Die Bestimmung der hPlAP ist bei Seminompatienten mit initialer Erhöhung dieses Markers sinnvoll.

Cave
Da AFP aus Dottersackanteilen gebildet wird, ist eine AFP-Erhöhung nicht mit der Diagnose eines Seminoms vereinbar. Sie muss in der Nachsorge an ein nichtseminomatöses Rezidiv denken lassen.

Da β-HCG aus Trophoblastenanteilen freigesetzt wird, die grundsätzlich in jedem Seminom zu finden sein können, kann es auch teilweise im Serum von Seminompatienten nachgewiesen werden. Es kann dann als Verlaufsparameter in der Nachsorge dienen.

Hierbei gilt es jedoch zu bedenken, dass ein posttherapeutisches Einschmelzen von Tumorzellen auch im Sinne eines »Releasephänomens« zu einer transienten Markererhöhung führen kann. Ebenso sollte auch wie nach der Orchiektomie die Serumhalbwertszeit der Marker bei der Interpretation der Werte berücksichtigt werden.

28.7 Aktuelle Trends

Aufgrund der ausgezeichneten Therapieergebnisse mit nahezu uneingeschränkter Lebenserwartung der Seminompatienten richtet sich das Hauptaugenmerk zur Zeit auf die Reduktion der therapieassoziierten Toxizität, insbesondere in der chronischen Phase nach Behandlung. Der Einsatz der 3-D-Bestrahlungsplanung erlaubt eine sichere Erfassung der Zielvolumina und in einigen Fällen die Reduktion der Feldgröße. Beide Effekte – Reduktion der Dosis auf mittlerweile 20 Gy, Minimierung der Bestrahlungsvolumina – führen zu einer weiteren Reduktion der Morbidität und insbesondere auch des Risikos für die Entwicklung eines Sekundärtumors. Darüber hinaus beschäftigen sich aktuelle Studien mit der Möglichkeit einer risikoadaptieren Surveillance für das Seminom im Stadium I vergleichbar zur Situation beim NSKZT. Das Ziel ist es, möglichst vielen Patienten eine aktive und potenziell toxische Therapie zu ersparen. Im Stadium IIA und IIB zeichnen sich neuen Konzepte mit einem abgestuften Dosiskonzept und insgesamt reduzierten Gesamtdosen im Bereich makroskopischer Tumormanifestationen,

oder aber mit einer sequenziellen Chemo-Radiotherapie (Carboplatin) ab. Systematische Analysen zum Nutzen technischer Untersuchungen in der Nachsorge weisen darauf hin, dass die regelmäßige bildgebende Diagnostik einen eher geringen Stellenwert hat.

Literatur

Aparicio J, Germa JR, Del Muro XG, et al. (2005) Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 23: 8717–8823

Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C et al. (1999) Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. Int J Cancer 83:823–827

Claßen J, Souchon R, Hehr T, Bamberg M (2001) Treatment of early stage testicular seminoma. J Cancer Res Clin Oncol 127:475–481

Claßen J, Bamberg M (1999) Gonadal toxicity and fertility after radiotherapy for testicular seminoma. Onkologie 22:66–68

Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. (2003) Radiotherapy for stage IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 21:1101–1106

Claßen J, Souchon R, Hehr T et al. (2009) Posttreatment surveillance after paraaortic radiotherapy for stage I seminoma: a systematic analysis. J Cancer Res Clin Oncol 136: 227–232

Claßen J, Schmidberger H, Souchon R, et al. (2009) What is the value of routine follow-up in stage I seminoma after paraaortic radiotherapy? An analysis of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) in 675 prospectively followed patients. Strahlenther Onkol 185: 349–354

Coia LR, Hanks GE (1988) Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: an analysis of the Pattern of Care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:29–35

Dieckmann K-P, Claßen J, Souchon R, Loy V (2001) Therapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) – eine Übersicht auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin (EBM). Wien Klin Wochenschr 113(1–2):7–14

Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A et al. (1999) Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer 85:988–997

Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, et al. (2008) Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a spanish germ cell cancer group study. J Clin Oncol 26: 5416–5421

International Germ Cell Collaborative Group IGCCCG (1997) The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastasic germ cell cancer. J Clin Oncol 15:594–603

Krege S, Beyer J, Souchon S, et al. (2008) European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. Europ Urol 53: 478–496

Krege S, Beyer J, Souchon S, et al. (2008) European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part II. Europ Urol 53: 497–513

Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. (2005) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 366: 293–300

Schmidberger H, Bamberg M (1995) Therapieoptionen bei testikulären Seminomen in den frühen Stadien. Strahlenther Onkol 171:125–139

Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. (2005) Second cancers among 40 576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 97:1354–65

Weibliches Becken

J. Bahnsen, G. Hänsgen, W. Harms

29.1 Allgemeines – 761
29.1.1 Epidemiologie – 761
29.1.2 Anatomie des weiblichen Genitale – 761
29.1.3 Prätherapeutische Diagnostik und Stadieneinteilung – 762
29.1.4 Bestrahlungstechnik und Zielvolumendefinition – 765
29.1.5 Tumorbiologie gynäkologischer Malignome – 765
29.1.6 Nebenwirkungen – 766
29.1.7 Nachsorge – 768

29.2 Zervixkarzinom – 768
29.2.1 Allgemeines, Epidemiologie – 768
29.2.2 Pathologie und Tumorbiologie – 768
29.2.3 Staging – 769
29.2.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 769
29.2.5 Bestrahlungstechnik – 772
29.2.6 Ergebnisse – 775
29.2.7 Nebenwirkungen der Strahlentherapie von Zervixkarzinomen – 776
29.2.8 Nachsorge, Rezidivtherapie – 776
29.2.9 Aktuelle Trends und laufende Studien – 777

29.3 Endometriumkarzinom – 778
29.3.1 Allgemeines, Epidemiologie – 778
29.3.2 Pathologie – 778
29.3.3 Staging – 778
29.3.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 779
29.3.5 Bestrahlungstechnik – 780
29.3.6 Ergebnisse – 782
29.3.7 Nebenwirkungen – 783
29.3.8 Nachsorge, Rezidivtherapie – 783
29.3.9 Aktuelle Trends und laufende Studien – 783

29.4 Vulvakarzinom – 784
29.4.1 Allgemeines, Epidemiologie – 784
29.4.2 Pathologie – 784
29.4.3 Staging – 784
29.4.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 785
29.4.5 Bestrahlungstechnik – 785

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_29, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

29.4.6 Ergebnisse – 786
29.4.7 Nebenwirkungen – 786
29.4.8 Nachsorge, Rezidivtherapie – 787
29.4.9 Aktuelle Trends und laufende Studien – 787

29.5 Vaginalkarzinom und vaginale Rezidive – 787
29.5.1 Allgemeines, Epidemiologie – 787
29.5.2 Pathologie – 788
29.5.3 Staging – 788
29.5.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation – 788
29.5.5 Bestrahlungstechnik – 789
29.5.6 Ergebnisse – 790
29.5.7 Nebenwirkungen – 791
29.5.8 Nachsorge, Rezidivtherapie – 791
29.5.9 Aktuelle Trends und laufende Studien – 791

29.6 Sonstige Tumoren des weiblichen Beckens – 791
29.6.1 Ovarialkarzinome – 791
29.6.2 Tubenkarzinome – 792
29.6.3 Sarkome und Karzinosarkome – 793
29.6.4 Melanome des weiblichen Genitale – 793
29.6.5 Throphoblasttumoren – 794
29.6.6 Lymphome des weiblichen Genitale – 794

Literatur – 794

Überblick

Die Organe des weiblichen Beckens können von einer Vielzahl ganz unterschiedlicher Tumorarten befallen werden.

Während früher das Zervixkarzinom das häufigste und damit für den Radioonkologen wichtigste Karzinom darstellte, hat heute das Endometriumkarzinom die höchste Inzidenz. Das Ovarialkarzinom ist die häufigste Todesursache aller gynäkologischen Unterbauchtumoren. Im Folgenden werden die für den Radioonkologen wichtigsten Tumoren, das Zervix- und das Endometriumkarzinom, ausführlich behandelt. Die Therapie von Ovarialkarzinomen bietet selten Bestrahlungsindikationen und wird nur kurz abgehandelt.

29.1 Allgemeines

29.1.1 Epidemiologie

Tab. 29.1 zeigt, dass Tumoren der Organe des weiblichen Beckens 11,5 % aller Tumoren der Frau ausmachen.

29.1.2 Anatomie des weiblichen Genitale

Abb. 29.1 zeigt einen Sagittalschnitt des weiblichen Beckens. Die enge Lagebeziehung von Geschlechtsorganen, harnableitenden Wegen und Rektum erklären die Symptomatik fortgeschrittener Genitalkarzinome (Harnstauung, Darmverschluss) und die Risiken bei kurativer Strahlentherapie. Für die Brachytherapie ist wichtig, dass der Uterus gegenüber der Scheide nach ventral geknickt ist (Anteflexion, Anteversion).

Die Ausbreitung aller gynäkologischen Tumoren folgt gemeinsamen Wegen (Abb. 29.2). Der Hauptstrom der Lymphe aus der Gebärmutter erfolgt parallel zur A. uterina in den Parametrien zur Beckenwand hin. Dort mündet er in die iliakalen Lymphknoten. Die Parametrien bilden den wichtigsten Halteapparat des Uterus und setzen an der Cervix uteri an. Zervixkarzinome liegen dem parametranen Lymphabfluss daher am nächsten und metastasieren relativ rasch in die iliakalen Lymphknoten. Das Lymphstromgebiet von A. iliaca interna und externa vereinigt sich zur A. iliaca communis.

Rechte und linke Arteria-iliaca-communis-Bahn münden in die paraaortale und parakavale Lymphabflussbahn (Abb. 29.3). Anus und Vulva haben ihren Lymphabfluss in die inguinalen Lymphknoten der Leistenregion. Diese wiederum münden in die Iliaca-externa-Lymphknoten.

Der Lymphknotenbefall aller gynäkologischen Tumoren lässt sich auf diese Weise leicht ableiten. Die Lymphknotenmetastasierung im kleinen Becken erfolgt von einer Station zur nächsthöheren.

Tipp

Skip-Metastasen, das heißt das Überspringen einzelner Lymphknotenregionen, sind sehr selten. Ist der Befall einer Lymphknotengruppe bekannt, so muss mit dem Befall der nächsten Station gerechnet werden; diese sollte dann bestrahlt werden.

Eine retrograde Metastasierung tritt in der Regel nur dann auf, wenn ausgedehnte Lymphknotenmetastasen den Lymphabfluss der antegraden Richtung blockieren.

So lässt sich ableiten, dass Tumoren der Zervix, des Uterus und der Scheide zunächst über die Parametrien in die Iliaca-interna- und -externa-Lymphknoten metastasieren (Abb. 29.3). Tumoren der Vulva, des Damms und des Anus metastasieren zunächst in die inguinalen Lymphknoten. Die »Wasserscheide« des Lymphabflusses liegt zwischen dem unteren und mittleren Drittel der Scheide. Tumoren des unteren Scheidendrittels metastasieren in die inguinalen Lymphknoten. Tumoren der Vulva und der distalen Scheide, die das mittlere Scheidendrittel erreichen, können zusätzlich über den parametranen Lymphabflussweg direkt in die iliakalen Lymphknoten metastasieren. Ein Zervixkarzinom, welches das untere Scheidendrittel erreicht hat, kann zusätzlich direkt in die inguinalen Lymphknoten metastasieren. Die »Wasserscheide« spiegelt sich in der FIGO-Klassifikation (und der TNM-Klassifikation) der Zervix wider. Zervixtumoren, die maximal zwei Drittel der Scheide infiltrieren, werden als FIGO IIa bzw. T2a klassifiziert. Wird das untere Drittel erreicht, werden sie als FIGO IIIa bzw. T3a klassifiziert. Ausgedehnte Zervixkarzinome befallen zusätzlich die präsakralen Lymphknoten. Das Ovarialkarzinom hat eine Sonderstellung, da fast alle Tumoren Kontakt mit der Peritonealhöhle haben. Der peritoneale Ausbreitungsweg ist daher der wichtigere. Zusätzlich kann jedoch das Ovarialkarzinom auch lymphogen metastasieren: in die Lymphknoten der Beckenwand und über die Arteria-ovarica-Lymphbahn direkt in die paraaortale Lymphabflussbahn. Diese direkte Ausbreitung in die paraaortalen Lymphknoten wird gelegentlich auch bei Endometriumkarzinomen beobachtet. Letztere haben über die Tuben einen Zugang zum Ovaricastromgebiet. Häufiger breiten sich Endometriumkarzinome nach kaudal in die Cervix uteri aus, von wo sie den Anschluss an die parametrane Lymphabflussbahn zur Beckenwand gewinnen. Während Zervixkarzinome stets zunächst die iliakalen Lymphknoten und erst dann paraaortale Lymphknoten befallen, können Endometriumkarzinome aortale Metastasen ohne iliakale Absiedlungen bilden.

Tab. 29.1 Tumoren des weiblichen Genitale: Inzidenz, Mortalität, Bestrahlungsfälle

	Inzidenz pro 10^5 Jahre	Mortalität pro 10^5 Jahre	Mortalität pro Inzidenz (%)	Bestrahlungsfälle[a]
Zervix	11,6 [d]	3,8 [d]	32,8	68
Endometrium	27 [d]	5,8 [d]	21,6	112
Vulva	2,5[b]	1,3[b]	52	24
Vagina	0,5[c]	0,2[c]	40	4
Ovar	18,6 [d]	11,3 [d]	71,5	19
Summe: weibliche Genitaltumoren	60,1; entspricht 11,3 % aller Tumoren	10,3; entspricht 10,3 % aller Tumoren	40,6	
Tumorerkrankungen insgesamt[b]	532,7 [d]	237,8 [d]	44,6	

[a] Klinik für Radioonkologie, Stendal 2007–2012.
[b] Hamburgisches Krebsregister 2010, rohe Inzidenz.
[c] Nach Zahlen des Annual Reports (Pecorelli 2006).
[d] Krebs in Deutschland 2007/2008 (RKI 2012).

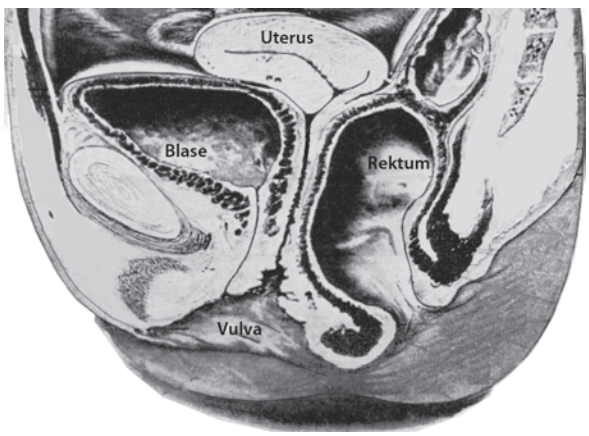


Abb. 29.1 Anatomie des weiblichen Genitale: Der Sagittalschnitt zeigt die enge Lagebeziehung der weiblichen Geschlechtsorgane zu Harnwegen und Rektum

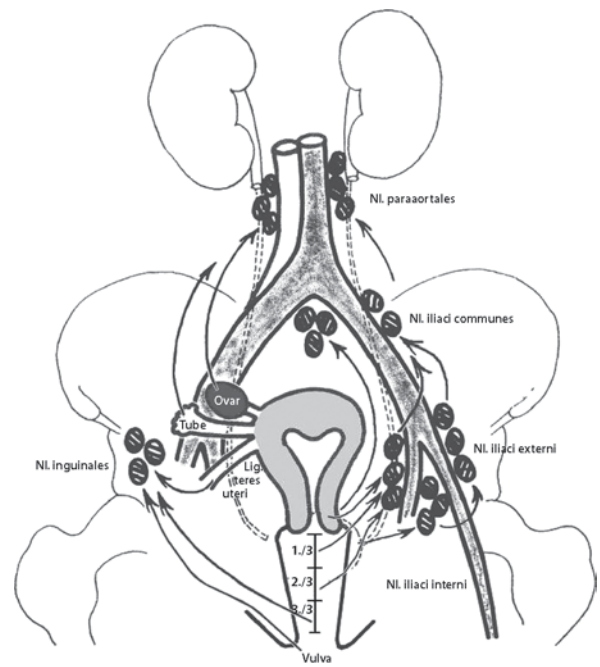


Abb. 29.2 Lymphabfluss des weiblichen Genitale: Man beachte den Lymphabfluss von unterem Scheidendrittel und Vulva in die inguinalen Lymphknoten und die mögliche direkte Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten von Ovar, Tube und Corpus uteri

29.1.3 Prätherapeutische Diagnostik und Stadieneinteilung

Bei gynäkologischen Unterbauchtumoren kommen folgende Untersuchungen zum Einsatz:

- gynäkologische Untersuchung: Spekulumeinstellung, bimanuelle vaginale und rektale Palpation,
- Sonographie: abdominal, transvaginal,
- Rektoskopie,
- Zystoskopie,
- CT und
- MRT.

Die gynäkologische Untersuchung ist unverzichtbar und sollte zur klinischen Stadieneinteilung von einem operativ erfahrenen Gynäkologen vorgenommen werden. Beim Vulvakarzinom können apparative diagnostische Methoden der klinischen Untersuchung wenig hinzufügen. Beim Vaginal- und Zervixkarzinom wird die Tumorausbreitung

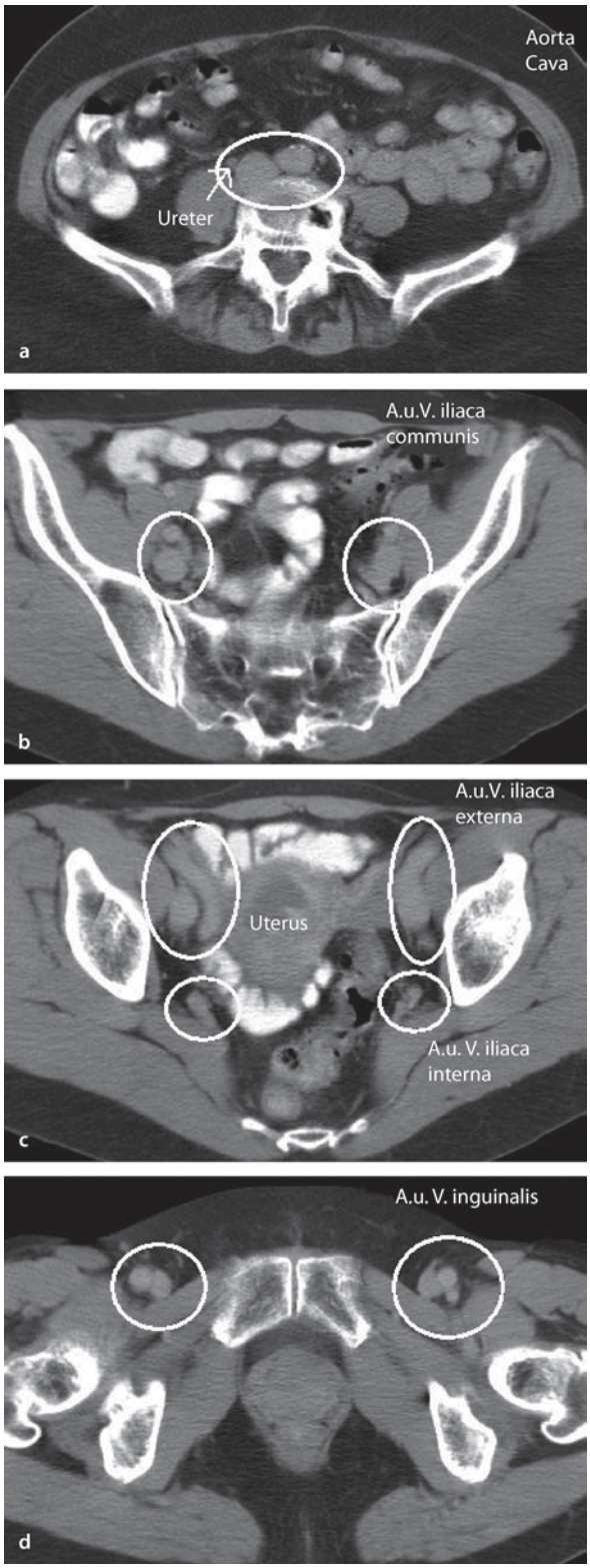


Abb. 29.3 Planungs-CT-Schnitte mit Kennzeichnung **a** der Aortalregion **b** der Iliaca-communis-Region **c** der Iliaca-externa- und -interna-Region und d der Inguinalregion

weitgehend klinisch erfasst. Insbesondere die Beurteilung der parametranen Tumorinfiltration gelingt mit der rektalen Palpation am besten. Beim Endometrium- und Ovarialkarzinom kann eine Größeneinschätzung vorgenommen werden.

Die Sonographie wird transabdominal bei gefüllter Harnblase vorgenommen. Beurteilt werden Größe und Ausdehnung der Zervix und des Uterus. Bei Ovarialtumoren ist die Darstellung von Zysten und deren Inhalt wichtig.

Cave
Bestehen bei Ovarialtumoren Zysten, muss auf solide Anteile geachtet werden.

Das Vorhandensein von Aszites wird dokumentiert. Die Darstellung beider Nieren ist notwendig, um akute oder chronische Stauungen festzustellen.

Wenn ein Harnleiter gestaut ist, muss geprüft werden, in welcher Höhe die Stenose liegt. Bei parametraner Infiltration kommt es typischerweise zu einer prävesikalen Stenose. Besteht die Stauung länger, so zeigt die Niere eine Verschmälerung der Nierenrinde bis zur funktionslosen Sackniere. Wird eine tumorbedingte Harnstauung festgestellt, kann eine weitergehende Funktionsdiagnostik erfolgen, z. B. durch ein seitengetrenntes Isotopennephrogramm. Diese Funktionsdiagnostik hat eine große Bedeutung, da zu entscheiden ist, ob eine operative Harnableitung (Fistelung, Schienung) sinnvoll ist. Im Falle einer funktionslosen Niere sollte die verbliebene maximal geschont werden. Eine ausreichende Nierenfunktion ist zusätzlich wichtig, um eine Cisplatin(Radio)chemotherapie durchführen zu können.

Die vaginale Sonographie wird auch als »verlängerter Finger des Gynäkologen« bezeichnet. Bei sehr guter Auflösung können Größe und Ausdehnung von Vaginal-, Zervix- und Endometriumkarzinomen dargestellt werden. Die vaginale Sonographie ist bei diesen Tumoren obligat und auch in der Verlaufskontrolle sinnvoll. Beim Zervixkarzinom ist sie zur Planung der Brachytherapie anwendbar.

Rektoskopie und Zystoskopie gestatten, die Infiltration dieser Nachbarorgane bei Zervix-, Vaginal- und Endometriumkarzinomen zu erkennen. Vor einer Strahlentherapie sollten zusätzlich komplikationsträchtige Begleiterkrankungen von Blase und Rektum erkannt werden. Nach einer Strahlentherapie können Rekto- und Zystoskopie den Schweregrad von Strahlenfolgen objektivieren.

Ein modernes Multislice-Spiral-CT kann Tumorgeometrie und Ausbreitung exakt darstellen. In vielen Zentren wird zum Staging eine CT des Körperstamms durchgeführt. Dabei werden Becken, Aortalregion, Leber, Lungen, Mediastinum und supraclavikuläre Lymphknoten geprüft. Bei negativem CT sind Fehlinterpretationen selten. Mik-

Tab. 29.2 Ermittlung des FIGO-Stadiums mit Hilfe der UICC-7-Klassifikation. (Wittekind 2010, Pecorelli 2009)

FIGO	UICC				
	Zervix	Endometrium	Vulva	Vagina	Ovar
0	Tis	Tis	Tis	Tis	Tis
I	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0
Ia	T1aN0M0	T1aN0M0	T1aN0M0		T1aN0M0
Ib	T1bN0M0	T1bN0M0	T1bN0M0		T1bN0M0
Ic	–	–	–	–	T1cN0M0
II	T2N0M0	T2N0M0	T2N0M0	T2N0M0	T2N0M0
IIa	T2aN0M0	T2aN0M0	–	–	T2aN0M0
IIb	T2bN0M0	T2bN0M0	–	–	T2bN0M0
IIc	–	–	–	–	T2cbN0M0
III		T3N0M0	T3N0M0 T1–2N1M0	T3N0M0 T1–3N1M0	T3N0M0
IIIa	T3aN0M0	T3aN0M0			T3aN0M0
IIIb	T1–3N1M0 T3bNxM0	T3bN0M0			T3bN0M0
IIIc	–	T1–3N1M 0			T3cN0M0 TxN1M0
IV					TxNxM1
IVa	T4NxM0	T4NxM0	TxN2M0 T3NxM0	T4NxM0	
IVb	TxNxM1	TxNxM1	TxNxM1	TxNxM1	

rometastasen der Lymphknoten sind nicht darstellbar. Die Darstellung einer Peritonealkarzinose ist mit modernen Geräten besser geworden, muss aber als unsicher gelten. Ein CT-Verdacht eines Befalls von Parametrien, Blase, Rektum und Lymphknoten sollte klinisch verifiziert werden, da die Irrtumsmöglichkeiten erheblich sind.

Die MRT hat besondere Bedeutung bei der Volumen- und Ausdehnungsdiagnostik des Zervixkarzinoms. Die MRT ist beim Nachweis von Hirn- und Knochenmetastasen sensitiver als das CT. Wie beim CT wird nur die Größe, nicht der metastatische Befall von Lymphknoten dargestellt.

Die Lymphographie ist eine sehr alte Methode, die im Gegensatz zu Sonographie, CT und MRT die Lymphknoten nicht nur darstellt, sondern Metastasen als Füllungsdefekte direkt sichtbar macht. Auch tumorbedingte Veränderungen der Lymphgefäße werden sichtbar. Gegenwärtig wird die Lymphographie kaum noch als diagnostische Leistung angeboten, da es ein invasives, zeitintensives Verfahren ist, das viel Erfahrung erfordert.

Die PET (Positronenemissionstomographie) stellt stoffwechselaktives Tumorgewebe dar und gestattet damit die Visualisierung größerer Tumormengen im Körper. Zur exakten Lokalisation wird meistens zusätzlich eine CT durchgeführt (PET-CT). Die Verfügbarkeit der PET ist noch unzureichend. Auch verweigern viele Kassen die Übernahme der hohen Kosten. Als wichtigstes Verfahren zur Visualisierung von Stoffwechselvorgängen wird der PET - CT künftig ein hoher Rang eingeräumt.

Eine Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen zum Ausschluss von Lungenmetastasen ist insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren obligat. Eine Knochenszintigraphie wird nur bei konkretem Metastasenverdacht empfohlen.

Aus den genannten Untersuchungsbefunden wird der Grad der Tumorausbreitung als Stadium abgeleitet. In der gynäkologischen Onkologie hat sich bis heute die FIGO-Stadieneinteilung gegenüber der TNM-Klassifikation behauptet. Die »Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique« (FIGO) vereinigt v. a. operativ tätige gynäkologische Onkologen, die eine einfachere, an Therapieentscheidungen orientierte Einteilung bevorzugen, während die UICC mit der TNM-Klassifikation auf eine für alle Tumorarten anwendbare Klassifikation Wert legt. Der Streit um die bessere Klassifikation hat sich durch die weitgehende Konvergenz beider Einteilungen relativiert. Im folgenden Text wurde die UICC-Klassifikation wiedergegeben. Die Bestimmung des FIGO-Stadiums mit Hilfe des TNM-Stadiums ist in Tab. 29.2 dargestellt. Bei

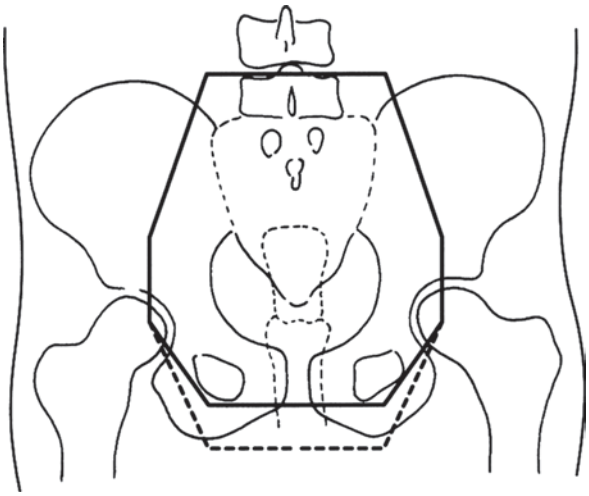


Abb. 29.4 Typische Feldgrenzen des a. p.-Feldes zur Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses (gestrichelt: vollständige Einbeziehung der Vagina)

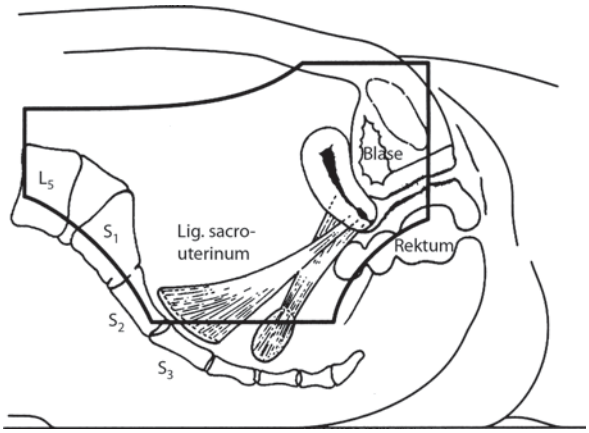


Abb. 29.5 Typische Feldgrenzen des seitlichen Felds zur Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses

der vorliegenden Darstellung der Stagingkriterien wurde wegen der Übersichtlichkeit auf die Nennung von Ausschlusskriterien verzichtet. Jedes vorhandene Kriterium führt zur Höherklassifikation. Bei den Stadiengruppen (I, II, III, IV) bedeutet Tx, dass jedes T erlaubt ist (T1 oder T2, T3, T4).

Die Unterscheidung von präoperativem und postoperativem Stadium ist beim Vergleich der Therapieergebnisse von primärer Operation und Strahlentherapie wichtig. Bei gleichem Stadium haben primär operierte Patientinnen oft eine geringere Tumorausbreitung als primär bestrahlte, da im Falle einer Operation bisher unbekannte Metastasen entdeckt werden können, die dann zur Höherklassifizierung führen. Bei der Beurteilung »historischer« Therapieergebnisse ist eine subtile Kenntnis der damals üblichen Stadieneinteilung und der Verwendung diagnostischer Methoden erforderlich, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

29.1.4 Bestrahlungstechnik und Zielvolumendefinition

Bei der Bestrahlungsplanung gynäkologischer Tumoren werden die gleichen Lymphknotenregionen in unterschiedlicher Ausdehnung erfasst.

In den Abb. 29.3 ist für jede Lymphknotenregion ein CT-Querschnitt in Feldmitte dargestellt. Um den Verlauf der Gefäße besser verfolgen zu können, beginnt man mit der Segmentierung am besten unterhalb der Aortalregion. Die Aortengabel liegt in Höhe L4–L5 und bildet die Grenze zwischen Iliaca-externa- und Paraaortalregion. Man sollte ein Drittel des M. psoas in das Zielvolumen (ZV) einbeziehen. Die Aortengabel ist häufig Sitz von befallenen Lymphknoten und sollte nicht durch einen Mittelblock unterdosiert werden. Die Gabelung von A. iliaca communis in A. iliaca externa und interna ist ebenfalls häufiger Sitz von Lymphknotenmetastasen. Die A. iliaca externa verläuft nach ventral und liegt im distalen Anteil bereits extrapelvin. Eine Einbeziehung der extrapelvinen Iliaca-externa-Bereiche in das ZV erhöht die Strahlenbelastung der Blase erheblich und kann oft entfallen. Durch moderne Techniken wie IMRT, VMAT und Tomotherapie können die akuten und chronischen Nebenwirkungen an Darm und Harnwegen so entscheidend gesenkt werden, dass diese Techniken immer angewandt werden sollten, wenn sie zur Verfügung stehen.

Die Abb. 29.4 und Abb. 29.5 zeigen typische Feldgrenzen einer Boxbestrahlung des pelvinen Lymphabflusses.

29.1.5 Tumorbiologie gynäkologischer Malignome

Viele grundlegende onkologische Basismechanismen wurden bei gynäkologischen Tumoren erstmalig entdeckt, da Vulva-, Vaginal- und Zervixkarzinome direkt zugänglich sind. Das Präkanzerosekonzept und die daraus entwickelte Krebsfrüherkennung wurden am Zervixkarzinom verifiziert.

In den letzten Jahren konnte die Bedeutung der Tumoroxygenierung dargestellt werden (Höckel u. Vaupel 2001). Tumorzellen haben durch ihre Stoffwechselaktivität einen hohen Sauerstoffverbrauch, der durch die Zellteilung ständig steigt. Daher entstehen bereits wenige Millimeter unter der Tumoroberfläche Sauerstoffmangelregio-

nen. Zur Verbesserung der Versorgung werden in diesen Gebieten Zytokine (z. B. VEGF) freigesetzt, welche die Gefäßneubildung stimulieren. Diese rasch gebildeten Gefäße sind funktionell schlechter als normale Gefäße und können die Tumorhypoxie nur teilweise kompensieren. Im Tumorinneren sterben die Tumorzellen ab und werden durch hartes fibröses Gewebe ersetzt. In den Randgebieten mit Sauerstoff und Substratmangel können die Tumorzellen zwar überleben, reduzieren aber ihre Stoffwechsel- und Mitoseaktivität. Diese Zellen sind durch den Sauerstoffeffekt wenig strahlensensibel. Es konnte nachgewiesen werden, dass Zervixkarzinome mit ausgeprägter Tumorhypoxie schlechtere Heilungsergebnisse aufwiesen als gut oxygenierte (Höckel et al. 1999). Zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung bei anämischen Frauen können Transfusionen oder Erythropoetin eingesetzt werde. Inzwischen liegen Daten dafür vor, dass eine Anämie die Heilungsergebnisse des Zervixkarzinoms verschlechtert (Munstedt 2005).

Mangelhafte Gefäßversorgung vermindert auch die Wirksamkeit der Chemotherapie. In gefäßarmen Rezidivregionen nach Bestrahlung ist die Chemotherapie kaum wirksam. Tumorgefäße können therapeutisch durch VEGF-Hemmer (z. B. Bevazizumab, Avastin®) angegriffen werden. Die Strahlentherapie wirkt bei fortgeschrittenen Tumoren z. T. durch Zerstörung von Tumorgefäßen (Tumorbetteffekt). Dies hat indirekt eine ausgedehnte zentrale Nekrose des Tumors zur Folge.

29.1.6 Nebenwirkungen

Bei der Strahlentherapie aller gynäkologischen Tumoren werden die gleichen Risikoorgane belastet:

- Haut,
- Darm,
- Harnwege und
- Lymphabfluss.

Ferner besteht das Risiko endokriner und hämatologischer Veränderungen, von Blutungen und thromboembolischer Komplikationen, von vaginalen Reaktionen und Verklebungen sowie von Knochenveränderungen.

Nebenwirkungen der Haut.

Strahlenbedingte Hautreaktionen spielen an Bauch und Rücken eine geringe Rolle. Sehr quälend sind dagegen Reaktionen der Vulva und der Analfalte. Durch Nässe und Reibung bildet sich an der Vulva leicht eine feuchte Epitheliolyse aus, die beim Wasserlassen und bei der Intimhygiene massive Beschwerden verursacht. Bei der Bestrahlungsplanung muss auf die Schonung dieser Regionen sorgfältig geachtet werden. Die Frauen müssen über eine schonende Pflege von Vulva und Analregion ausdrücklich unterrichtet werden. Bei manifester Epitheliolyse können Adstringenzien und lokale Kortikoide die Beschwerden lindern.

Nebenwirkungen des Darms.

Während der Strahlentherapie des Beckens klagen die meisten Patientinnen über allgemeine Schwäche, Schwindel und Übelkeit. Im Therapieverlauf tritt eine mittelgradig bis stark ausgeprägte Diarrhö hinzu, die konsequent mit darmwirksamen Opioiden (z. B. Loperamid) behandelt werden muss. Gerade bei stark ausgeprägten Diarrhöen ist auf eine ausreichende orale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr zu achten. Elektrolyte sollten besonders bei älteren Frauen mit Diarrhoe kontrolliert werden, da lebensbedrohliche kardiale Komplikationen drohen. Eine akute radiogene Proktitis kann zu Schmerzen beim Stuhlgang (Grad I), Schleimabsonderungen und analgetikabedürftigen Schmerzen (Grad II) oder sogar Blutabsonderungen (Grad III) führen. Bei jeder Strahlenbelastung des Darms kann es zu schweren Spätfolgen kommen. Schleimhautulzerationen, Stenosen und Fisteln können operative Folgeeingriffe bis hin zum Anus praeter erforderlich machen. Prädilektionsstellen für Ulzerationen, Nekrosen und Fisteln sind die wenig mobilen Darmanteile wie Rektum, distale Sigmaschleife und das terminale Ileum. Chronische rektale Blutungen können wiederholte Transfusionen notwendig machen. Zur Therapie werden kortikoidhaltige Klysmen eingesetzt. Die Rate an Nebenwirkungen korreliert mit der Gesamt- und Einzeldosis sowie mit dem bestrahlten Darmvolumen. Eine sorgfältige Bestrahlungsplanung kann die Darmbelastung entscheidend senken. Die Klassifikation der Nebenwirkungen am Darm ist in ◘ Tab. 29.3 zu finden.

Nebenwirkungen der Harnwege.

Abhängig von der Lokalisation der ventralen Feldgrenze und des mitbestrahlten Blasenvolumens können mild bis stark ausgeprägte radiogene Zystitiden auftreten, die symptomatisch oder bei nachgewiesener bakterieller Infektion mit Antibiotika zu behandeln sind. Radiogene Symptome bestehen in Dysurie und Nykturie (Grad I), Blasenkrämpfen oder stündlichem nächtlichen Harndrang (Grad II) und Hämaturie bzw. Harnverhalt, gelegentlich verbunden mit schmerzhaften Blasenkrämpfen (Grad III). Bekannte Spätfolgen sind Harnleiterstenosen, Blasenschrumpfungen und Fistelbildung. Gelegentlich findet man bei der Nachsorge eine stumme Niere, deren Ursache eine bislang nicht erkannte Ureterstenose ist. Die Klassifikation der Nebenwirkungen an der Harnblase ist ebenfalls ◘ Tab. 29.3 zu entnehmen.

Tab. 29.3 Klassifikation der akuten Nebenwirkungen an Darm und Harnblase nach den Toxizitäts(CTC)-Kriterien.(Modifiziert nach Seegenschmiedt 1998)

Toxizität/Grad	0	1 gering/leicht	2 mäßig/deutlich	3 stark/ausgeprägt	4 lebensbedrohlich
Diarrhö	–	2–3 Stühle pro Tag	4–6 Stühle pro Tag oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	7–9 Stühle pro Tag oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	> 10 Stühle pro Tag oder blutige Diarrhö
Hämaturie	–	Mikroskopisch	Makrohämaturie oder Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnsel	Bedrohlich, Transfusion nötig
Hämorrhagische Zystitis	–	Mikroskopisch	Makrohämaturie	Blasenspülung nötig	Zystektomie bzw. Transfusion
Inkontinenz	–	Stressinkontinenz	Spontan, Kontrolle möglich	Unkontrolliert	–
Dysurie	–	Geringe Schmerzen oder Brennen, keine Therapie	Mäßige Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente kontrollierbar	Starke Schmerzen oder Brennen, durch Medikamente nicht kontrollierbar	–
Harnverhalt	–	Restharn > 100 cm^3, gelegentliche Dysurie oder Katheter nötig	Katheter immer zur Entleerung nötig	Operativer Eingriff nötig	–
Vermehrter Harndrang	N	Gering vermehrt oder nächtlicher Harndrang	Mäßig vermehrter Harndrang: > 2-Faches des Normalen, aber < 1-mal/h	Stark vermehrter Harndrang: > 1-mal/h, oder Katheterisierung nötig	–
Blasenkrämpfe	–	–	Vorhanden	–	–
Ureterobstruktion	–	Unilateral, kein Eingriff nötig	Bilateral, kein Eingriff nötig	Inkomplett bilateral, Operation nötig	Komplette bilaterale Obstruktion
Fistelbildung	–	–	–	Vorhanden	–

Nebenwirkungen des Lymphabflusses.

Durch die zunehmend radikalere Lymphonodektomie sieht man bereits postoperativ Störungen des Lymphabflusses. Die Strahlentherapie kann zu einer weiteren Obliteration der verbliebenen Lymphbahnen führen. Die Folge sind Lymphödeme der Beine, die manchmal nach kranial bis zum Mons pubis reichen. Trotz Lymphdrainage und Tragen von Gummistrümpfen ist die Chronifizierung von Lymphödemen nicht immer zu verhindern.

Hämatologische Störungen.

Wegen des großen Volumens einer Beckenbestrahlung können Leuko- und Thrombozytopenien auftreten, weshalb wöchentliche Blutbildkontrollen erfolgen sollten. Prätherapeutisch bestehende Anämien sollten korrigiert werden, da die Anämie die Hypoxie von Tumoren verstärkt und so die Strahlensensibilität senkt. Durch eine kombinierte Radiochemotherapie können die beschriebenen Akutreaktionen erheblich verstärkt werden, sodass eine stationäre Aufnahme oftmals unumgänglich ist. Vaginale Blutungen sind Leitsymptom vieler gynäkologischer Tumoren. Diese können sich unter der Therapie z. B. durch Tumorzerfall oder durch Verletzungen bei der Brachytherapie (Uterusperforation) bedrohlich steigern. Während Blutungen unter klinischer Behandlung beherrscht werden können, stellen Thromboembolien der Beckenvenen eine erhebliche Bedrohung dar. Tumorinfiltration der Beckenwand oder der Leiste führen zu Stase und Gerinnselbildung. Als Folge können Schwellungen der Beine und Lungenembolien auftreten.

Sonstige Nebenwirkungen.

Insbesondere bei der Applikation von 5-FU in der adjuvanten Situation können starke Mukositiden im HNO-Bereich auftreten. Die Ovarialfollikel sind außerordentlich strahlenempfindlich. Bereits nach einer Belastung der Ovarien von über 5 Gy muss mit einer Ovarialinsuffizienz gerechnet werden. Bei Zervix- und Vulvakarzinomen sollte in diesen Fällen großzügig substituiert werden. Beim Endometriumkarzinom muss wegen der möglichen Hormonsensitivität der Tumoren von Östrogengaben abgera-

ten werden. An der Vagina zeigt sich ein Erythem (Grad I), seltener mit serös-fibrinösen Auflagerungen oder gar in Form einer konfluierenden fibrinösen Mukositis. Eine Verkürzung und Verklebung der Vagina, eine mögliche Komplikation nach einer intrakavitären Brachytherapie, kann durch eine frühzeitige lokale Behandlung mit östrogenhaltigen Salben reduziert werden. Des Weiteren sollten insbesondere jüngere Patientinnen darauf hingewiesen werden, Dilatationsbehandlungen oder den Geschlechtsverkehr nach Ende der Radiotherapie wieder aufzunehmen, um eine Verklebung der Vagina zu vermeiden. Eine weitere gefürchtete Spätfolge ist die Osteoradionekrose, die sich typischerweise in den am stärksten belasteten Beckenabschnitten, in der Iliosakralfugenregion, gefolgt vom Os pubis und Os ischii manifestiert. Diese Spätfolge tritt im Median 11 Monate nach der Bestrahlung auf (Höller et al. 2001). Postmenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen mit osteoporotisch veränderten Knochen haben ein erhöhtes Risiko für eine Osteoradionekrose. Die Inzidenz für eine Osteoradionekrose nach einer Beckenbestrahlung beträgt bis zu 11 % nach 5 Jahren (Chatani et al. 1998; Höller et al. 2001).

29

29.1.7 Nachsorge

Die Nachsorge gynäkologischer Tumoren erfolgte früher mit festgelegten Zeitschemata und ausgiebiger apparativer Diagnostik. Diese Form der Nachsorge hatte trotz des enormen apparativen und personellen Aufwandes keinen Einfluss auf das Ergebnis. Im Zentrum der modernen Nachsorge steht das Gespräch mit der Patientin:

- Bestehen Symptome, die gezielte apparative Untersuchungen erfordern?
- Werden Nebenwirkungen beklagt, die quantifiziert und behandelt werden müssen?
- Müssen die psychosozialen Folgen der Tumorerkrankung gezielt vermindert werden (Selbsthilfegruppen, Sozialberater, Eheberatung, Psychotherapie)?

Die gynäkologische Untersuchung ist obligat, die Sonographie die ergiebigste apparative Methode der Nachsorge. Durch abdominales CT, MRT und PET können bisher asymptomatische Rezidive erkannt werden. Ein Einfluss der früheren Diagnose auf das Gesamtüberleben wurde bisher nicht nachgewiesen. Laboruntersuchungen sollten v. a. Anämie und Niereninsuffizienz ausschließen. Tumormarker sind nur beim Ovarialkarzinom hilfreich. Da alle onkologisch tätigen Disziplinen ein Interesse am Therapieergebnis haben müssen, sollte ein konsequenter Austausch der Nachsorgeergebnisse durchgesetzt werden.

29.2 Zervixkarzinom

29.2.1 Allgemeines, Epidemiologie

In den USA werden jährlich 10.000 Neuerkrankungen festgestellt. In der BRD beträgt die Inzidenz 13 auf je 100.000 Frauenjahre. Die Mortalität beträgt 2,5 auf je 100.000 Frauenjahre. Das Zervixkarzinom hat einen Altersgipfel zwischen 40 und 49 Jahren (Pecorelli 2006).

Das Zervixkarzinom entsteht am häufigsten am Übergang von endozervikalem Drüsenepithel und ektozervikalem Plattenepithel. Diese Grenze liegt beim kleinen Mädchen am äußeren Muttermund. In der Pubertät stülpt sich die Zervix häufig aus, sodass endozervikale Drüsen frei liegen. Diese freiliegenden Zylinderzellen machen eine sog. Metaplasie zu einem mehrschichtigen Plattenepithel durch. In dieser Phase sind die Zellen besonders anfällig für einen Virusbefall, insbesondere mit HPV. Von den HPV-Stämmen 16 und 18 ist bekannt, dass sie eine zentrale Rolle bei der Kanzerisierung dieser Zellen spielen. Impfungen gegen HPV (Gardasil®)sollten bei allen Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr erfolgen.

In Kenntnis dieser Zusammenhänge lassen sich viele Beobachtungen zwanglos erklären: Da HPV beim Geschlechtsverkehr übertragen wird, entwickelt sich das Zervixkarzinom häufiger bei Frauen mit frühem Geschlechtsverkehr, häufigem Partnerwechsel und mangelhafter Genitalhygiene der Partner. Selten treten Zervixkarzinome dagegen bei Nonnen, bei monogam lebenden Frauen und beschnittenen Partnern (Juden) auf.

Die anatomische Lage des Karzinoms hängt von der Lage der Übergangszone ab: Bei der geschlechtsreifen Frau ist die Zervix ektropioniert, die Tumoren liegen daher in der Regel auf der Ektozervix. In der Postmenopause stülpt sich die Zervix wieder ein, sodass die tumortragende Übergangszone endozervikal liegt. Endozervikale und ektozervikale Tumoren können bei weiterem Wachstum zerfallen und bilden dann einen Tumorkrater.

29.2.2 Pathologie und Tumorbiologie

Etwa 85 % aller Zervixkarzinome entwickeln sich – wie bereits beschrieben – in der Metaplasiezone des ektozervikalen Drüsenfeldes.

Sie bilden zunächst präinvasive Strukturen, die man als CIN (»cervical intraepithelial neoplasia«) bezeichnet. Das CIN benötigt 5–10 Jahre bis zur Entwicklung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms. In dieser Zeit kann und muss die Veränderung bei der gynäkologischen Vorsorge (Vaginalzytologie, Kolposkopie) erkannt und beseitigt werden. Die gynäkologische Vorsorge hat bewirkt, dass nur noch etwa 10 % der CIN ein invasives Stadium erreichen. Dabei handelt es sich entweder um Frauen, die

Tab. 29.4 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

UICC	FIGO	
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Nur Zervix
T1a	Ia	Nur mikroskopisch zu diagnostizieren
T1a1	Ia1	Invasion ≤ 3 mm, horizontale Ausdehnung ≤ 7 mm
T1a2	Ia2	Stromainvasion ≤ 5 mm, horizontal ≤ 7 mm
T1b	Ib	Klinische Läsion begrenzt auf die Zervix
T1b1	Ib1	Klinische Größe ≤ 40 mm
T1b2	Ib2	Klinische Größe > 40 mm
T2	II	Uterus überschritten
T2a	IIa	Infiltration der Scheide
T2b	IIb	Infiltration des Parametriums
T3a	IIIa	Vaginale Infiltration erreicht das untere Drittel
T3b	IIIb	Parametrane Infiltration erreicht die Beckenwand; Hydronephrose oder stumme Niere (klinisch okkulte Beckenwandinfiltration)
T4	IVa	Infiltration der Harnblase oder des Rektums
M1	IVb	Distante Metastasen einschließlich inguinaler und paraaortale Lymphknotenmetastasen

nicht zur Vorsorge gehen, um Vorsorgeversager oder um besonders aggressive Tumoren, bei denen die Vorsorge zu spät kommt.

Bei den Plattenepithelkarzinomen unterscheidet man großzellige und kleinzellige sowie verhornende und nichtverhornende Varianten. Die kleinzelligen Karzinome mit neuroendokrinen Markern haben eine sehr schlechte Prognose und sollten radikal operiert und mit Radiochemotherapie nachbehandelt werden (Cohen et al. 2010). Für die Prognose ist das Grading besonders wichtig.

Eine spezielle Variante stellt das verruköse Karzinom dar, bei dem es sich um ein hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom handelt und das als besonders strahlenresistent gilt.

Cave

Adenokarzinome der Zervix entwickeln sich aus atypischen muzinösen Endozervikalzellen und haben eine schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome gleichen Stadiums, insbesondere bei primärer Strahlentherapie.

Tab. 29.5 Radikalität nach Piver (1974)

Grad	Operation	Autor
I	Reduzierte Radikalität	TeLinde
II	Erweiterte Radikalität, Erhalt der Blutversorgung von distalem Ureter und Blase, pelvine Lymphadenektomie	
III	Ausgedehnte Resektion des parazervikalen und paravaginalen Gewebes	Meigs
IVa	Vollständige Mobilisierung des distalen Ureters im Lig. vesicouterinum	
IVb	Unterbindung der A. vesicalis superior	
IVc	Drei Viertel der Vagina resezieren	
V	Blase und Ureter teilweise resezieren	

Reservezellen können sich zu adenosquamösen Karzinomen entwickeln. Glassy-cell-Karzinome (= klarzellige, hellzellige) sind schlecht differenzierte adenosquamöse Tumoren. Sie machen etwa 1,2 % der Fälle aus und gelten als extrem aggressiv.

Für die pathologische Aufarbeitung von Operationsmaterial und deren Beschreibung gibt es detaillierte Richtlinien, deren Erfüllung vom Radioonkologen eingefordert werden sollte, um eine exakte topographische Beschreibung als Grundlage der Therapieentscheidung zu haben.

29.2.3 Staging

In Tab. 29.4 ist die UICC-Klassifikation von Zervixkarzinomen wiedergegeben.

Bei radikal operierten Frauen sind Operationsbericht und histologischer Befund entscheidend. Für ein chirurgisches N-Stagung sollten mindestens 10 Lymphknoten untersucht werden. Bei primär zu bestrahlenden Fällen muss eine intensivere Diagnostik erfolgen ▶ Abschn. 29.1.2). Die Zystoskopie kann auf die Fälle beschränkt werden, bei denen im CT ein Verdacht der Infiltrations besteht. Zur Bestimmung des Tumorvolumens ist die MRT am besten geeignet.

29.2.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Operative Therapie

Je nach Ausdehnung und Prognoseeinschätzung kann die operative Therapie unterschiedlich radikal ausfallen (Tab. 29.5).

Standard ist die Wertheim-Meigs-Operation, bei welcher der Uterus mit einer Scheidenmanschette, die Parametrien und die pelvinen Lymphknoten entfernt werden. Eine geringere Radikalität ist nur bei frühen Stadien (FIGO Ia1) vertretbar. Das Ausmaß der Lymphonodektomie ist sehr unterschiedlich. Werden weniger als 10 Lymphknoten entfernt, so ist von einer unzureichenden Radikalität auszugehen. Die Resektion der paraaortalen Lymphknoten wird nicht einheitlich gehandhabt und ist hinsichtlich des Benefits umstritten. Da jedoch Patientinnen mit okkulten, radiologisch nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen in der Paraaortalregion von einer Bestrahlung profitieren, ist eine chirurgische Abklärung des paraaortalen Lymphknotenstatus vor Bestrahlung anzustreben. Eine Radikaloperation ist auch von vaginal möglich (Schauta-Stöckel-Operation), sie ist aber wegen der schlechteren Exploration der Bauchhöhle weitgehend verlassen worden. In experimentellen Serien wird die vaginale Radikaloperation mit einer laparoskopischen Lymphonodektomie kombiniert.

Bei jüngeren Frauen werden die Ovarien geschont. Rechnet der Operateur mit einer postoperativen Bestrahlung, kann er eine LOT (»lateral ovarian transposition«) durchführen, bei der die Ovarien an der seitlichen Bauchwand in Höhe der letzten Rippe fixiert werden. Bei jeder ovarerhaltenden Operation sollte der Radioonkologe auf eine Klippmarkierung der Ovarien drängen. Oft ist die Schonung der Ovarien doch nicht möglich, weil die Ovarien nicht weit genug nach kranial verlagert wurden.

Ist nach einer Radikaloperation eine Bestrahlung notwendig, so ist neben der Wundheilung auf das Vorliegen von Lymphozelen und einer Blasenatonie zu achten. Lymphozelen entstehen nach Lymphonodektomie durch Ansammlung von Lymphe in serösen Höhlen der Beckenwand.

Cave

Sie können monströse Größen annehmen und sollten dem Operateur zur Behandlung vor Strahlentherapie vorgestellt werden.

Eine Blasenatonie entsteht durch die operative Schädigung der Blaseninnervation.

Tipp

Nach Möglichkeit wird die Rückbildung der Blasenatonie vor Beginn der Strahlentherapie abgewartet.

Bezüglich der Operabilität von Zervixkarzinomen gibt es erhebliche Meinungsverschiedenheiten zwischen deutschen und amerikanischen Gynäkologen.

Während in den USA alle Stadien höher als IIa primär bestrahlt werden, führen deutsche Gynäkologen auch bei fortgeschrittenen Fällen Operationen durch. Bei Blasen- oder Rektuminfiltration ohne Ausdehnung zur Beckenwand und ohne Fernmetastasen kann mit einer pelvinen Exenteration der Tumor en bloc mit Blase und Rektum unter kurativer Intention exstirpiert werden.

Strahlentherapie

Primäre definitive Radiotherapie.

Zervixkarzinome sind strahlensensibel und können durch eine primäre Radiotherapie kurativ behandelt werden (EBM III). Alle primär operablen Stadien sollten primär bestrahlt werden, wenn eine Operation aus bestimmten Gründen nicht möglich ist. Tumoren der Stadien FIGO IIB (sofern nicht in ausgewählten Zentren operiert) bis IV sollten primär bestrahlt (EBM IIA) werden. Eine Radiochemotherapie mit einem platinhaltigen Schema ist einer alleinigen Strahlentherapie überlegen.

Alleinige Brachytherapie.

Eine alleinige Brachytherapie in der Primärbehandlung des Zervixkarzinoms ist unter kurativer Zielsetzung nur in den Stadien ohne oder mit nur sehr geringem infiltrativem Tumorwachstum indiziert. Dies trifft für das Zervixkarzinom in situ sowie Mikrokarzinome bis zum Stadium IA zu. Die Indikation wird nur bei multimorbiden inoperablen Frauen gestellt. Unter palliativen Gesichtspunkten wird die alleinige Brachytherapie bei zervikalen Tumorblutungen eingesetzt, um bedrohliche Blutungen zu bekämpfen.

Postoperative Radiotherapie und Radiochemotherapie.

Vor Etablierung der postoperativen Radiochemotherapie wurde lange über den Wert der postoperativen Bestrahlung gestritten (Annweiler u. Sack 1996). Nichtrandomisierte Studien zeigten für diese Patientinnen zwar keine verbesserten 5-Jahres-Überlebensraten (Gonzalez et al. 1989; EBM IIA), jedoch eine signifikant geringere Inzidenz eines pelvinen Rezidivs in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen (Stock 1995; Kim 2005; Sedlis 1999; EBM IIA). Erst die simultane Radiochemotherapie mit cisplatinhaltigen Therapieregimen konnte einen Überlebensvorteil sichern (Peters et al. 2000; Kümmel et al. 2006) und zeigen, dass die Radiochemotherapie der alleinigen Bestrahlung überlegen ist. Nach radikaler Hysterektomie ist eine postoperative Radiochemotherapie in allen Fällen im Stadium pT2b pNO oder höher indiziert. Bei Risikofaktoren (R1-Resektion, G3, L1, Adenokarzinom, Klarzellkarzinom, Tumordurchmesser > 3 cm, Alter unter 40 Jahre) profitieren auch Stadien pT1b und pT2a von einer postoperativen Radiochemotherapie.

Bestrahlung vor radikaler Hysterektomie

Eine präoperative Bestrahlung in Verbindung mit anschließender radikaler Hysterektomie zeigte im randomisierten Vergleich mit primär bestrahlten Patientinnen im FIGO-Stadium Ib oder IIa keine verbesserte tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate (80 % vs. 82 %; $p=0{,}23$; Perez et al. 1987; EBM IB). Identische Ergebnisse wurden in einer größeren retrospektiven vergleichenden Studie von derselben Arbeitsgruppe berichtet (Perez et al. 1995; EBM IB). Bei großen Zervixtumoren erzielten einige Arbeitsgruppen gute Ergebnisse mit einer praeoperativen Radiochemotherapie, Afterloading und anschließender einfacher Hysterektomie (Eitan 2010). Eine randomisierte Stude steht noch aus.

Bestrahlung bei präoperativ nicht erkanntem und inadäquat operiertem Zervixkarzinom.

Wird ein präoperativ nicht erkanntes Zervixkarzinom durch einfache Hysterektomie operiert, so sollte eine Nachbehandlung erfolgen. Dies kann durch Nachoperation (s. oben) oder durch eine perkutane Bestrahlung meistens kombiniert mit einer intravaginalen Brachytherapie erfolgen. Die damit erreichten 5-Jahres-Überlebensraten liegen in der gleichen Größenordnung wie bei primär bestrahlten Patientinnen (Munstedt et al. 2004).

Bestrahlung der paraaortalen Lymphabflussregionen.

In der Kette der Lymphknotenstationen werden nach den iliakalen die paraaortalen Lymphknoten befallen. Früher galt die Prognose bei Befall der paraaortalen Lymphknoten als infaust, sodass eine Bestrahlung nicht sinnvollschien. Bei chirurgischer Entfernung makroskopischer Lymphknotenmetastasen und paraaortaler Bestrahlung überleben jedoch viele Frauen. Moderne Planungstechniken konnten die erhebliche therapiebedingte Morbidität senken. Indikationen sind histologisch nachgewiesener paraaortaler Befall oder Fälle mit erhöhtem Risiko für paraaortale Lymphknotenmetastasierung (nachgewiesener Befall der Iiaca-communis-Lymphknoten, Lymphgefäßeinbruch, ungünstige Histologie, Grading 3; EBM IB). Mit einer hohen Akuttoxizität muss bei simultaner cisplatinhaltiger Chemotherapie gerechnet werden. Zur Verminderung der Belastung sollte die Bestrahlung der paraaortalen Lymphabflusswege nach Abschluss der Beckenbestrahlung mit einer Pause von mindestens 10 bis maximal 30 Tagen durchgeführt werden. Ist eine Tumorremission im Becken nicht erzielbar, so hat die paraaortale Bestrahlung keinen Benefit.

Chemotherapie

Patientinnen mit Rezidiv nach primär bestrahltem Zervixkarzinom weisen häufig Fernmetastasen auf. Deshalb erscheint eine zusätzliche systemische Therapie im Rahmen der primären Behandlung sinnvoll. Dies gilt v. a. für Patientinnen mit Stadium IB, bei denen erneute Tumormanifestationen in 85 % als Fernmetastasen auftreten, während bei weiter fortgeschrittenen Stadien die Fernmetastasierung im Verhältnis zum Lokalrezidiv zurücktritt (22 % vs. 32 %; Perez et al. 1986). Mit zunehmendem Stadium sinkt die pelvine Kontrolle.

Tipp

Von über 60 aktiven Substanzen hat sich Cisplatin als wirksamste Substanz erwiesen.

Cisplatin wurde in der Primärtherapie, der prä- und postoperativen sowie der Rezidivtherapie eingesetzt.

Voraussetzung ist eine ausreichende Nierenfunktion. Daher muss vor jeder Behandlung die Kreatininclearance bestimmt und ein umfangreiches Wässerungsprogramm zur Verhinderung einer Nierenschädigung durchgeführt werden. Das weniger nephrotoxische Carboplatin kann bei eingeschränkter Nierenfunktion Cisplatin ersetzten.

Die Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms wird postoperativ (s. oben) oder primär eingesetzt. Durch den simultanen Einsatz einer Chemotherapie und einer Bestrahlung erhofft man sich eine bessere pelvine Kontrolle und eine Reduktion der Fernmetastasierungsrate. Diese erwartete höhere Effektivität einer Radiochemotherapie beruht auf der strahlensensibilisierenden Wirkung (»radiation sensitizers«) einiger Chemotherapeutika. In 3 prospektiv-randomisierten Studien wurde nachgewiesen, dass durch die Kombination der Radiotherapie mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie sowohl die lokoregionäre Rezidivrate als auch das Langzeitüberleben bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen inoperablen Zervixkarzinomen signifikant verbessert werden kann (Morris 1999; Rose 1999; Whitney 1999; Einhorn 2003; EBM IB; ◘ Tab. 29.6).

In allen Studien waren Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall ausgeschlossen, sodass hierzu keine Daten vorliegen. Cisplatinhaltige Therapieregime sind am effektivsten und gegenüber Cisplatinkombinationsbehandlungen gleichwertig (Rose 1999; Whitney 1999; EBM IB; ◘ Tab. 29.7) Neben Cisplatin wurden auch andere Chemotherapeutika in prospektiv-randomisierten Studien in Kombination mit einer Radiotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen untersucht. Insgesamt zeigten auch diese Studien signifikant höhere Überlebensraten, die Nebenwirkungsrate war jedoch ebenfalls deutlich erhöht, sodass sich wegen der erhöhten Toxizität Kombinationen mit Hydroxyharnstoff, Carboplatin, Vincristin oder Bleomycin als Standardthe-

Tab. 29.6 Überlebensraten beim Zervixkarzinom nach neoadjuvanter Chemotherapie und primärer Bestrahlung (CT-RT) oder nach primärer Bestrahlung (RT) in prospektiv randomisierten Studien

Referenz	FIGO-Stadium	Patientinnen (*n*)	Schema/*n* Zyklen	Nachbeobachtung (Monate)	Überlebensrate (CT-RT vs. RT)
Souhami et al. 1991	IIIb	107	BOMP/3	44, 51	23 % vs. 39 %/5 Jahre
Chauvergne et al. 1990	IIIb, III	181	MtxLP/4	26	63 % vs. 60 %/2 Jahre
Cardenas et al. 1991	IIb	28	PEC/4	16	56 % vs. 62%
Kumar et al. 1994	IIb–IVa	184	BIP/2	30, 22	38 % vs. 43% nach 32 u. 30 Monaten
Tattersall et al. 1995	IIb–IVa	260	EP	16	58 % vs. 70%/2 Jahre

B Bleomycin. *O* Vincristin. *M* Mitomycin C. *P* Cisplatin. *Mtx* Methotrexat. *L* Leukeran. *E* Epirubicin. *C* Cyclophosphamid. *V* Vinblastin. *CT* Chemotherapie. *RT* Radiotherapie.

Tab. 29.7 Ergebnisse von Phase-II-Studien mit gleichzeitiger Verabreichung von Cisplatin und Radiotherapie

Studie	Stadium	Patientinnen (*n*)	Cisplatindosis	Ansprechen	Toxizität
Potish et al. 1986	IB-IVB	29	10–20 mg/m^2 alle 7 Tage	30 Monate	3 Behandlungsverzögerungen
Runowicz et al. 1989	IB-IVA	43	20 mg/m^2 5 Tage alle 3 Wochen	60 % nach 2 Jahren, mediane Nachbeobachtung 12 Monate	21 % Patientinnen unterbrachen die Chemotherapie, bei 18 Patientinnen war die Bestrahlung > 101 Tage verlängert
Souhami et al. 1993	IIA-IVA	50	30 mg/m^2 alle 7 Tage	65 % nach 44 Monaten Nachbeobachtung	13 Patientinnen mit gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 3–4, (7 von ihnen mussten operiert werden)
Malfetano et al. 1993	I-IVB,	55	mg/kg alle 7 Tage, max. 60 mg	62 % krankheitsfrei, mediane Nachbeobachtungszeit 27 Monate	36 % der Patientinnen unterbrachen die Bestrahlung, 4 Rezidive, 2 Todesfälle während der Bestrahlung

rapie simultan zur Radiotherapie nicht durchgesetzt haben (Stehman et al. 1993; EBM IB).

Bei metastasierten Zervixkarzinomen und Rezidiven nach Bestrahlung kann eine Chemotherapie die Überlebenszeit verlängern. Auch hier hat sich Cisplatin als wirksamste Substanz erwiesen. Lediglich die Kombination mit Topotecan konnte des Ergebnis verbessern (Paton et al. 2010).

29.2.5 Bestrahlungstechnik

Perkutane Bestrahlung.

Das Bestrahlungsvolumen umfasst die Primärtumorregion sowie die iliakalen Lymphabflusswege. Die Feldgrenzen ergeben sich bei der 3-D-Planung durch die iliakalen Gefäße. Dabei ergibt sich in der Regel LWK 4/5 als kaudale Begrenzung, die Sitzbeinunterkante als kaudale Grenze und jeweils 1,5 cm lateral des knöchernen Beckenrandes als seitliche Begrenzung (Abb. 29.4, Abb. 29.5). Dabei sollte ohne Befall die obere Hälfte der Vagina, bei nachgewiesenem Befall die gesamte Scheide bis zum Introitus eingeschlossen sein. Bei der Simulation werden Scheide und Muttermund durch kontrastgebende Einlagen markiert (z. B. Katheter mit Kugelkette, Kontrastmittelinstillation). Im seitlichen Strahlengang werden Blase und Darm so weit wie möglich geschont. Durch moderne Techniken wie IMRT, VMAT und Tomotherapie lassen sich akute und chronische Nebenwirkungen senken. Bei Kombina-

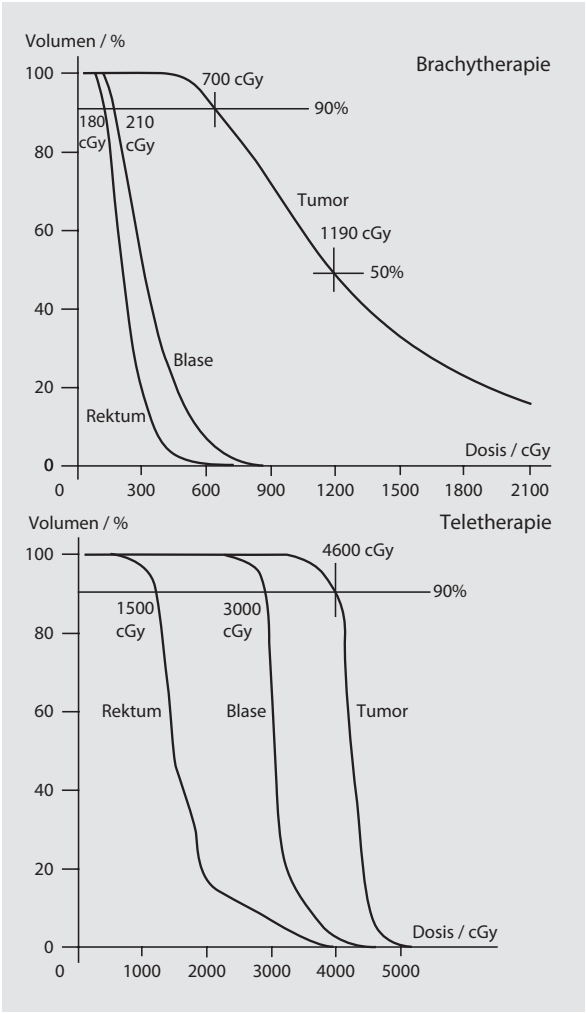


Abb. 29.6 Dosisvolumenhistogramme (DVH) der Bestrahlung eines Zervixtumors. Der Vergleich von Brachytherapie und Teletherapie zeigt das günstigere Verhältnis von Tumordosis und Dosis der Risikoorgane (Blase, Rektum)

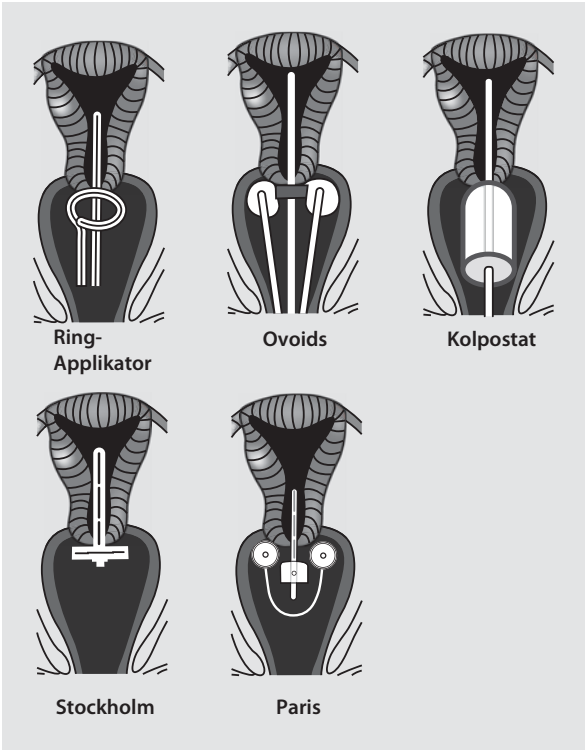


Abb. 29.7 Brachytherapieverfahren des Zervixkarzinoms. Aus der Stockholmer Radiummethode wurde eine Afterloading-Technik mit Ringapplikator abgeleitet. Die Pariser Radiummethode war Vorbild für die Afterloading-Techniken mit Ovoiden

tion mit intrakavitärer Brachytherapie sollte die Dosis in Beckenmitte durch spezielle Techniken vermindert werden. Die Gesamtdosis der perkutanen Therapie sollte bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8–2,0 Gy zwischen 45 und 54 Gy am Referenzpunkt betragen. Unter Berücksichtigung der Brachytherapie ist eine Überschreitung der Gesamtbelastung der Blase von 60 Gy (im Maximum) und des Rektums von 55 Gy zu vermeiden.

Brachytherapie.

Die Brachytherapie bringt die Strahlenquelle möglichst nah an den Tumor heran und erlaubt dadurch hohe Tumordosen bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane. Die 3-D-Planung erlaubt den direkten Vergleich von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) der Brachy- und Teletherapie. Die Abb. 29.6 zeigt, dass mit der Brachytherapie ein viel günstigeres Verhältnis von Tumordosis und Risikoorganen (Blase, Rektum) zu erzielen ist als bei der Teletherapie. Das heutige Afterloading (AL) ist aus der Radiumbehandlung hervorgegangen (Abb. 29.7). Die AL-Techniken unterscheiden sich je nach der Radiumschule, aus der sie entstanden sind. Allen Techniken gemeinsam ist die Beladung des Zervikalkanals durch einen Radiumstift oder einen AL-Kanal. Zur Einbringung muss der Zervikalkanal sondiert und erweitert werden. Das ist meistens nur mit entsprechender Analgesie möglich. Für eine wiederholte AL-Behandlung wird eine Zervixhülse im Zervikalkanal fixiert. In diese kann der zentrale AL-Kanal jederzeit schmerzfrei eingeführt werden (Smit 1989). Die AL-Techniken unterscheiden sich in der Behandlung der Portio und der Scheide. Bei der Stockholmer Technik wurde ein Stift mit einer Radiumplatte an der Portio kombiniert. Während der Stift leicht durch einen AL-Kanal zu ersetzen war, erforderte die Substitution der Platte die Entwicklung eines speziellen Ringapplikators. Die Pariser Schule dagegen kombinierte einen Zervixstift mit 2 Quellen, die durch eine Feder seitlich neben die Portio gedrückt wurden. Bei der entsprechenden AL-Technik werden sog. Ovoide in das seitliche Scheidengewölbe ge-

bracht und mit Quellen beladen. Die von Fletcher entwickelte Technik wurde in vielen Varianten in England, Frankreich und Japan verwendet. Abschirmungen in den Applikatoren bewirken eine Dosisreduktion an den Risikoorganen und sollen Komplikationen vermeiden helfen (Rotte 1975; Fletcher 1980; Glaser 1988). Die Beladung des seitlichen Scheidengewölbes hat gegenüber Radiumplatte und Ringapplikator 2 Vorteile: Die Risikoorgane (Blase, Rektum) werden weniger belastet und die Parametrien erhalten eine höhere Dosis. Letzteres war zur Zeit konventioneller Röntgentherapie wichtig, spielt bei Verwendung von Megavoltgeräten aber keine Rolle mehr. Heute sind die schmerzarme Applikation, die exakte Reproduzierbarkeit zur Kombination mit der Perkutanbestrahlung und die genaue Scheidendosierung bei deren Befall vorrangig. Daher kombinieren viele Institute einen Zervixapplikator mit einem Scheidenzylinder, der das proximale Scheidengewölbe auf den Portiodurchmesser aufdehnt. Da heute fast nur ausgedehnte Zervixtumoren primär kombiniert bestrahlt werden, ist der mikroskopische Scheidenbefall anzunehmen. Weder Ringapplikator noch Fletcher-Technik sind in der Lage, eine proximale Scheidenmanschette definierter Länge homogen zu bestrahlen. Eine Sonderentwicklung sind Scheidenmoulagen. In einzelnen französischen Zentren wurden Kunstoffabdrücke der Scheide und des Tumorkraters angefertigt, mit denen eine optimale Raumanpassung und eine extrem lange Bestrahlungsdauer (LDR) möglich sind (Albano et al. 2008). Wegen des hohen technischen Aufwandes hat diese Methode trotz guter Ergebnisse keine Verbreitung gefunden. Unabhängig von der Methode können Fehler bei der Anwendung schwere Komplikationen verursachen. Wichtig ist ein guter Kontakt des vaginalen Applikatorteils mit der Portio uteri, weil sonst die Scheidenwand vor die Portio rutscht. Dies mindert die therapeutische Dosis am Portiotumor und führt zur Überdosierung dieses Scheidenteils.

Die Dosisrate wurde nach dem Übergang von Radium (low dose-rate, LDR) zum Afterloading (high dose-rate, HDR) kritisch diskutiert. Insbesondere fürchtete man beim HDR höhe Komplikationsraten. Eine Cochrane-Analyse (Wang 2010) ergab gleiche Heilungsraten bei erhöhtem Risiko von Dünndarmkomplikationen bei HDR gegenüber LDR. Die praktischen Vorteile des HDR haben die LDR-Brachytherapie fast vollständig verdrängt. Auch das PD-Afterloading (pulse dose), eine Annäherung an LDR mit einer HDR-Quelle, wird nur an wenigen Zentren betrieben.

Die genannten Methoden stoßen an ihre Grenzen, wenn der Tumor sehr ausgedehnt oder stark asymmetrisch ist. Die Lösung bietet eine interstitielle Brachytherapie. Asymmetrische Portiotumoren können mit zusätzlichen Spicknadeln besser behandelt werden. Ausgedehnte Tumoren erfordern eine interstitielle Brachytherapie mit sog. Templates, Lochplatten zur parallelen Applikation von Spicknadeln in definierten Abständen. Templatetechniken werden wegen des hohen manuellen, technischen und planerischen Aufwands sowie der hohen Verletzungsrisiken nur an wenigen Zentren mit Erfolg angewendet.

Cave

Rutscht bei schlechtem Kontakt zwischen vaginalem Applikatorteil und Portio uteri die Scheidenwand vor die Portio, kann es zu einer Überdosierung dieses Scheidenteils und in deren Folge zu Fistelbildung kommen.

Die applizierte Dosis wird durch Messsonden in Rektum und Blase kontrolliert. Die Notwendigkeit einer Blasensonde wird wegen des Risikos chronischer Harnwegsinfekte unterschiedlich beurteilt. Die Positionskontrolle von Applikator und Messsonden kann unterschiedlich erfolgen. Neben der rektalen Tastuntersuchung werden Röntgenbilder in 2 Ebenen, Ultraschalldarstellungen, CT und MRT verwendet. Optimal sind Schnittbildverfahren, deren Bilder direkt vom Planungssystem übernommen werden können und nicht nur die Applikatoren, sondern auch Uterus und Risikoorgane geometrisch exakt darstellen. Das klinische Zielvolumen der Brachytherapie umfasst die Zervix uteri (Breite und Dicke), den benachbarten Teil des Corpus uteri (Länge) und die benachbarte Vagina. Klassischer Referenzpunkt ist der Punkt A: Er befindet sich 2 cm lateral vom zentralen Uteruskanal und 2 cm kranial von der Mukosamembran des lateralen Fornix. Punkt B befindet sich 5 cm lateral der Mittellinie. Diese rein geometrisch definierten Punkte haben nur eine begrenzte klinische Relevanz, da sie die Länge und Breite des Uterus und die Tumorausdehnung nicht berücksichtigen.

Tipp

Wegen der historischen Vergleichbarkeit der Dosen sollten sie weiterhin angegeben werden.

Bei der CT- oder MRT-gestützten 3-D-Planung erfolgt die Dosisangabe analog zur Perkutantherapie auf die optimierte tumorumschließende Isodose. Wichtig und dosisbegrenzend ist die Dosis(verteilung) in Blase und Rektum. Trotz strahlenbiologischer Nachteile hat sich das HDR-Verfahren durchgesetzt. Üblich sind Dosen von 5–8 Gy am Punkt A. Die Anzahl der möglichen Applikationen (2–6) richtet sich nach der zusätzlichen Belastung der Risikoorgane durch die Perkutanbestrahlung. Nach Entfernung des Uterus umfasst das Zielvolumen den Scheidenstumpf und das obere Drittel der Vagina. Im Allgemeinen wird auf 5 mm Gewebetiefe (5 mm radiale Entfernung von der Applikatoroberfläche) dosiert. Die Dicke der dorsalen Scheidenwand wird mit 5 mm angenommen. Die Refe-

renzisodose in 5 mm Gewebetiefe entspricht also der dosislimitierenden Rektumdosis. Die weniger empfindliche Blasenmukosa ist 7–12 mm von der Scheidenoberfläche entfernt und daher nicht dosislimitierend. Durch entsprechende Verwendung von Abschirmungen im Kolpostaten können tumorbedingte Scheidenverdickungen gezielt höher belastet werden.

Kombinierte Perkutan- und Brachytherapie.

Bei kurativer Strahlentherapie des Zervixkarzinoms ist eine kombinierte Hochvolt-Brachytherapie einer alleinigen Perkutantherapie überlegen. Wenn die intrakavitäre AL-Behandlung technisch und medizinisch durchführbar ist, sollte sie eingesetzt werden. Nur bei präoperativer Strahlentherapie kann die AL-Therapie entfallen, da der Uterus ohnehin operativ entfernt wird. Durch die Kombination mit der intrakavitären Therapie erhöht sich die Gesamtdosis bezogen auf Punkt A auf 70 Gy und im Punkt B auf 50–55 Gy. Bei Rektum- oder Blaseninfiltration ist die Brachytherapie umstritten, da bei raschem Tumorzerfall eine Fistelbildung bis hin zur Kloakenbildung (Entleerung von Urin, Stuhl und Tumordetritus durch die Vagina) droht. Die zeitliche Kombination von AL und Perkutantherapie wird unterschiedlich gehandhabt. Die AL-Therapie wird einmal pro Woche an einem bestrahlungsfreien Tag durchgeführt. Günstig ist, das AL erst 2–3 Wochen nach dem Beginn der Hochvolttherapie anzufangen, um den Tumor zuvor schrumpfen zu lassen, was die intrauterine Applikation erleichtert und die Strahlenbelastung der Risikoorgane verringert.

29.2.6 Ergebnisse

In den FIGO-Stadien IIb (sofern nicht in ausgewählten Zentren voroperiert) bis IIIb ist die primäre definitive Strahlentherapie ein etabliertes Verfahren, das eine Kombination aus einer perkutanen Radiotherapie und einer intrakavitären Brachytherapie darstellt.

Cave
Für viele Autoren ist das Stadium IV eine Kontraindikation für die Brachytherapie wegen eines erhöhten Fistelrisikos.

Durch eine alleinige kombinierte Radiotherapie werden stadienabhängig 5-Jahres-Überlebensraten von 34–78 % erreicht (Kaneyasu 2012).

Bei der Evaluierung der Ergebnisse von primärer definitiver Radiotherapie muss beachtet werden, dass v. a. Patientinnen in schlechtem Allgemeinzustand und mit Risikofaktoren (Lymphknotenbefall, Grading 3 etc.) primär bestrahlt wurden. Vergleichende Fallserien zeigen, dass die Überlebens- und Lokalrezidivrate für Patientinnen mit Tumoren von weniger als 3 cm Durchmesser nach Radiotherapie oder nach radikaler Hysterektomie identisch sind (Piver et al. 1988).

Eine Rezidivanalyse von Beadle et al. (2010) zeigte, dass 118 von 180 Rezidiven nach primärer Strahlentherapie kranial des Zielvolumens, also paraaortal, lokalisiert waren. Eine potenziell kurative Behandlung bei paraaortaler Metastasierung ist möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen positiven paraaortalen Lymphknoten im Stadium IB und IIA ($n=36$) lag in der Studie von Lovecchio (1989) bei 50%, wenn die paraaortale Region mit 45 Gy nachbestrahlt wurde (EBM III). Bei symptomatischer paraaortaler Metastasierung versterben fast alle Frauen innerhalb von 1,5 Jahren. Bei Bestrahlung asymptomatischer Metastasen überleben viele Patientinnen 5 Jahre (Singh et al. 2005).

Die prophylaktische elektive Bestrahlung der paraaortalen Region bei Patientinnen mit großen Tumoren im FIGO-Stadium IB2 und IIB und hohem Risiko für okkulte paraaortale Metastasierung zeigte bei einem prospektiv-randomisierten Vergleich mit alleiniger pelviner Bestrahlung, dass die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant verbessert wurde (56 % vs. 45 %; $p=0{,}029$; Rotman et al. 1995; Inoue u. Morita 1995; EBM IB). Die Fernmetastasierungsrate war bei den Patientinnen mit ausschließlich pelviner Bestrahlung signifikant höher als nach pelviner und paraaortaler Bestrahlung ($p=0{,}04$). Werden dagegen Patientinnen im FIGO-Stadium III nur pelvin oder pelvin und paraaortal bestrahlt, so ergibt sich bzgl. lokaler Kontrolle, Fernmetastasierung oder Überleben kein signifikanter Unterschied (Haie et al. 1988).

Cave
Es resultiert aber eine signifikant erhöhte Rate an schweren Nebenwirkungen nach paraaortaler Bestrahlung (9 % vs. 4,8 %).

In einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie (Peters et al. 2000) wurde eine postoperative simultane Radiochemotherapie mit einer alleinigen Bestrahlung bei Zervixkarzinomen verglichen.

Aufgenommen wurden radikal operierte Fälle klinisch FIGO-IA2–IIA mit Risikofaktoren (positive pelvine Lymphknoten, histologischer Befall der Parametrien und positive Schnittränder).

Die simultane Chemotherapie bestand in 70 mg/m^2 Cisplatin als Bolus und 1000 mg/m^2 5-Fluorouracil an den 4 folgenden Tagen. Es wurde keine Brachytherapie gegeben. Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben (4 Jahre) waren nach Radiochemotherapie (80 % bzw. 81 %) signifikant besser als nach alleiniger Bestrahlung (63 % bzw. 71 %).

Cave

Es wurden allerdings bei 8–26 % schwere gastrointestinale Komplikationen beobachtet, bei bis zu 15 % der Patientinnen musste die Dosis reduziert werden.

Auch die Studie von Alvarez et al. (1989) ergab, dass bei Patientinnen mit Risikofaktoren (Tumorgröße, Tiefe der Stromainvasion oder Befall des lymphovaskulären Raums) aber histologisch negativen Lymphknoten die Nachbestrahlung eine geringgradige Verbesserung der Überlebensrate zu erbringen scheint (EBM IB).

In der präoperativen Behandlung ist ebenfalls die Radiochemotherapie der alleinigen Bestrahlung überlegen (EBM IB). Keys et al. (1999) behandelten Patientinnen mit einem »Tonnenkarzinom« präoperativ mit einer kombinierte Radiotherapie (45 Gy perkutane Beckenbestrahlung plus LDR-Brachytherapie). Im experimentellen Arm wurde zusätzlich einmal wöchentlich 40 mg/m^2 Cisplatin appliziert. Die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 72 % im Chemotherapiearm signifikant besser als im Kontrollarm (62 %).

Die Überlegenheit der Radiochemotherapie ist bisher nur für die simultane, nicht dagegen für die sequenzielle Behandlung nachgewiesen. So konnte bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen in zahlreichen Studien keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine sequenzielle Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie erzielt werden (Shueng 1998; Souhami 1991; Tattersall 1995; Chauvergne 1990; EBM IB).

29.2.7 Nebenwirkungen der Strahlentherapie von Zervixkarzinomen

Das Nebenwirkungsspektrum wurde in ▶ Abschn. 29.1.6 beschrieben. Durch den Einsatz moderner Therapieanlagen (Linearbeschleuniger), individueller 3-D-Planung und HDR-Afterloadingtechniken hat die Häufigkeit und Intensität der Spätschäden deutlich abgenommen.

Während nach Radiumtherapie bis zu 13 % Fisteln und Stenosen auftraten, wurde durch die modernen HDR-Afterloading-Techniken dieses Risiko signifikant auf etwa 1,7 % gesenkt (Eifel 1995). Auch der Anteil chronischer Zystitiden und Proktitiden ist deutlich rückläufig. Die Rate aller therapiebedürftigen Komplikationen liegt zwischen 0,7 % und 8,0 % (Scherer u. Sack 1996; Rotte 1985; Glaser 1988; Hammer et al. 1993; Horiot 1988).

Cave

Inwieweit durch den Ersatz von LDR durch HDR Nebenwirkungen reduziert werden können, wird allerdings sehr kontrovers diskutiert, da HDR aufgrund der höheren Dosisrate eine geringere therapeutische Breite aufweist.

Hierfür sprechen auch die sehr guten Ergebnisse französischer Autoren mit LDR-Moulagentechniken (Horiot 1988).

Spätreaktionen an Blase, Rektum oder Dünndarm sind von besonderer Bedeutung, da sie die Lebensqualität in erheblichem Maße beeinträchtigen können und oftmals therapeutisch nur schwierig zu beeinflussen sind. Eifel et al. (1995) beobachteten 5 Jahre nach alleiniger Strahlentherapie von 1784 Patientinnen im Stadium Ib eine aktuarische Rate schwerer Spätkomplikationen von 7,7 %. Im weiteren Beobachtungszeitraum stieg die Komplikationsrate um etwa 0,3 % pro Jahr und resultierte in einer aktuarischen 20-Jahres-Komplikationsrate von 14 %. Die 5-Jahres-Komplikationsrate am Rektum betrug 2,3 % und beinhaltete Blutungen, Strikturen, Ulzerationen und Fistelungen.Urogenitale oder gastrointestinale Fistelungen wurden in 1,7 % der Fälle (ebenfalls nach 5 Jahren) beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufiger nach ausgedehnten Bauchhöhleneingriffen und bei sehr schlanken Patientinnen auf, sind jedoch bei konsequenter Dünndarmschonung ab einer Dosis von 46 Gy insgesamt selten. Die häufigsten urogenitalen Nebenwirkungen sind Hämaturien und insbesondere chronisch entzündliche Veränderungen der Blasenwand, die über Jahre persistieren können. Harnleiterstrikturen werden selten beobachtet, scheinen aber nach Verwendung eines Mittelblocks häufiger aufzutreten. Vaginale Ulzerationen und Nekrosen treten in etwa 7 % der Fälle auf, gewöhnlich innerhalb von 6–12 Monaten nach Therapieabschluss, und gehen bei adäquater lokaler Pflege mit östrogenhaltigen Cremes selten in persistierende Fisteln über.

29.2.8 Nachsorge, Rezidivtherapie

Die Behandlung des peripher abgrenzbaren Rezidivs und des Beckenwandrezidivs orientiert sich bei nichtvorbestrahlten Patientinnen an den Richtlinien der Therapie eines primär fortgeschrittenen Karzinoms.

Bei primärer Bestrahlung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für das zentrale Rezidiv bei 42 % und für das peripher abgrenzbare Rezidiv bei 15 % (Tan et al. 1991). Die perkutane Radiotherapie umfasst die pelvinen und regionären Lymphknoten, bei Befall des unteren Drittels der Vagina sollten die Leisten mitbestrahlt werden. Eine Hyperfraktionierung kann durch Dosissteigerung zu einer verbesserten lokalen Kontrolle führen. Die Kombination von Hochvolttherapie mit interstitieller Radiotherapie bei nichtvorbestrahlten Patientinnen mit Beckenwandrezidiv (n=16) ergab eine lokale Kontrolle von 70 % bei einer me-

dianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten (Rush et al. 1992).

Durch operative interstitielle Radiotherapie wurde bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten Rezidivfreiheit bei 6 von 18 Patientinnen (33 %) erreicht (Monk et al. 1994). Akute Nebenwirkungen waren häufig. Eine chronische, behandlungsassoziierte Morbidität entwickelten 3 Patientinnen.

Ein weiteres Verfahren beim Beckenwandrezidiv ist die Kombination von Operation und Radiotherapie (CORT) mit postoperativer Brachytherapie (Höckel et al. 1993). Nach R1- bzw. R2-Resektion werden Applikatoren für die Brachytherapie eingebracht, über die das Tumorbett mittels Afterloading-Verfahren nachbestrahlt werden kann, nachdem vorher das zu bestrahlende Gebiet durch einen Hautmuskellappen abgedeckt wurde. Mit diesem kombinierten Verfahren wurde bei einer medianen Beobachtungszeit von 53 Monaten eine Überlebensrate von 31 % bei einer lokalen Kontrolle von 85 % und einer Komplikationsrate von 25 % erreicht. Hauptkomplikationen sind Darmanastomoseninsuffizienz, Dünndarmfisteln und Beckenabzess.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer intraoperativen Strahlentherapie (IORT). Hierbei wird der Tumor oder das Tumorbett während der Operation über einen Tubus mittels Elektronen bestrahlt. Unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten der Therapie lässt sich eine lokale Kontrolle (5 Jahre) in 45 % der Fälle erzielen (Tran et al. 2007).

Cave

Bei einem strahlentherapeutisch vorbehandelten lokoregionären Rezidiv sollte eine erneute Radiotherapie nur in genauester Kenntnis der alten Bestrahlungsgrenzen, der applizierten Einzel- und Gesamtdosen und der ggf. verabreichten Brachytherapie durchgeführt werden.

Des Weiteren muss der Zeitraum zwischen der ersten und der anstehenden Behandlung berücksichtigt werden.

Kleine umschriebene Rezidive im Bereich der Vagina oder des Scheidenstumpfes können durch eine intrakavitäre Brachytherapie erneut behandelt werden, wobei sich die zu applizierende Dosis an der Vorbelastung der Risikoorgane Rektum und Blase orientiert (Perez et al. 1995).

29.2.9 Aktuelle Trends und laufende Studien

Aktuelle Studien untersuchen insbesondere die Verbesserung der Ergebnisse der Behandlung durch zusätzliche Medikamente.

Bei der Radiochemotherapie der Zervixkarzinoms gilt Cisplatin als wirksamste Substanz. Mehrere Studien untersuchen, ob Kombinationen das Ergebnis verbessern können.

In der RTOG-0417 – Studie wird geprüft, ob der Angiogenesehemmer Bevacizumab das Ergebnis einer primären Radiochemotherapie mit Cisplatin verbessern kann. Tirapazamin wurde in der GOG 0219-Studie zugefügt (DiSilvestro 2012).

Muss bei ausgedehnten Tumoren eine Extended-field-Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt werden, wird die Toxizität zum begrenzenden Faktor. In der RTOG -0116 wird Amifostine eingesetzt, um die Toxizität dieser Behandlung zu verbessern. Aufgenommen werden primär inoperable Zervixkarzinome mit Metastasen in paraaortalen oder hohen iliakalen Lymphknoten.

In der RTOG-0724/GOG-0724 soll geprüft werden, ob eine Chemotherapie nach postoperativer Radiochemotherapie das Ergebnis noch verbessern kann.

In der EORTC 55994 wird eine primäre Radiochemotherapie mit einer präoperativen Chemotherapie verglichen. In den Stadien Ib2 und II soll durch die neoadjuvante Chemotherapie die Operabilität verbessert werden.

Eine praeoperative Brachytherapie in Kombination mit Chemotherapie und Hyperthermie bei Zervixkarzinomen der Stadien Ib2 und II soll in einer ARO-Studie geprüft werden (Strnad V, ARO 2010).

In der ARO 2013-3-Studie unter der Leitung von Frau Marnitz (Charité Berlin) soll eine primäre Radiochemotherapie mit einer postoperativen Behandlung verglichen werden.

Nachdem ein Zusammenhang zwischen Tumoroxygenierung und Therapieerfolg beim Zervixkarzinom nachgewiesen wurde, müsste jetzt der Effekt einer Reoxygenierung quantifiziert werden. Allerdings führten die unerwartet negative Ergebnisse einiger Epo-Studien zu einer gewissen Zurückhaltung. So wurde z.B. in den USA die GOG 0191 vorzeitig beendet.

Zu den wenigen Studien, welche die Wirkung der Strahlentherapie prüfen (und nicht die medikamentöse Zusatztherapie), gehört die ARO-95-2-Studie unter der Leitung von Anweiler (Schwerin). Bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen wird untersucht, ob eine akzelerierte hyperfraktionierte Strahlentherapie einer konventionellen Fraktionierung überlegen ist. Die Rekrutierung ist abgeschlossen.

Die unbefriedigenden Ergebnisse bei Rezidiven eines Zervixkarzinoms sollen mit neuen Therapieansätzen verbessert werden.

29.3 Endometriumkarzinom

29.3.1 Allgemeines, Epidemiologie

Das Endometriumkarzinomen ist mit einer Inzidenz von 26,5 pro 100.000 Frauenjahren das häufigste weibliche Genitalkarzinom. Die Zunahme der absoluten Häufigkeit geht v. a. auf die höhere Lebenserwartung zurück. Wegen der häufigen Frühdiagnosen steht es bei der Mortalität 3 pro 100.000 Frauenjahren an dritter Stelle nach Ovarial- und Zervixkarzinom. Risikofaktoren sind Übergewicht, Hypertonie, höheres Alter und Diabetes. Orale Kontrazeptiva mindern das Risiko von Endometriumkarzinomen. Tamoxifen kann die Tumorentstehung begünstigen.

29.3.2 Pathologie

Pathogenetisch unterscheidet man zwischen östrogenassoziierten und östrogenunabhängigen Endometriumkarzinomen.Die östrogenassoziierten Endometriumkarzinome entwickeln sich aus einer adenomatösen Hyperplasie. Zu einer adenomatösen Hyperplasie kommt es durch einen Dauerreiz mit Östrogenen, z. B. bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen. Durch den Dauerreiz wird das Endometrium dicker, da es nicht durch eine Regelblutung abgestoßen wird. Man unterscheidet 3 Schweregrade der adenomatösen Hyperplasie. Dabei wird die Läsion zunehmend autonom und geht schließlich in ein invasives Endometriumkarzinom über.

Das aggressive östrogenunabhängige Karzinom tritt in früherem Lebensalter auf und zeigt eine seröse oder klarzellige Differenzierung. Es entsteht aus endometroiden intraepithelialen Carcinomen (EIC), die klinisch schwer zu diagnostizieren sind.

Das endometrioide Adenokarzinom ist mit seinen Varianten (glandulär, glandulär-papillär, sekretorisch, adenosquamös) das häufigste invasive Karzinom des Corpus uteri (75–80 %). Seltenere Differenzierungen sind z. B. das klarzellige (4 %), das muzinöse (1 %) und das serös-papilläre Adenokarzinomen (< 10 %). Mischtypen sind 10 %.

29.3.3 Staging

Die heute üblichen Stadieneinteilungen der FIGO und der UICC (Tab. 29.8) beruhen auf der operativen, histologisch gesicherten Tumorausbreitung.

Endometriumkarzinome werden meistens durch postmenopausale oder atypische prämenopausale Blutungen symptomatisch. In diesen Fällen ist eine fraktionierte Abrasio indiziert. Dabei wird zunächst Gewebe aus der Cervix uteri gewonnen. Erst dann wird der Zervikalkanal dilatiert und das Corpus uteri ausgeschabt. Beide Proben müssen getrennt histologisch untersucht werden. Findet sich nur in der Korpusfraktion Tumorgewebe, so besteht klinisch ein Stadium FIGO I, ist zusätzlich die Zervixfraktion tumorhaltig, besteht ein Stadium II. Ist nur in der Zervixfraktion adenoides Tumorgewebe, so handelt es sich um ein endozervikales Zervixkarzinom. Die Unterteilung in FIGO Ia und Ib kann erst nach Entfernung des Uterus anhand der histologischen Infiltrationstiefe vorgenommen werden. Die Definition des Stadium II anhand des Ergebnisses der Abrasio hat sich als unsicher erwiesen, da einerseits lockere Tumorzellverbände zufällig in die Zervixfraktion gelangen können und andererseits eine tiefe Stromainfiltation nicht erkannt wird. Entscheidend ist die postoperative histologische Unterscheidung von Zervixmukosa- und Zervixstromabefall. Mit dem Befall des Zervixstromas bekommt das Endometriumkarzinom Zugang zur parametranen Lymphbahn, was die Prognose massiv verschlechtert. Eine zusätzliche Hysteroskopie hat die Sicherheit der fraktionierten Abrasio insbesondere bei polypösen Tumoren und Tubeneckenkarzinomen erhöht.

Die weitere Ausbreitung kann auf 4 Wegen erfolgen:

- durch die Uteruswand bis zur Serosa: IIIa,
- über die Tuben ins Ovar: IIIa,
- nach kaudal über die Zervix in die Scheide: IIIb und
- nach lateral über die Parametrien in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten: IIIc.

Tab. 29.8 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach UICC-7 (Wittekind 2010) und FIGO (Pecorelli 2009).

UICC	FIGO	
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Begrenzt auf Uterus und Zervixdrüsen
T1a	IA	Myometrane Infiltration bis zur Hälfte der Uteruswand
T1b	IB	Myometrane Infiltration mehr als der Hälfte der Uteruswand
T2	II	Zervixstroma infiltriert
T3	III	Uterus überschritten
T3a	IIIA	Pelvine Serosa, Adnexe
T3b	IIIB	Vaginale Metastasen oder parametrane Infiltration
N1	IIIC	Pelvine oder paraaortale Lymphknoten befallen
	IIIC1	Nur pelvine Lymphknoten befallen
	IIIC2	(auch) paraaortale Lymphknoten befallen
T4	IVa	Harnblase oder Rektum infiltriert
M1	IVb	Fernmetastasen (z. B inguinale Lymphknotenmetastasen)

Beim Endometrium werden auch die extrapelvin gelegenen paraaortalen Lymphknoten dem Stadium III zugeordnet. Das Stadium IIIa wird häufig erst intraoperativ erkannt, da sowohl der Serosabefall als auch Ovarialmetastasen oft der präoperativen Diagnostik (Sonographie, CT, MRT) entgehen. Die seltenen Fälle mit primärem Scheidenbefall (IIIb, nicht das Scheidenrezidiv) haben eine sehr schlechte Prognose und sollten primär bestrahlt werden. Wie bei allen gynäkologischen Tumoren ist der Befall von Darm oder Harnblase (Stadium IVa) ein relativ spätes Ereignis fortgeschrittener Tumoren mit infauster Prognose.

29.3.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Die Therapieoptionen des Endometriumkarzinoms umfassen

- operative Therapie,
- vaginale Brachytherapie,
- intrauterine Brachytherapie,
- perkutane Strahlentherapie,
- endokrine Therapie,
- zytostatische Therapie oder
- deren Kombination.

Operative Therapie

Während in vergangenen Jahrzehnten die primär kombinierte Bestrahlung dominierte, wird heute die Mehrzahl der Endometriumkarzinome operiert. Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms richtet sich nach Stadium und Risikogruppe. Im Stadium FIGO I ist eine einfache abdominale Hysterektomie mit Adnexen ausreichend, wenn Risikokriterien fehlen. Bei High-risk-Tumoren des Stadiums FIGO I muss zusätzlich eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt werden. Risikokriterien sind:

- tiefe myometrane Infiltration,
- hohe Gradingstufe und eine
- histologische Sonderform: Klarzellkarzinom, papillär-seröses Karzinom.

Da Endometriumkarzinome über die Tuben leicht in die Ovarien metastasieren können, müssen die Adnexe stets mitentfernt werden. Häufig wird eine Peritoneallavage durchgeführt, mit der Tumorzellen in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden können. Eine positive Lavage stellt einen Risikofaktor dar, ist jedoch kein Beweis für eine peritoneale Metastasierung.

Im Stadium FIGO II sollte eine erweiterte abdominale Hysterektomie mit Scheidenmanschette und Lymphknotenexstirpation durchgeführt werden. Die Entfernung der Parametrien – beim Zervixkarzinom obligat – ist bei den meisten Endometriumkarzinomen entbehrlich. Die Resektion der proximalen Scheide (Scheidenmanschette) kann das Risiko vaginaler Metastasen mindern, aber nicht verhindern.

In den Stadien FIGO III und IV sollte eine primäre kombinierte Strahlentherapie erfolgen.

Tab. 29.9 Empfehlung zur postoperative Bestrahlung des Endometriumkarzinoms. (Emons G et al. 2009)

Therapie	FIGO-Stadium, Grading, radikale Lymphonodektomie (LK-OP+)		
keine	IA–G1/2	IB–G1	
AL	IA–G3, LK-OP+	IB–G2/3	II, LK-OP+
RT plus AL	IA/B–G3, LK-OP-?	LK-OP-	II, LK-OP-
RCh plus AL	III	IVa	seröse, klarzellige
RCh plus AL	cN1, LK-OP-	pN1, LK-OP+	
ChT	III	IV	

Vaginale Brachytherapie

Die vaginale Brachytherapie kommt am häufigsten postoperativ zur Anwendung (Tab. 29.9). Ferner wird sie in der Kombination mit einer primären intrauterinen Brachytherapie und bei der Behandlung von vaginalen Rezidiven eingesetzt.

Endometriumkarzinome entwickeln nach Primärtherapie häufig vaginale Rezidive (10 %). Das Besondere dieser Scheidenmetastasen besteht darin, dass sie auch dann auftreten, wenn der Uterus entfernt wurde und die Zervix nicht befallen war. Eine kontinuierliche Ausbreitung wie beim Zervixkarzinom kann also nicht die Ursache dieser Vaginalrezidive sein. Vielfach wird angenommen, dass die Tumorzellen auf dem Lymphweg direkt in die Scheidenhaut metastasieren. Plausibler ist die Theorie, dass vitale Tumorzellen mit der Tumorblutung in die Scheide gelangen und dort implantieren. Dies wird dadurch begünstigt, dass fast alle Endometriumkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose eine Tumordauerblutung haben und das Vaginalepithel bei alten Frauen durch Östrogenmangel dünn und verletzlich ist, was eine Implantation begünstigt. Auch durch eine besondere Operationstechniken (große Scheidenmanschette, Vaginalklemme vor dem Absetzen des Uterus, Behandlung der frischen Absetzungsstelle mit Alkohol o. Ä.) lässt sich eine Scheidenmetastasierung nicht immer verhindern. Durch eine Afterloading-Behandlung

Tab. 29.10 Vaginale Rezidive nach Operation von Endometriumkarzinomen mit und ohne vaginale Brachytherapie

Autor	Nur Operation (%)	Patientinnen (*n*)	Mit Brachytherapie (%)	Patientinnen (*n*)
Gusberg 1964	14,6	191	4,5	219
Wade 1967	9,3	43	1,9	156
Carmichael 1967	8,6	140	3,1	193
Nolan 1967	1,8	111	0	124
Burr 1968	15,8	38	4,8	42
Price 1969	14	41	3,6	110
Salazar 1977	9	106	0,9	176
Gewichtetes M	10,03	670	2,57	1020

der Scheide lässt sich das Risiko von Scheidenrezidiven ohne großes Nebenwirkungsrisiko senken (Tab. 29.10).

Diese Therapie ist technisch einfach(▶ Abschn. 29.3.5). Die Indikation zur postoperativen Brachytherapie der Scheide kann großzügig gestellt werden.

Intrauterine Brachytherapie

Die intrauterine Brachytherapie wird bei inoperablen Fällen und als präoperative Behandlung eingesetzt. Da die präoperative Bestrahlung in der BRD keine Rolle spielt, beschränkt sich die intrauterine Brachytherapie auf sehr wenige, nichtoperable (und meistens nichtnarkosefähige) Patientinnen.

Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie wird am häufigsten postoperativ, primär in Kombination mit der Brachytherapie, als alleinige Therapie oder als Rezidivbehandlung eingesetzt.

Die Indikation richtet sich nach Stadium, Radikalität der Operation und Histologie. Ohne radikale Lymphonodektomie operierte Frauen sollten ab FIGO II perkutan bestrahlt werden, zusätzlich bei FIGO I und Grading III. Nach radikaler Lymphonodektomie sollten Stadium III und IV bestrahlt werden. Seröse und klarzellige Karzinome sollten immer nachbestrahlt werden. Die Indikation der adjuvanten Therapie nach radikaler Lymphonodektomie ist nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Das gilt auch für die Radiochemotherapie mit Cis- oder Carboplatin. Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist im deutschsprachigen Raum sehr verbreitet, wird aber in England und den USA wesentlich restriktiver gehandhabt.

Bei papillär-serösen und klarzelligen Karzinomen sollte immer perkutan bestrahlt werden. Hamilton et al. (2006) erzielten bei den Stadien III und IV mit einer Bestrahlung des gesamten Abdomens geringfügig bessere Ergebnisse, als mit einer Radiochemotherapie.

Endokrine Therapie

Das Endometrium reagiert auf die Gabe von Gestagenen mit Differenzierung und Atrophie.

Die Gabe von hochdosierten Gestagenen beim Endometriumkarzinom wurde viele Jahrzehnte lang durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten aber, dass die Gestagengaben zu einem Anstieg internistischer Erkrankungen (Herzinfarkt, KHK) führten, die den Benefit einer potenziellen Tumorhemmung ausglich. Gestagene werden daher nicht mehr empfohlen. Auch die Behandlung mit LHRH-Analoga hat keine signifikanten Verbesserungen ergeben. Östrogene bewirken bei allen rezeptorpositiven Endometriumkarzinomen einen starken Mitosereiz und sollten daher unbedingt vermieden werden. Mit 40 mg Tamoxifen täglich lassen sich beim metastasierten und fortgeschrittenen Endometriumkarzinom in 20 % der Fälle Remissionen erzielen (Quinn u. Campbell 1989).

Zytostatische Therapie

Die zytostatische Behandlung von Endometriumkarzinomen ist trotz zahlreicher neuer Substanzen bisher nicht etabliert. Eine Kombination von Adramycin und Cisplatin konnte in der adjuvanten Therapie im Stadium III und IV bessere Ergebnisse erzielen als eine Bestrahlung (Randall ME et al. 2006), in der palliativen Therapie konnte eine signifikante Responserate aber keine Verbesserung des Überlebens erreicht werden (Humber et al. 2007).

29.3.5 Bestrahlungstechnik

Brachytherapie der Scheide

Das Scheidenrohr ist in a. p.-Richtung abgeplattet. Um die gesamte Scheidenwand mit der gleichen Dosis zu bestrah-

Tab. 29.11 Postoperative Brachytherapie des Endometriumkarzinoms; Fraktionierung und Dosierung

Autor	Jahr	Gy/5 mm	Fraktionen	Vaginale Kontrolle (%)	Sign. Nebenwirkungen (%)	Patientinnen (*n*)
Sorbe	1990	50	4–6	100	17–24	404
		45		96	11	
Klötzer	1997	40	4	98	0–12,6	57
Hänsgen	1999	30	4	98	1,6	294
Nori	1994	21	3	100	0	147
Fanning	2001	21	3	100	0	66
Kuzera	1990	17	2	95	0	354
Herbolsheimer	1997	14,5	3	99	0	141
Nout (PORTEC-2)	2010	21	3	98		213

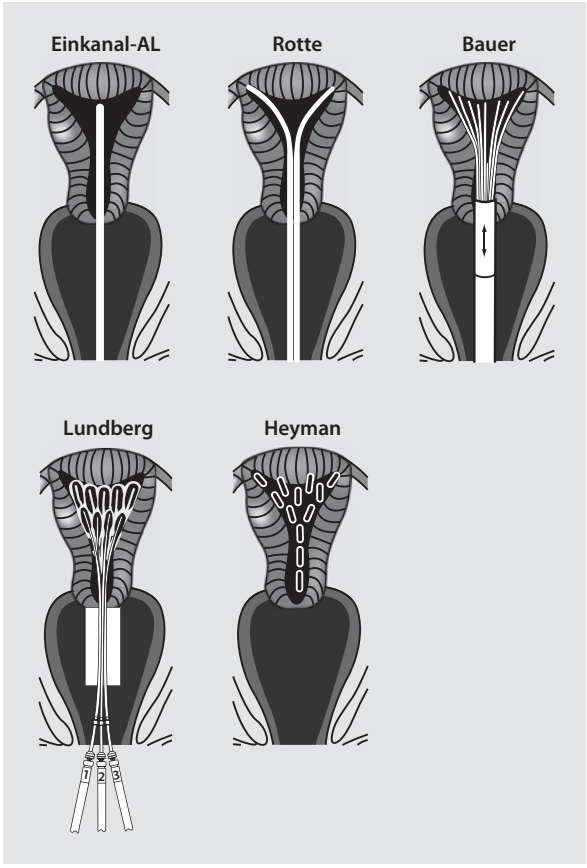


Abb. 29.8 Brachytherapieverfahren des Endometriums. Die Radiumpacktechnik nach Heyman wurde von Lundberg an das Afterloading angepasst. Rotte entwickelte eine Zweikanaltechnik, Bauer verwendete zahlreiche Sonden

len, muss die Scheide vollständig entfaltet werden. Dies geschieht mit einem Kolpostaten, einem zylindrischen oder längsovalen Distanzkörper von ausreichender Dicke.

Vor der Planung wird die Weite und Länge der Scheide bestimmt. Die dorsale Distanz zur Rektummukosa wird mit 5 mm angenommen und ist unabhängig vom Körpergewicht der Patientin. Die Dosierung erfolgt in 5 mm Tiefe bezogen auf die Kolpostatoberfläche. Die Harnblasenmukosa ist 7–12 mm von der Scheidenoberfläche entfernt. Am Scheidenende sollte die Referenzisodose etwa in 5–10 mm Tiefe liegen, da das postoperative Scheidenstumpfinfiltrat genügend Distanz zu den Risikoorganen schafft.

Cave
Vorsicht ist geboten, wenn Dünndarmschlingen am Scheidenende fixiert sind.

Am Scheidenende ist das Rezidivrisiko besonders hoch. Es wird empfohlen, die gesamte Scheide bis zur Urethralmündung zu behandeln.

Postoperativ ist in Kombination mit einer Perkutanbestrahlung eine Dosis von 2×5 Gy oder 3×4 Gy in 5 mm Gewebetiefe ausreichend, bei alleiniger Brachytherapie können 4×5 Gy oder 3×7 Gy appliziert werden (Tab. 29.11). Wenn eine Perkutanbestrahlung mit adäquatem Zielvolumen durchgeführt wird, so ist der zusätzliche Benefit einer vaginalen Brachytherapie gering.

Brachytherapie des Uterus

In der Radiumära konnte mit der Heyman-Packtechnik eine gute Isodosenverteilung erreicht werden (Abb. 29.8).

Das Uteruskavum wurde mit Einzelfiltern, sog. »Eiern«, vollständig ausgefüllt. Die Anpassung an beliebig geformte Höhlungen war gegeben. Nach Einführung der Afterloadingtechnik verwendete man einen Kanal zur Therapie. Dabei wird nur die Uterusmitte, nicht aber die Tubenwinkel ausreichend behandelt. Die Folge ist eine hohe Zahl intrauteriner Rezidive. Deutlich besser ist die

Tab. 29.12 Überlebensrate beim Endometriumkarzinom. (3002 Patientinnen der UFK Freiburg der Jahre 1964–1990)

FIGO-Stadium	5-Jahres-Gesamtüberleben (%)	Alter (FIGO I)	*n* (%)
FIGO I	79,4	Bis 50	92,6
FIGO II	69	> 50–60	91,1
FIGO III	39	> 60–70	80
FIGO IV	12,3	> 70–80	65,7
		> 80	39
Grading (FIGO I)			
I	84,5		
II	76,2		
III	66,4		

Verwendung von 2 verbundenen gebogenen Kanälen nach Rotte (Abb. 29.8). Bauer verwendete einen Applikator, der zahlreiche Kanäle besaß. Nach Zurückziehen der Schutzhülse spreizen sich die Kanäle im Uteruskavum auf. Mehrkanaltechniken erlauben zwar eine bessere Isodosenverteilung, benötigen jedoch eine weite Dilatation des Zervikalkanals. Eine Afterloading-Variante der Heyman-Packtechnik sind die Lundberg-Kapseln. Kleine Kunststoffkörper werden mit einem Kanal versehen in den Uterus eingeführt. Das Verfahren erfordert ebenfalls eine starke Dilatation der Zervix und großes Geschick. Eine zuverlässige Berechnung der Isodosen von Mehrkanaltechniken ist nur möglich, wenn eine 3-D-Darstellung aller Kanäle und des Uterus vorliegt. Die dafür erforderliche sofortige CT-Planung (bei laufender Anästhesie) ist nur in wenigen Zentren möglich.

Die Dosierung sollte unter Zuhilfenahme von Schnittbildern (CT, MRT) auf die Uterusserosa erfolgen. Diese Form der Bestrahlungsplanung scheint der Dosierung auf den Punkt M als geometrische Hilfskonstruktion überlegen zu sein. Zielvolumen sind der gesamte Uterus und die oberen zwei Drittel der Scheide. In der Kombination mit 45 Gy Perkutanbestrahlung sind 2 × 8,5 Gy oder 3 × 6,3 Gy HDR Uterusserosadosis bewährt. Als alleinige Brachytherapie sind 4 × 8,5 Gy, 5 × 7,3 Gy und 6 * 6,4 Gy erprobt.

Perkutane Bestrahlung

Das Zielvolumen erfasst den pelvinen Lymphabfluss. Opponierende Stehfelder sind heute wegen hoher Belastung von Darm und Harnwegen obsolet. Die empfohlene Dosis beträgt 45–50,4 Gy und 1,8 Gy Einzeldosis nach ICRU 50. Moderne 3D-Techniken erlauben zunehmend die Einbeziehung der paraaortalen Lymphknoten bei akzeptalen Nebenwirkungen. Bei Befall von pelvinen Lymphknoten sind in 1/3 der Fälle auch paraaortale Lymphknoten involviert. Erfolgt die Perkutanbestrahlung in Kombination mit einer Brachytherapie, so muss die Dosis der Brachytherapie ausreichend niedrig gewählt werden (z. B. 2 × 5 Gy) oder der Brachytherapiebezirk im Perkutanfeld ausgeblockt werden. Durch IMRT kann die Belastung der Risikoorgane oft gesenkt werden.

Bei der primär kombinierten Bestrahlung hängt die Technik von der Gewichtung der Brachytherapie ab. Bei hoher Gewichtung der Brachytherapie muss der Uterus teilweise ausgeblockt werden, um eine Überdosierung zu vermeiden. Wegen der Lageveränderung des Uterus, insbesondere während der Brachytherapie, ist die korrekte Lage des Blocks problematisch. Auch wird meistens die häufig befallene Lymphknotengruppe in der Aortengabel durch den Block unterdosiert. Daher verzichten viele Therapeuten auf den Mittelblock und vermindern die Afterloadingdosis.

29.3.6 Ergebnisse

Die Überlebensrate von Endometriumkarzinomen ist höher als bei allen anderen gynäkologischen Tumoren.

So überlebten von 3002 Patientinnen der UFK Freiburg der Jahre 1964–1990 72,8 % 5 Jahre, 58,7 % 10 Jahre. Die stadienbezogene 5-Jahres-Überlebensrate unterscheidet sich aber kaum vom Zervixkarzinom (Tab. 29.12). Die Prognose hängt neben dem Stadium v. a. vom Grading, dem Alter der Patientin und von der Tiefe der myometranen Infiltration ab (Pfleiderer 1992). Die Auswertung von 2128 Fällen im Stadium I ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84,5 % bei Gradingstufe 1 und 66,4 % in der Gradingstufe 6. Entgegen der allgemeinen Ansicht, dass ältere Krebspatientinnen einen langsameren Krankheitsverlauf haben, verschlechtert sich beim Endometriumkarzinom die Prognose mit dem Alter (Tab. 29.12) so stark, dass die altersbedingte Mortalität nicht als Erklärung ausreicht. Im

Stadium I überlebten 92,6 % der bis 50-Jährigen 5 Jahre, aber nur 65,7 % der über 70- bis 80-Jährigen. Die günstige Prognose jüngerer Patientinnen gilt jedoch nur für endometrioide Karzinome. Bei Sonderformen (papillär-serös, klarzellig) verschlechtert sich die Prognose.

Die Überlebensrate wird durch die Wahl der Primärtherapie beeinflusst. In den Stadien I und II sind die Heilungsraten bei primärer Operation besser als bei primär kombinierter Strahlentherapie (Pecorelli 2006). Die postoperative Strahlentherapie verbessert bei den Stadien II und höher die lokale Kontrolle. Im Stadium I muss die geringe Verbesserung der lokalen Kontrolle der deutlichen Zunahme der strahlenbedingten Nebenwirkungen gegenübergestellt werden. Die Auswertung der PORTEC-Studie (Creutzberg et al. 2001) spricht gegen eine postoperative Perkutanbestrahlung im Stadium I. Die niedrigdosierte Brachytherapie der Scheide hat nur geringe Nebenwirkungen, reduziert aber eindeutig das Risiko postoperativer vaginaler Rezidive. Fanning berichtet 2001 über die Ergebnisse von 265 radikal operierten Fällen der Stadien I (Grading 3), Ic und II, die ausschließlich eine vaginale Brachytherapie erhielten. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren wurden 2 Fernmetastasen und kein pelvines Rezidiv beobachtet.

Mit zunehmender lokaler Kontrolle wächst der Anteil der Frauen, die an Fernmetastasen sterben. Bisher konnte keine Phase-III-Studie das Metastasenrisiko durch eine adjuvante endokrine Therapie oder eine Chemotherapie vermindern.

29.3.7 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen an Haut, Blase und Darm sind in Abschnitt ▶ Abschn. 29.1.6 beschrieben. Auf die Nebenwirkungen an der Scheide nach Brachytherapie muss gesondert eingegangen werden.

Schwere Nebenwirkungen wie Scheidentotalnekrose wurden früher bei hohen Dosierungen beschrieben (Kucera et al. 1992). Bei den heute üblichen Dosen von 20–30 Gy in 5 mm Gewebetiefe treten schwere Scheidennebenwirkungen nicht auf. Eine vermeidbare Nebenwirkung ist die Scheidenverklebung bei sexuell nicht aktiven Frauen. Nach Brachytherapie der Scheide bestehen häufig Epitheldefekte, an denen Fibrinexsudate sichtbar werden. Aus feinen Fibrinfäden werden nach einigen Monaten Verklebungen, die sich nur in Narkose lösen lassen. Verklebungen lassen sich durch regelmäßige Scheidenspreizung und Salbeneinlage bis zur Reepithelisierung vollständig vermeiden. Weitere Folgen der Brachytherapie sind eine geringere Weite und ein Elastizitätsverlust der Scheide. Beide Nebenwirkungen sind nur selten funktionell bedeutend.

29.3.8 Nachsorge, Rezidivtherapie

Im weiteren Verlauf können Scheidenrezidive, Beckenrezidive, Fernmetastasen und deren Kombination auftreten.

Das isolierte Scheidenrezidiv muss sehr ernst genommen werden, da etwa die Hälfte der Frauen im weiteren Verlauf an ihrem Tumor verstirbt. Da die Scheidenwand nur wenige Millimeter dick ist, kann sich ein Scheidenrezidiv rasch und unbemerkt im Paravaginalraum, am Blasenboden und an der Rektumvorderwand ausbreiten. Wurde die Patientin vorher nicht bestrahlt, sollte das Rezidiv operativ entfernt und kombiniert nachbestrahlt werden.

Handelt es sich um ein zentrales Beckenrezidiv, so sollte die Patientin in einem Zentrum operiert werden, das Exenterationen beherrscht. Beckenwandrezidive sind meistens inoperabel. Die alleinige Perkutanbestrahlung muss als palliative Behandlung angesehen werden.

Fernmetastasen treten in Lunge, Leber, Knochen und ZNS oft erst nach vielen Jahren Latenz auf. Da bisher keine systemische Therapie eine nachweisbare Lebensverlängerung ergeben hat, sollten geeignete Patientinnen in Studien eingebracht werden.

29.3.9 Aktuelle Trends und laufende Studien

Während Endometriumkarzinome im Stadium I ohne Risikofaktoren sehr gute Heilungsergebnisse haben, drohen beim Vorliegen von Risikofaktoren (hohes Grading, tiefe myometrane Infiltration, Angiosis carcinomatosa) lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen. In einer randomisierten Phase-III–Studie soll der Wert einer alleinigen postoperativen Brachytherapie nach Operation von Endometriumkarzinomen mittleren Risikos geprüft werden (Harms, ARO 2010).

In der EORTC-55991-Studie wird geprüft, ob nach Operation und postoperativer Strahlentherapie die Gabe von Cisplatin und Anthrazyklinen die Ergebnisse verbessern kann. Aufgenommen werden Patientinnen im Stadium I mit klarzelligen, serös-papillären, anaplastischen oder Grading-3-Karzinomen. In die RTOG 9905 können operierte Endometriumkarzinome der Stadien I und II aufgenommen werden, die Risikofaktoren aufweisen (Grad 2 und 3 und myometrane Infiltration > 1 bzw. 2; Invasion des Zervixstromas). Die postoperative Strahlentherapie wird gegen eine Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel randomisiert.

Bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen nimmt sowohl die Zahl der Lokalrezidive als auch die der Fernmetastasen zu. In der GOG 184 und der RTOG EN130 wird untersucht, ob Paclitaxel die Ergebnisse einer postoperativen Bestrahlung und Chemotherapie mit Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel im Stadium III und IV

Tab. 29.13 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms. (Pecorelli 2009, Wittekind 2010)

UICC	FIGO	
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Auf Vulva begrenzt
T1a	Ia	Stromainvasion maximal 1 mm, Größe maximal 20 mm
T1b	Ib	Stromainvasion größer als 1 mm oder Größe > 20 mm
T2	II	Infiltriert unteres Drittel von Urethra oder Vagina oder den Anus
N1–N2	III	Regionale Lymphknotenmetastasen
N1a–N2a	IIIa	1 Metastase ≥5 mm oder 1–2 Metastasen < 5 mm
N 1b–2b	IIIB	< 1 Metastase ≥ 5 mm oder > 2 Metastasen < 5 mm
T1–3 N2c	IIIC	Extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen
T3	IVA	Infiltriert Harnblasenschleimhaut, oberen Teil der Urethra, das Rektum oder ist am Knochen fixiert
	IVA	Fixierte oder exulzerierte Lymphknotenmetastasen
	IVB	Distante Metastasen (z. B. pelvine Lymphknotenmetastasen)
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a		Ein oder zwei Lymphknotenmetastasen kleiner als 5 mm
N1b		Eine Lymphknotenmetastase 5 mm oder größer
N2a		Mehr als zwei Lymphknotenmetastasen kleiner als 5 mm
N2b		Mehr als eine Lymphknotenmetastase 5 mm oder größer
N2c		Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
M1		Fernmetastasen, iliakale Lymphknotenmetastasen

verbessern kann. Die Strahlentherapie schließt in manchen Fällen die paraaortale Region ein, sodass mit einer erheblichen Toxizität zu rechnen ist.

Bei metastasierten Endometriumkarzinomen haben Gestagene bei gut differenzierten Karzinomen eine gute Wirkung, die wiederum selten metastasieren. In der AGO-Uterus-4-Studie unter der Leitung von Emons (Göttingen) und Kühnle (Hannover) wird geprüft, ob Docetaxel eine Wirkung auf Metastasen hat. Die bisherigen Ergebnisse sind eher enttäuschend (Gunthert AR et al. 2007).

29.4 Vulvakarzinom

29.4.1 Allgemeines, Epidemiologie

Vulvakarzinome haben einen Anteil von 2–5 % der Tumoren des weiblichen Genitales.

Damit gehören sie zu den eher selteneren Tumoren. Befallen werden v. a. ältere Frauen. Die Inzidenz beträgt 2,5 pro 100.000 Frauenjahre. Vulvakarzinome bei jüngeren Frauen sind noch seltener und weisen einige Besonderheiten auf: Sie sind häufig HPV-assoziiert, treten multizentrisch auf und wachsen rasch. Risikofaktoren für ein Vulvakarzinom sind v. a. Dystrophien der Vulva, insbesondere hyperplastische Dystrophien.

29.4.2 Pathologie

Vorstufe des Vulvakarzinoms ist die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN I bis III).

Eine weitere Präkanzerose ist die Paget-Krankheit der Vulva. In diesen Fällen breiten sich typische Pagetzellen entlang der Hautanhangsgebilde aus. Invasive Vulvakarzinome sind überwiegend reife Plattenepithelkarzinome mit starker Verhornung. Melanome, Adenokarzinome und Sarkome sind eher selten. Das Karzinom der Bartholin-Drüsen stellt eine Besonderheit dar. Diese Tumoren entwickeln sich im hinteren Drittel der großen Labie in der Tiefe der Vulva. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind sie häufig bereits in das Beckenbodengewebe eingedrungen und schwer beherrschbar.

29.4.3 Staging

Die Stadieneinteilung ist in Tab. 29.13 dargestellt.

Der Primärtumor wird zunächst klinisch klassifiziert. Dabei muss die Größe, das Vorhandensein von Abklatschmetastasen der Gegenseite, die Lage und der Übergang auf Scheide, Damm, bei ausgedehnten Tumoren auch der Übergang auf Rektum, Blase und Schambein beschrieben

werden. Die Tiefenausdehnung ist nur bei vollständiger Exzision richtig zu ermitteln. Vulvakarzinome metastasieren früh in die superfizialen und tiefen inguinalen Lymphknoten. FIGO und UICC unterscheiden sich hier: Ein einseitiger Lymphknotenbefall ist FIGO III ein bilateraler FIGO IVa. Die UICC-7 (Tab. 29.13) berücksichtigt die Lateralität gar nicht. Für ein chirurgisches N-Staging sollten mindestens 6 Lymphknoten untersucht werden. Gibt es keine bioptischen Daten zum Befall der Leistenlymphknoten, kann aufgrund des Tumordurchmessers eine Abschätzung vorgenommen werden. Bei einem Tumordurchmesser von unter 10 mm sind in 13 % inguinale Lymphknotenmetastasen vorhanden, bei 1–2 cm in 15 %, bei 2–3 cm in 25 %, bei 3–4 cm in 36 % der Fälle.

Kleinere, gut lateralisierte Vulvakarzinome metastasieren nur in die ipsilateralen Lymphknoten. Bei großen oder zentral gelegenen Tumoren sowie bei nachgewiesener Metastasierung ipsilateral muss mit beidseitigem inguinalem Befall gerechnet werden. Bei nachgewiesenem Befall der inguinalen Lymphknoten bestehen in etwa 50 % der Fälle Metastasen in den Iliaca-externa-Lymphknoten. Tumoren der Klitoris können auch direkt in die pelvine Lymphknoten metastasieren.

29.4.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

In den USA wird das Vulvakarzinom seit den 50er-Jahren primär radikal operiert (Way 1960).

Die Radikaloperation nach Way beinhaltet die Entfernung der gesamten Vulva en bloc mit der Leistenhaut und den superfizialen und profunden Lymphknoten. Es handelt sich um eine sehr große mutilierende Operation mit fast regelhaften Wundheilungsstörungen. Bei vielen älteren, multimorbiden Frauen ist die Radikaloperation nicht anwendbar. Die moderne Onkochirurgie hat die Radikalität je nach Tumorgröße modifiziert und durch muskulokutane Lappenplastiken (TFL-Lappen, Gluteuslappen) die Wundheilung und das kosmetische Resultat verbessert (Knappstein et al. 1991).

In Europa haben mehrere gynäkologische radiologische Abteilungen die primäre Strahlentherapie des Vulvakarzinoms betrieben. Wegen erheblicher akuter und chronischer Nebenwirkungen wird die primäre Strahlentherapie nur noch bei höheren Stadien und bei Inoperabilität angewendet. Postoperativ bestrahlt wird bei R1-Resektion, nichtangemessener operativer Radikalität und nachgewiesenem Leistenbefall.

Die Chemotherapie hat beim Vulvakarzinom kaum Erfolge aufzuweisen. Mit einer Radiochemotherapie bei verminderter Vulvadosis hatten einige Therapeuten gehofft, die schwere Vulvamukositis vermeiden zu können. Die Kombination einer 5-FU-Chemotherapie mit einer primären Bestrahlung mit 30 Gy wurde nach einem Studienvorschlag von mehreren Strahlentherapiezentren durchgeführt. Einer der Autoren hat Fälle mit rascher, ausgedehnter Rezidivierung beobachtet. Daher wird empfohlen, die Radiochemotherapie des Vulvakarzinoms vorerst nur innerhalb streng kontrollierter Studien durchzuführen.

29.4.5 Bestrahlungstechnik

Das Zielvolumen umfasst die Vulva, das distale Scheidendrittel, die inguinalen Lymphknoten und die Iliaca - externa-Lymphknoten.

Die Bestrahlung sollte nach CT-gestützter 3-D-Planung erfolgen. Um das gesamte Zielvolumen nach ICRU 50 optimal zu bestrahlen, sind komplexe Techniken erforderlich. Z. B. kann eine um 45 Grad rotierte Box eingesetzt werde. Die Leisten können mit Elektronen und Photonen aufgefüllt werden. Wenn IMRT zur Verfügung steht, sollte sie eingesetzt werden.

Cave

Die früher geübte direkte Elektronenbestrahlung der Vulva ist wegen der nichtreproduzierbaren Einstellung und unbestimmten Dosisverteilung nicht mehr anzuwenden.

Tipp

Als Boost auf große inoperable Tumoren kann die direkte Elektronenbestrahlung gelegentlich hilfreich sein.

Die interstitielle Brachytherapie erscheint wegen der guten Zugangsmöglichkeiten an der Vulva bei inoperablen, weit fortgeschrittenen oder rezidivierenden Fällen sinnvoll.

Jacobs (1997) berichtet von 41 Patientinnen, die er mit einer interstitiellen Afterloading-Therapie in Kombination mit einer externen Photonentherapie behandelte. Wegen der geringen Zahl von Indikationen sollten diese Fälle an ausgewiesene Zentren überwiesen werden.

Im Einzelfall muss das Zielvolumen (ZV) modifiziert werden. Eine Bestrahlung der Leistenregion kann nur vermieden werden, wenn durch hinreichend radikale Operation der Befall ausgeschlossen ist oder ein Befall nicht erwartet wird. Bei einer Invasionstiefe von weniger als einem Millimeter werden nur ausnahmsweise Lymphknotenmetastasen beobachtet, bei mehr als drei Millimetern beträgt die Häufigkeit bereits 26,7 % (Homesley et al. 1993). Ein weiterer Faktor für die Wahrscheinlichkeit

Tab. 29.14 Primäre Strahlentherapie des Vulvakarzinoms

Universität	Zeitraum	Methode	5-Jahres-Überleben (%)	Patientinnen (*n*)
Wien, Kucera 1997	1952–1988	Elektrokoagulation der Vulva, Bestrahlung der Leisten	68,3	742
München, Lochmüller 1983	1970–1978	Elektroresektion der Vulva, Bestrahlung der Vulva und der Leisten	43	149
Hamburg, Schreer 1997	1965–1983	Elektronenbestrahlung der Vulva, Bestrahlung der Leisten	47,8	446

von Lymphknotenmetastasen ist das Grading. In der Gradingstufe 1 werden nur ausnahmsweise inguinale Lymphknotenmetastasen gesehen, bei Gradingstufe 3 dagegen in 25 % der Fälle.

Für die Wahl des ZV ist ferner wichtig, ob beide Leisten ein Metastasierungsrisiko haben oder nur die ipsilaterale Seite. Bei streng lateral lokalisierten Karzinomen und negativen ipsilateralen Lymphknoten liegt das Risiko kontralateraler Lymphknotenmetastasen unter 1 %. Bei nachgewiesenen ipsilateralen Lymphknotenmetastasen muss dagegen auch kontralateral mit einem Befall gerechnet werden (Homesley et al. 1993).

Die GOG 36 (Homesley et al. 1993) hat gezeigt, dass bei nachgewiesenem inguinalen Befall in der Hälfte der Fälle auch die Lymphknoten der Iliaca externa befallen sind. Um diese korrekt bestrahlen zu können, sind komplexe Feldanordnungen notwendig. Dies erfordert eine CT-gestütze 3D-Planung oder IMRT.

29.4.6 Ergebnisse

Da die primäre Strahlentherapie heute nur bei hochselektiertem Krankengut an kleinen Kollektiven durchgeführt wird, müssen die früheren Ergebnisse der Therapiezentren Wien, München und Hamburg zur Bewertung der Bestrahlung herangezogen werden (Tab. 29.14).

In der Universitätsfrauenklinik Wien wurde eine großflächige Elektrokoagulation der Vulva ohne primären Wundverschluss vorgenommen (Kucera 1997) und nur die Leistenregion bestrahlt. Die Erste Universitätsfrauenklinik München führte ebenfalls eine Elektroresektion durch und bestrahlte die verschorfte Vulvaregion und die Leisten (Lochmüller 1983). Eine direkte Elektronenbestrahlung des belassenen Vulvatumors mit schnellen Elektronen wurde in der Universitätsfrauenklinik Hamburg bis 1983 durchgeführt. Die Leistenlymphknoten erhielten Elektronen kombiniert mit Telekobalt (Frischbier 1986; Schreer 1997). Die Ergebnisse zeigen, dass die primäre Strahlentherapie in einem hohen Prozentsatz zur Heilung führt.

Die Bedeutung der Leistenlymphknoten wurde in den GOG-Protokollen 36 und 37 evaluiert (Homesley 1991, 1993). Im GOG-Protokoll 37 wurde bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen Leistenlymphknotenmetastasen entweder das pelvine Lymphabflussgebiet mit einer Dosis von 45–50 Gy bestrahlt oder eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. Die Auswertung von 114 Fällen zeigte ein besseres Abschneiden in der Bestrahlungsgruppe (2-Jahres-Gesamtüberleben 75 %) gegenüber der Operation (2-Jahres-Gesamtüberleben 56 %; Homesley 1991). Bei der Kombination von Leistenoperation und Strahlentherapie kommt es zu einer moderaten Zunahme von posttherapeutischen Beinödemen (GOG 37: 19 % vs. 11 %).

Der Wert einer präoperativen Bestrahlung ist nur durch wenige Mitteilungen belegt. Bei 48 weit fortgeschrittenen, ansonsten nur palliativ behandelbaren Fällen führte Boronow (1991) eine präoperative Bestrahlung mit nachfolgender Radikaloperation durch. Er konnte trotz zahlreicher Rezidive (62,6 %), die ebenfalls radikal therapiert wurden, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75,6 % erreichen. Allerdings hat das Vorgehen wegen der sehr hohen Komplikationsrate kaum Nachahmer gefunden. Eine praeoperative Radiochemotherapie mit Cisplatin–5-FU und einer akzelerierten Bestrahlung wurde von Gerszten et al (2005) an 18 Patientinnen durchgeführt. In 13 Fällen konnte eine komplette klinische Response festgestellt werden.

29.4.7 Nebenwirkungen

Je nach Feldanordnung können die in ▶ Abschn. ▶ Abschn. 29.1.6 beschriebenen Nebenwirkungen an Haut, Harn und Gastrointestinaltrakt auftreten.

Besonders typische Nebenwirkungen sind Vulvamukositis, Osteoradionekrose des Schambeins oder Lymphödeme der Beine.

Bei der primären Bestrahlung des Vulvakarzinoms kommt es immer zu einer ausgeprägten Mukositis der Vulva. Eine kurative Vulvabestrahlung wird daher nur to-

leriert, wenn eine mehrwöchige Desquamationsphase der Vulva durch intensive stationäre Pflege überbrückt werden kann. Bei ambulanter Behandlung leiden die Frauen beim Gehen, Wasserlassen und bei der Genitalhygiene so stark, dass sie meistens die Behandlung abbrechen. Zur lokalen Pflege werden Adstringenzien, kortikoidhaltige Cremes und Schäume angewendet. Bei fortgeschrittener Desquamation werden Salbenlappen mit Dexpanthenol, Analgetika, lokalen Antibiotika und Antimykotika aufgelegt. Die Desquamation heilt im Regelfall innerhalb weniger Wochen ab. Als Spätfolgen beobachtet man Vulvaindurationen, Stenosen des Introitus oder der Harnröhre. Die Vulvainduration bedeutet ein großes Hindernis für die bioptische Abklärung bei Rezidivverdacht. Operationen bei postaktinischer Vulvainduration führen häufig zu nichtheilenden Wunden und Infektionen, die auf den Schambeinknochen übergehen können.

Eine besonders gefürchtete Spätfolge ist die Schambeinnekrose, die nach direkter Elektronenbestrahlung in 1,3 % der Fälle auftritt (Schreer 1997). Die häufig ohnehin schlechten Lymphabflussverhältnisse der Beine von Seniorinnen werden durch Lymphonodektomie und Bestrahlung weiter verschlechtert. Regelhaft treten schwere Lymphödeme nach Leistenrezidiven und den dann notwendigen Folgetherapien auf.

29.4.8 Nachsorge, Rezidivtherapie

Beim Vulvakarzinom treten am häufigsten Rezidive in der Vulvaregion und den inguinalen Lymphknoten auf.

Die klinisch-gynäkologische Untersuchung ist deshalb am wichtigsten. Als relevante Therapiefolgen sollte auf Introitusstenosen, Urethrastenosen und Beinödeme geachtet werden. Die apparative Suche nach Fernmetastasen kann auf symptomatische Fälle beschränkt werden.

Rezidive im Vulva- und Leistenbereich sind schwer zu behandeln. Bei einer Tumorarrosion der A. femoralis können tödliche Blutungen auftreten. Große Rezidivtumoren sollten zunächst operativ abgetragen und ggf. plastisch gedeckt werden. Nach Rezidivoperationen treten meistens weitere Rezidive auf. Durch eine zusätzliche Bestrahlung wird die lokale Kontrolle verbessert.

29.4.9 Aktuelle Trends und laufende Studien

Die genaue Kenntnis von Häufigkeit und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen ist für die Definition von Zielvolumina essenziell. In der GOG 173 erfolgt ein intraoperatives Mapping der entnommenen Lymphknoten. Der finale Verlauf fortgeschrittener, rezidivierender Vulvakarzinome gehört zu den unerfreulichsten Fällen in der Onkologie. Unter der Leitung von van Lindert wird in der EORTC-55985-Studie versucht, mit einer Paclitaxel-Chemotherapie einen Tumorprogress zu verhindern. In der ARO 2012-4 / AGO-CaRE2 – Studie unter der Leitung von Frau Petersen (UKE, Hamburg) soll die Wertigkeit einer adjuvanten Radio- Chemotherapie des Vulvakazinoms geprüft werden.

29.5 Vaginalkarzinom und vaginale Rezidive

29.5.1 Allgemeines, Epidemiologie

Primäre Karzinome der Vagina gehören zu den seltenen Karzinomen.

Nur etwa 1–2 % aller Genitalkarzinome sind den Vaginalkarzinomen zuzuordnen. Sie treten vorwiegend bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr auf. Die Risikofaktoren entsprechen denen des Zervixkarzinoms. Dazu gehören neben Rauchen, Genitalinfektionen und häufigem Partnerwechsel eine genetische Disposition und eine Infektion mit Papillomaviren (insbesondere HPV 16 und HPV 18). Mechanische Alterationen durch eine langjährige Pessarbehandlung oder einen Prolaps können maligne Epithelveränderungen begünstigen. Das seltene Adenokarzinom kann durch eine Behandlung der Mutter mit Diethylstilbestrol während der Gravidität induziert werden.

Vaginalkarzinome sind einer Früherkennung durch Zellabstrich und Kolposkopie gut zugänglich. Leitsymptome sind genitaler Ausfluss und Blutungen, auch Kontaktblutungen können erste Symptome sein. Schmerzen oder Beschwerden von Seiten der Nachbarorgane Blase und Darm sind Symptome des fortgeschrittenen Karzinoms. Abklärungsbedürftig sind umschriebene gerötete Stellen in der Vagina sowie exophytische, infiltrierende, hyperkeratotische oder ulzerierende Schleimhautbezirke.

Bevor die Diagnose eines Vaginalkarzinoms gestellt wird, sind andere mögliche Primärlokalisationen (Vulva-, Urethral-, Zervixkarzinom) auszuschließen. Ein Tumor, der sich auf die Portio ausdehnt und die Gegend des äußeren Muttermundes erreicht hat, sollte immer dem Zervixkarzinom zugeordnet werden. Ein Tumor, der die Labien erreicht hat, ist als Vulvakarzinom zu klassifizieren, ein auf die Urethra beschränktes Karzinom als Urethralkarzinom. Nur ein Vaginaltumor, der mehr als 5 Jahre nach erfolgreicher Therapie eines Zervix- oder Vulvakarzinoms auftritt, gilt als Vaginalkarzinom.

Tab. 29.15 Tumorstadien beim Vaginalkarzinom

UICC	FIGO	Tumorausdehnung
Tis	0	Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN)
T1	I	Auf Vagina begrenzt
T2	II	Paravaginale Infiltration
T3	III	Paravaginale Infiltration bis zur Beckenwand
T1/2N1M0	III	Regionäre Lymphknotenmetastasen
T4NxM0	IVa	Infiltriert Blase oder Rektum, überschreitet kleines Becken
M1	IVb	Fernmetastasen

29.5.2 Pathologie

Es sind 85% aller Vaginalkarzinome Plattenepithelkarzinome unterschiedlicher Verhornungs- und Reifegrade, etwa 15% Adenokarzinome und 1–2% adenosquamöse Formen. Extrem selten werden Melanome und Sarkome in der Vagina beobachtet. Als primäre Vaginalkarzinome können Metastasen von Endometriumkarzinomen, Nierenzell- oder Dickdarmkarzinomen imponieren. In der weltweiten Fachliteratur sind wenige Fälle von Karzinomen in einer Neovagina (Kolonscheide) beschrieben.

29.5.3 Staging

Vaginalkarzinome wachsen infiltrierend in das Parakolpium, in das Parametrium sowie in die Nachbarorgane Blase und Rektum. Die Stadieneinteilung kann Tab. 29.15 entnommen werden.

Die Ausbreitungsdiagnostik umfasst neben einer sehr sorgfältigen gynäkologischen Untersuchung einschließlich der Palpation der Leistenbeugen auf Lymphknotenvergrößerungen ein abdominales CT unter Einschluss der paraaortalen Lymphknoten. Zur Beurteilung der Infiltrationstiefe sowie der Beurteilung einer Einbeziehung der Nachbarorgane Blase und Rektum kann ein MRT nützlich sein. Neben der histologischen Sicherung des Primärkarzinoms ist insbesondere bei Adenokarzinomen eine Abrasio zum Ausschluss eines primären Endometriumkarzinoms erforderlich.

Scheidenkarzinome der oberen zwei Drittel der Scheide metastasieren wie Zervixkarzinome in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, Karzinome des unteren Scheidendrittels verhalten sich wie Vulvakarzinome. Sie metastasieren über die inguinalen Lymphknoten in die Beckenlymphknoten. Oft ist die Zuordnung zu einem Scheidendrittel nicht zu treffen, sodass sowohl die pelvinen als auch die inguinalen Lymphknoten in die Behandlung einbezogen werden müssen.

Tab. 29.16 Stadienadaptierte Behandlungskonzepte beim Vaginalkarzinom

FIGO	Therapieoptionen	Dosis perkutan	Dosis in 5 mm: HDR-Afterloading
0	Lasertherapie, Kolpektomie, Brachytherapie	–	6- bis 8-mal 5 Gy
I	≤ 5 mm Tumordicke: Operation, Brachytherapie	–	8-mal 5 Gy
	>5 mm Tumordicke: Perkutanbestrahlung plus Brachytherapie	45–50 Gy	4-mal 5 Gy
II	Perkutanbestrahlung plus Afterloading nur portio- oder introitusnaher Tumor: Operation	50 Gy evtl. Boost	4-mal 5 Gy
III	Perkutanbestrahlung plus Afterloading	50 Gy + Boost	4-mal 5 Gy
IVa	Perkutanbestrahlung, Brachytherapie	54–60 Gy	Individueller Boost
IVb	palliative Therapie je nach Symptomen		

29.5.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikation

Eine Übersicht der stadienadaptierten Behandlungskonzepte bietet Tab. 29.16 Die einzelnen Therapien sind im Folgenden ausführlich aufgeführt.

Operative Therapie

Die operative Therapie wird durch die enge Nachbarschaft zu Blase und Darm sowie die häufige Ausdehnung des Karzinoms auf die gesamte Scheide erschwert. Tumoren im oberen und mittleren Drittel der Scheide erfordern neben Kolpektomie und Entfernung des Parakolpiums zusätzlich eine radikale Hysterektomie. Tumoren des unteren Scheidendrittels benötigen neben der Kolpektomie eine Entfernung der inguinalen Lymphknoten. Eine einfache Kolpektomie ist nur dann ausreichend, wenn sich das Karzinom flach über die gesamte Scheide ausgedehnt hat, aber nicht infiltrierend gewachsen ist. Bei ausgedehn-

ter Tumorinfiltration sowie Befall der regionären Lymphknoten kommt als operative Behandlung nur eine vordere, hintere oder totale Exenteratio pelvis in Frage. Die 5-Jahres-Ergebnisse nach operativer Therapie erreichen in frühen Stadien 77,8 % (Picorelli 2006).

Strahlentherapie

Die primäre Bestrahlungsbehandlung ist die Methode der Wahl in der Therapie des primären Vaginalkarzinoms. Standardtherapie ist eine Kombinationsbehandlung aus Kontakttherapie und Perkutanbestrahlung.

Das Zielvolumen schließt je nach Sitz des Karzinoms die inguinalen und iliakalen Lymphabflusswege ein. Als Gesamtdosis (Brachytherapie und Perkutanbestrahlung) wird 70 Gy im Tumorbett und 50–55 Gy im Bereich der Lymphabflusswege (bei Lyphknotenbefall 60 Gy) empfohlen. Eine alleinige Kontakttherapie ist bei Präkanzerosen oder kleinen, gering invasiven (< 5 mm) Karzinoms nach Ausschluss von Lymphknotenmetastasen durch bildgebende Verfahren ausreichend.

Bei primärer Chemotherapie werden keine 5-Jahres-Überlebenszeiten erreicht, bei primärer Radiochemotherapie werden an kleiner Fallzahl eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 61,6 % berichtet (Picorelli 2006).

Therapie sekundärer Vaginaltumoren

Die Behandlungsoptionen von sekundären Vaginaltumoren sind mit denen des primären Vaginalkarzinoms vergleichbar.

Kurative Ergebnisse können bei lokal begrenzten Metastasen von Zervix- und Endometriumkarzinomen erzielt werden, wenn keine Vorbestrahlung erfolgt ist. Die Indikation zur Hochvolttherapie ist bei Adenokarzinomen großzügiger zu stellen als bei Plattenepithelkarzinomen. Bei den anderen, seltenen sekundären Tumoren der Vagina ist ein individuelles symptombezogenes Therapiekonzept einzusetzen.

Nach erfolgter Vorbestrahlung und entsprechender Auslastung an Blase und Rektum ist eine Zweitbestrahlung mit hohem Komplikationsrisiko verbunden. Rezidivbestrahlungen sollten daher individuell geplant und kleinsträumig erfolgen.

29.5.5 Bestrahlungstechnik

Perkutane Bestrahlung

Das Zielvolumen für die perkutane Bestrahlung umfasst den Primärtumor sowie die Lymphabflusswege.

Bei zervixnahem Sitz sollte analog zum Zervixkarzinom das gesamte iliakale Lymphabflussgebiet bestrahlt werden. Falls ein 3-D-Bestrahlungplanungssystem nicht zur Verfügung steht, wählt man als kraniale Feldgrenze L4–L5, als kaudale Feldgrenze die Unterkante der Foramina obturatoriae und als lateralen Feldgrenzen etwa 1–1,5 cm lateral der Linea terminalis des Beckens. Für die seitlichen Felder gelten als hintere Feldgrenze die Vorderkante des Os sacrum und als vordere Feldgrenze die Vorderkante des Os pubis. Bei Planungs-CT und Simulation wird die Vagina durch einer Sonde mit Zentimetermarkierungen markiert (z. B. Katheter mit Kugelkette).

Bei Vaginaltumoren im unteren Drittel müssen die inguinalen Lymphknoten sowie die Vulva in das Zielvolumen einbezogen werden. Sind größere Abschnitte der Vagina befallen oder ist eine eindeutige Zuordnung zu einem Vaginaldrittel nicht möglich, so müssen inguinale und iliakale Lymphabflussgebiete bestrahlt werden, sodass große Bestrahlungsvolumina mit entsprechender Toxizität resultieren. Zur Verminderung der Strahlentoxizität bei den meist älteren Patienten können die Zielvolumina kranial verkleinert werden (bis S1 oder bis zum Promontorium).

Die Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten sollte nur bei gesichertem histologischen Befall erfolgen. Lediglich bei gutem Allgemeinzustand und einem gesicherten metastatischem Befall der Nodi lymphoidei iliaci communes kann eine prophylaktische Paraaortalbestrahlung vertreten werden Die üblichen Einzeldosen betragen 1,8–2,0 Gy, die Gesamtdosis 50 Gy. Zur Schonung von Nieren und Darm ist eine 3D-Planung oder IMRT erforderlich.

Brachytherapie

Die intrakavitäre Brachytherapie ist obligater Bestandteil einer kurativen Strahlentherapie beim Vaginalkarzinom.

Die Kontakttherapie im Low-dose-rate (LDR) mittels ^{226}Radium, ^{60}Cobalt und ^{137}Cäsium ist in den letzten 20–30 Jahren in Deutschland durch das High-dose-rate-Verfahren (HDR) mit ^{192}Iridium ersetzt wurden. Wegen des Dose-rate-Effekts muss die HDR-Dosis um 20–25 % gegenüber der LDR-Dosis reduziert werden.

Für die Vaginalbehandlung stehen zylinderförmige Applikatoren mit verschiedenen Durchmessern zur Verfügung. Die Dosisangabe erfolgt als Applikatoroberflächendosis oder als Dosis in einer definierten Gewebetiefe, z. B. 5 mm.

Cave
Die Verwechslung des Applikatordurchmessers hat fatale Unter- oder Überdosierungen zur Folge.

Um die Brachytherapie auf bestimmte Teile der Vagina zu konzentrieren, werden Segmentausblockungen (45°, 90° und 180°) angewendet.

Dadurch kann eine größere Tiefenwirkung dickerer Tumorbereiche bei gleichzeitiger Schonung der Nachbarorgane erreicht werden. In der Primärtherapie sollte zunächst die gesamte Vagina behandelt werden. Als Boost wird dann so segmental ausgeblockt, dass nur tumorhaltige Scheidenabschnitte bestrahlt werden.

Tab. 29.17 Übersicht über Behandlungsergebnisse beim primären Vaginalkarzinom

Autor	Jahr	Patientinnen / Zeitraum	Ergebnisse/FIGO-Stadium			
			I	II	III	IV
Perez et al. 10-Jahres-Überleben	1988	165	75 %; *n* = 50	43 %; *n* = 26	32 %; *n* = 16	0 %; *n* = 8
Vavra et al. 5-Jahres-Überleben	1991	434 (1950–1984)	77 %; *n* = 73	45 %; *n* = 110	31 %; *n* = 174	18 %; *n* = 77
Dixit et al. 2-Jahres-Überleben	1993	70 (1985–1989)	100 %; *n* = 8	70 %; *n* = 10	19 %; *n* = 42	0 %; *n* = 10
Stock et al. 5-Jahres-Überleben	1995	100 (1962–1992)	67 %; *n* = 23	53 %; *n* = 58	0 %; *n* = 9	15 %; *n* = 10
Pecorelli	2006	261 (1999-2001)	77,6 %; n = 59	52,2 %; n = 76	42,5 %; n = 43	IVa: 20,5 %: N = 22; IVb: 12,9 %; n = 14
5-Jahres-Überleben gewichtetes Mittel		**39,4 %;** *n* = 1030	**77 %;** *n* = 213	**49 %;** *n* = 280	**30 %;** *n* = 284	**15 %;** *n* = 141
Kucera et al.	2001: LDR	110 (1975–1985)	5a: 41 %	5a: 43 %		
	2001: HDR	80 (1986–1998)	3a: 51 %	3a: 66 %		

Es ist zu beachten, dass der Introitus vaginae außerordentlich strahlensensibel reagiert. Wenn es die Tumorlokalisation erlaubt, ist dieser Bereich aus dem Kontakttherapieplan herauszunehmen.

Es ist günstiger, die Kontakttherapie in der 2. Behandlungshälfte einzusetzen. Zu diesem Zeitpunkt hat bereits eine Tumorverkleinerung stattgefunden und es werden mit den hohen Einzeldosen der Kontakttherapie gezielt strahlenresistente Tumorzellkomplexe erreicht.

Es wird empfohlen, mehrere Einzelfraktionen von mindestens 5 Gy zu verwenden. Eine Applikation von 4 × 5 Gy HDR im Referenzpunkt ist gut erprobt. Als Referenzpunkt wird eine Gewebetiefe von 5 mm gewählt. Bei dickeren Vaginaltumoren muss der Referenzpunkt entsprechend tiefer (z. B. 10 mm) liegen. In diesen Fällen muss durch entsprechende Segmentausblockung verhindert werden, dass Blase und Darm im Bereich nichtverdickter Vaginalwand überdosiert werden. Bei Schrumpfung des Vaginaltumors unter der Therapie muss die Tiefe des Referenzpunktes neu festgelegt werden.

Die Kontakttherapie kann 1- bis 2-mal wöchentlich erfolgen. Am Tag der Brachytherapie sollte keine Hochvoltbestrahlung erfolgen.

Die Applikatorlage wird durch Röntgenaufnahmen dokumentiert. Die Dosismessung im Rektum ist sinnvoll. Die Einbringung einer Messkammer in die Blase wird wegen des Risikos von Harnwegsinfekten von vielen Abteilungen nicht mehr durchgeführt.

Besondere Situationen

Bei stark blutenden Karzinomen kann mit einer einmaligen Kontakttherapie mit hoher Einzeldosis (max. 10 Gy) eine schnelle Blutstillung erreicht werden.

Bei stark exophytisch gewachsenen Karzinomen oder gestielten Befunden ist eine operative Verkleinerung des Tumors (in Narkose durch den Gynäkologen!) vorteilhaft. Die Kontakttherapie zur Blutstillung sollte unmittelbar nach der Operation durchgeführt werden. Nach erfolgter Blutstillung wird eine kombinierte Bestrahlung angeschlossen.

Bei Karzinomen im oberen Scheidendrittel ist der Uterus in das Bestrahlungsvolumen mit einzubeziehen, die Dosierung ist wie beim Zervixkarzinom vorzunehmen.

Bei Infiltration von Blase und Rektum wird allgemein von einer Brachytherapie abgeraten, da bei schnellem Tumorzerfall eine Blasen-Scheiden- oder Rektum-Scheiden-Fistel entstehen kann. Entweder beschränkt man sich in diesen Fällen auf eine Perkutanbestrahlung oder man führt die Brachytherapie am Ende der Serie durch, wenn die Folgen des Tumorzerfalls abschätzbar sind.

Bei großen intravaginalen Restbefunden kann der Einsatz einer interstitiellen Brachytherapie sinnvoll sein. In Narkose wird über ein Template eine nach CT-Planung festgelegte Anzahl von Nadeln in die Tumormasse eingeführt und von einer Iridiumquelle bestrahlt.

29.5.6 Ergebnisse

In Tab. 29.17 sind die Behandlungsergebnisse größerer Zentren zusammengefasst.

Zu beachten ist, dass die Publikationen große Zeiträume erfassen, also überwiegend die Ergebnisse einfacher Bestrahlungstechniken darstellen. Kucera et al. (2001) publizierten die Ergebnisse von 80 Frauen, die im HDR-Verfahren mit ^{192}Iridium bestrahlt wurden, im historischen Vergleich mit 110 Frauen, die im LDR-Ver-

fahren mit Radium und Cäsium behandelt wurden. Die Stadienverteilung und der Anteil zusätzlich perkutan bestrahlter Frauen waren vergleichbar. Beim LDR-Verfahren war das 5-Jahres-Gesamtüberleben 41 %, beim HDR-Verfahren das 3-Jahres-Gesamtüberleben 51 %. Das Überleben im Stadium I war mit 81 % (5 Jahre) und 83 % (3 Jahre) vergleichbar. Im Stadium II waren die Ergebnisse mit LDR (43 %, 5 Jahre) schlechter als mit HDR (66 %, 3-Jahres-krankheitsspezifisches-Überleben). Wegen der unterschiedlichen Berechnung bewerten die Autoren die Ergebnisse von LDR und HDR als »mindestens gleichwertig«.

Perez et al. (1999) berichten über Langzeitergebnisse von 212 Vaginalkarzinomen. Die Ergebnisse sind gegenüber der Literaturübersicht in ◘ Tab. 29.17 deutlich besser (10-Jahres-Gesamtüberleben; FIGO I: 80 %; FIGO IIa: 30 %; FIGO IIb: 35 %; FIGO III: 38 %). Für die gute lokale Therapie spricht der hohe Anteil von Fernmetastasen (diese werden bei lokaler Progredienz nicht mehr manifest). Im Stadium IIa hatten 30 %, im Stadium IIb 52 % Fernmetastasen. Beim Vergleich von Patientinnen mit und ohne zusätzliche Perkutanbestrahlung zeigt sich kein Unterschied im Stadium FIGO I, in allen höheren Stadien aber eine bessere lokale Kontrolle.

29.5.7 Nebenwirkungen

Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie entsprechen denen in der Behandlung von Uterusmalignomen.

Zusätzlich können ödematöse Veränderungen der Scheidenschleimhaut oder mittelgradig bis stark ausgeprägte Schleimhautentzündungen mit Ulzerationen und Blutungen auftreten. Diese Akutreaktionen erfordern eine intensive lokale Pflege und oftmals eine topische Therapie mit östrogenhaltigen Cremes.

Als Spätkomplikationen treten vermehrt Scheidenstenosen und Fibrosen auf, die nur teilweise durch eine frühzeitige Lokalbehandlung einer postradiogenen Kolpitis verhindert werden können. Die Rate an schweren Komplikationen (Fistelungen, Darmstenosen), die eine chirurgische Intervention benötigen, wird mit etwa 3 % angegeben (Mock et al. 2003).

29.5.8 Nachsorge, Rezidivtherapie

Die Nachsorge folgt den allgemeinen, in ▶ Abschn. 29.1.7 dargestellten Prinzipien. Dabei ist besonders auf Tumorfreiheit und Dehnbarkeit der Scheide zu achten. Durch regelmäßige Vaginaldilatationen mit entsprechenden Applikatoren können die vaginale Funktion verbessert und höhergradige Stenosen vermieden werden. Bei einem vaginalen Rezidiv kann mit einer Exenteration Tumorfreiheit erzielt werden. Allerdings sind viele Patientinnen wegen ihres Alters, Multimorbidität oder der Tumorausdehnung nicht für eine Radikaloperation geeignet. Mit einer interstitiellen Brachytherapie in Spicktechnik kann das Fortschreiten oft aufgehalten werden. Wegen des hohen Risikos von Fisteln nach Spickungen sollten diese Fälle in ausgewiesene Zentren überwiesen werden.

29.5.9 Aktuelle Trends und laufende Studien

Wegen der Seltenheit von Vaginalkarzinomen gibt es derzeit keine randomisierten Studien. Wichtig wäre v. a. die Überprüfung von Dosis und Dosisleistung der Brachytherapie sowie Zielvolumen und Dosierung der Perkutanbestrahlung stratifiziert nach Stadium, Lokalisation und Grading. Zur Wirksamkeit einer zytostatischen Therapie verfügen wir nur über Einzelfallberichte.

29.6 Sonstige Tumoren des weiblichen Beckens

In diesem Abschnitt sind Tumoren zusammengefasst, die entweder selten sind oder, wie das Ovarialkarzinom, selten eine Bestrahlungsindikation darstellen. Bei seltenen Tumoren findet man nur wenige Publikationen mit geringen Fallzahlen. Therapieempfehlungen beruhen selten auf validen Fakten und werden oft über Jahrzehnte tradiert. Der Radioonkologe muss sich damit begnügen, anhand der onkologische Situation (inoperabel, operiert mit oder ohne Tumorrest, symptomatische Metastase) und der Kenntnis der Tumorausdehnung seine Therapieentscheidung zu treffen.

29.6.1 Ovarialkarzinome

Ovarialkarzinome sind nach Endometriumkarzinomen die zweithäufigsten Genitalkarzinome. Wegen der hohen Mortalität stellen sie die häufigste Todesursache aller weiblichen Genitalkarzinome dar. Dennoch wird dieses Karzinom hier nur kursorisch abgehandelt, da die Strahlentherapie in der Primärbehandlung gegenwärtig praktisch keine Rolle spielt.

Ovarialtumoren machen im Frühstadium keine Symptome. Daher werden frühe Ovarialkarzinome eher zufällig bei der operativen Inspektion des Bauchraums entdeckt

Tab. 29.18 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

UICC	FIGO	
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Begrenzt auf Ovar
T1a	Ia	Nur ein Ovar befallen
T1b	Ib	Beide Ovarien befallen
T1c	Ic	Ia oder Ib und Kapseldurchbruch oder Befall der Ovaroberfläche oder Tumorzellen in Ascites oder Lavage
T2	II	Ausbreitung im kleinen Becken
T2a	IIa	Befall von Uterus oder Tube
T2b	IIb	Befall anderer Beckenorgane
T2c	IIc	Beckenbefall und Tumorzellen in Ascites oder Lavage
T3	III	Intraabdominale Ausbreitung außerhalb des Beckens einschließlich Leberoberfläche und Zwerchfell
T3a	IIIa	Mikroskopische peritoneale Aussaat
T3b	IIIb	Intraabdominale Metastase bis 20 mm
T3c	IIIc	Intraabdominale Metastasen > 20 mm oder paraaortale Lymphknotenmetastasen
T4	IV	Fernmetastasen: intrahepatisch, Lunge, Hirn usw.

(Laparoskopie, Appendektomie, Hysterektomie). Die Stadieneinteilung ist in Tab. 29.18 dargestellt. Histologisch unterscheidet man

- epitheliale Ovarialkarzinome,
- ovarielle Stromatumoren und
- Keimzelltumoren.

Tab. 29.19 gibt einen Überblick über die wichtigsten Varianten.

Obwohl die meisten Ovarialmalignome nicht weniger strahlensensibel sind als die anderen gynäkologischen Tumoren, spielt die Strahlentherapie in der Primärbehandlung heute keine Rolle. Ovarialkarzinome haben durch ihre Nähe zum Peritoneum zum Diagnosezeitpunkt meistens eine peritoneale Ausbreitung. Eine Strahlentherapie mit kurativem Ansatz muss daher die gesamte Peritonealhöhle umfassen. In der Vergangenheit sind 2 Wege beschritten worden:

- die ganzabdominale perkutane Strahlentherapie und
- die Instillation von radioaktiven Kolloiden in die Peritonealhöhle.

Bei der ganzabdominalen Bestrahlung befinden sich der gesamte Darm, die Leber und die Nieren im Strahlengang. Ohne schwere Nebenwirkungen können maximal 25–30 Gy auf die gesamte Peritonealhöhle appliziert werden. Diese Dosis reicht zur Beherrschung makroskopischer Metastasen nicht aus.

Um die Dünndarmtoxizität zu senken, entwickelten Dembo et al. (1979) die »Moving-strip-Technik«. Durch wechselnde Absorberstreifen wurde täglich ein Teil des Darmvolumens ausgeblockt. Das Verfahren wurde jedoch verlassen, da es de facto zu einer protrahierten Bestrahlung führt und wegen der Beweglichkeit des Darms und der Lagerungsunsicherheit Feldüberschneidungen bei der Streifentechnik auftreten können.

Über mehrere Jahrzehnte wurde die Behandlung der Peritonealhöhle mit radioaktiven Nanokolloiden (Radiogold: ^{198}Au, Radiophosphor: ^{32}P, später Yttrium: ^{90}Y) durchgeführt (Vahrson 1982, 1997). Durch die kurze Reichweite dieses β-Strahlers (^{90}Y) war es möglich, oberflächliche peritoneale Metastasen zu zerstören. Zwei Nachteile verhinderten die Durchsetzung dieser Methode:

- Makroskopische Metastasen wurden wegen der geringen Reichweite nicht ausreichend erfasst.
- Die oberflächliche Bestrahlung des Peritoneums führte zu einer reaktiven Peritonitis, die umfangreiche Verklebungen hinterlässt, sodass spätere Re-Laparotomien extrem schwierig waren.

Wegen der grundsätzlichen Strahlenempfindlichkeit von Ovarialtumoren kann die Bestrahlung aber in multimodalen Konzepten sinnvoll eingesetzt werden. Bleiben z. B. im kleinen Becken makroskopische Tumorreste zurück, so ist die heute übliche postoperative Chemotherapie nicht in der Lage, diese zu beseitigen. Eine Strahlentherapie mit umschriebenem Zielvolumen ist hier sinnvoll. Weitere Indikationen sind nichtresezierte Lymphknotenmetastasen und regional begrenzte Rezidive.

29.6.2 Tubenkarzinome

Malignome der Tuba ovarii sind so selten, dass für diese Fälle keine speziellen Protokolle entwickelt wurden. Die UICC-7 hat jedoch erstmalig eine eigene TNM-Einteilung. Die Therapieentscheidung erfolgt wie bei einem Ovarialkarzinom. Alle fortgeschrittenen Tubenkarzinome sind ohnehin nicht vom Ovarialkarzinom zu unterscheiden.

Mit dem Ovarialkarzinom besteht die Gemeinsamkeit, dass früh eine peritoneale Aussaat erfolgt. Auch die lymphatische Ausbreitung gleicht dem Ovarialkarzinom. Die Standardtherapie besteht in einer Radikaloperation (Hysterektomie mit Adnexen, selektive Lymphonodektomie, Omentektomie) und einer postoperativen Chemotherapie (meistens Carboplatin-Taxan). Indikationen zur Strahlentherapie sind die Ausnahme.

Tab. 29.19 Histologische Klassifikation wichtiger ovarieller Malignome

Gruppe	Untergruppe	
Epithelial	Seröses Zystadenokarzinom Muzinöses Zystadenokarzinom Endometroides Adenokarzinom Klarzellkarzinom (mesonephroid) Brenner-Tumor	Häufigste Gruppe, peritoneale Metastasierung, nicht endokrin aktiv Häufigstes Ovarialmalignom (42 %), seröse Zystenbildung 12%, Zystenbildung mit Schleim 15%, bei Frauen mit Endometriose häufiger
Sex-cord-Stromatumor		Derbe Konsistenz Häufig endokrin aktiv
	Granulosazelltumor Androblastom Gynandroblastom	Östrogenbildung
Keimzelltumoren	Dysgerminom Entodermaler Sinustumor Embryonales Karzinom Choriokarzinom des Ovars Teratom	Ähnlich Seminom des Mannes, sehr strahlensensibel HCG-Bildung Anteile aller 3 Keimblätter

29.6.3 Sarkome und Karzinosarkome

Von den zahlreichen morphologischen Typen der Weichteilsarkome und Karzinosarkome haben folgende im weiblichen Genitalbereich eine besondere Bedeutung:

- Leiomyosarkom des Uterus,
- endometroides Stromasarkom (ESS),
- Müller-Mischtumor.

Leiomyosarkom des Uterus

Das Leiomyosarkom des Uterus stellt mit 30 % den häufigsten Sarkomtyp des weiblichen Genitales dar. Während die gutartigen Uterusmyome meist mehrknollige derbe Vergrößerungen des Uterus darstellen, muss bei einer weichen, stark vaskularisierten Gebärmuttervergrößerung an ein Sarkom gedacht werden. Bei frühzeitiger Operation sind die Überlebensraten besser als bei anderen gynäkologischen Sarkomen. Die Chemotherapie mit Ifosfamid ist in geringem Maße wirksam. In der EORTC–Studie 55874 konnte durch eine adjuvante Radiotherapie des Beckens keine Verbesserung erzielt werden (Reed et al. 2008). Daher sollte die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung restriktiv gestellt werden (z. B. G3, R1, großer Tumor).

Endometrioide Stromasarkome

Endometrioide Stromasarkome entstammen der Uterusschleimhaut und infiltrieren dann den gesamten inneren Genitalbereich. Endometrioide Stromasarkome variieren beträchtlich hinsichtlich ihrer malignen Potenz. Der endometrioide Stromaknoten gilt als gutartige Variante. Als LGSS (»low grade stroma sarkom«) bezeichnet man ESS mit geringer mitotischer Aktivität, wenig infiltrativem Wachstum und fehlender Angiosis. Das HGSS (»high grade stroma sarkom«) mit hoher mitotischer Aktivität, infiltrativem Wachstum und Angiosis metastasiert rasch und hat kurze Überlebenszeiten. Die Therapie besteht in einer möglichst radikalen Entfernung des Tumors. Im Falle von R1- oder R2-Resektion sollte bestrahlt werden. In der EORTC–Studie 55874 konnte durch eine adjuvante Radiotherapie des Beckens für die Gesamtgruppe aller Sarkome eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, nicht aber des Überlebens erzielt werden (Reed et al. 2008). Die Subgruppe der ESS (28 Fälle) war nicht signifikant.

Uterussarkome haben in der UICC-7 erstmalig eine eigene TNM-Klassifikation.

Müller-Mischtumoren

Müller-Mischtumoren enthalten eine epitheliale und eine mesodermale maligne Komponente. Die Müller-Gänge sind das embryologische Substrat zur Bildung von Tuben, Uterus und proximaler Scheide. Daher können Müller-Mischtumoren im gesamten Genitalbereich entstehen. Die Therapie besteht in einer möglichst radikalen operativen Entfernung. Der Wert von Chemotherapie und Bestrahlung ist nicht belegt. Da mindestens 2 maligne Komponenten bestehen, ist das Risiko von Resistenzen beträchtlich. In der EORTC – Studie 55874 konnte durch eine adjuvante Radiotherapie des Beckens eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, nicht aber des Überlebens erzielt werden (Reed et al. 2008).

29.6.4 Melanome des weiblichen Genitale

Melanome des weiblichen Genitales findet man überwiegend im Bereich der Vulva, seltener in der Scheide.

In der Vulva machen sie immerhin 5–10 % der Vulvatumoren aus und sind insbesondere bei jüngeren Patientinnen zu finden. Da ein Teil der Fälle amelanotisch ist, kann aus dem Fehlen der dunklen Farbe kein Melanomausschluss gefolgert werden. Melanome in der Vulva proliferieren rasch und neigen zu früher hämatogener Metastasierung. Die Therapie besteht v. a. in der frühzeitigen operativen, möglichst radikalen Entfernung. Im Bereich der Vulva muss zusätzlich eine Lymphonodektomie der inguinalen Lymphknoten erfolgen. Eine Strahlentherapie ist indiziert, wenn die Resektion nicht im Gesunden erfolgt oder ein Rezidiv eingetreten ist. Die Erfolge einer Strahlentherapie sind wegen der geringen Strahlenempfindlichkeit begrenzt. Zur Erzielung einer hohen lokalen Dosis können Spicktechniken hilfreich sein. Die Chemotherapie ist beim malignen Melanom wenig wirksam. Bei vorliegen einer BRAF-Mutation ist eine Therapie mit Vemurafenib Erfolg versprechend.

29.6.5 Trophoblasttumoren

Throphoblasttumoren sind Abkömmlinge der wachsenden Frucht in der Gebärmutter. Die gutartige Variante ist die Blasenmole. Das Chorionkarzinom wächst dagegen rasch infiltrativ und metastasiert in viszerale Organe. In der UICC-7 haben trophoblastäre Schwangerschaftstumoren erstmalig eine eigene TNM-Klassifikation.

Das Chorionkarzinom gehört zu den wenigen Tumoren, die allein mit einer Chemotherapie vollständig heilbar sind, auch wenn bereits Metastasen vorhanden sind. Obwohl Chorionkarzinome außerordentlich strahlensensibel sind, werden sie selten bestrahlt. Die Chemotherapie hat den Vorteil der Miterfassung okkulter Metastasen. Wenn nach Chemotherapie verbleibende HCG-Spiegel einen Tumorrest anzeigt, sollte das kleine Becken mit moderater Dose (z. B. 40 Gy) homogen bestrahlt werden. Erst wenn der HCG-Spiegel auf nicht mehr messbare Werte abgesunken ist, kann von einer Heilung ausgegangen werden. Da Chorionkarzinome immer HCG produzieren, kann die Nachsorge auf den HCG-Serumspiegelmessungen beschränkt werden.

29.6.6 Lymphome des weiblichen Genitale

Bei den Lymphomen des weiblichen Genitales handelt es sich fast immer um extranodale Lymphome der Gebärmutter.

Wichtig ist, bereits im Vorfeld den Verdacht zu stellen: großer, weicher, eventuell monströs vergrößerter Uterus ohne Knoten (keine Myome!). Wenn zusätzlich bei der Abrasio keine veränderte Endometriumschleimhaut gewonnen wurde, so beschränkt sich die Differenzialdiagnose auf Uterussarkom und Lymphom. Während beim Sarkom alle operativen Möglichkeiten ausgeschöpft werden müssen, sollte beim extranodalen Uteruslymphom keine Hysterektomie erfolgen. Die Behandlung entspricht der eines extranodalen Lymphoms anderer Lokalisation. Ein Lymphom der Müller-Gänge ist bisher als eigene Entität (analog zum MALT-Lymphom des Gastrointestinaltraktes) nicht definiert. Die Behandlung folgt den Prinzipien der Lymphombehandlung (▶ Kap. 30).

Literatur

Albano, M, Dumas, Dumas I, Haie-Meder M (2008) [Brachytherapy at the Institut-Gustave-Roussy: personalized vaginal mould applicator: technical modification and improvement] [Article in French] Cancer Radiother 12:822–6

Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK et al. (1989) Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 35:130–135

Annweiler H, Sack H (1996) Cervix uteri. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) Strahlentherapie. Radiologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 589–628

ARO (Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der DKG) (2010) http://www.aro-dkg.de/studien.htm. Zugegriffen: 30. April 2013

Ball HG, Blessing JA, Lentz SS et al. (1996) A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gyecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 62:278–281

Beadle BM, Jhingran A, Yom BM et al. (2010) Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:1396–403

Boronow RC (1991) Combined radiation and surgery for locally advanced cancer of the vulva. In: Knappstein PG, di Re F, DiSaia P, Haller U Sevin B-U (eds) Malignancies of the vulva. Thieme, Stuttgart New York, S 133–142

Burr RC, Robertson EM (1968) Value of radiation therapy in the treatment of cancer of the endometrium. Canad Med Assoc J 99:206–211

Cardenas J, Ol guin A, Figueroa F et al. (1991) Randomized neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: PEC + RT versus RT. Proc Am Soc Oncol 10 (Abstract)

Chatani M, Nose T, Masaki N, Inoue T (1998) Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. Strahlenther Onkol 174:504–509

Carmichael JA, Bean HA (1967) Carcinoma of the endometrium in Saskatchewan. A review of 603 cases with a suggested scheme of management for patients with stage I disease and regarded as good surgical risk. Amer J Obstet Gynecol 97:294–307

Chauvergne J, Rohart J, Heron JF et al. (1990) Essai randomise de chimiotherapie initiale dans 151 carcinomes du col uterin localement etendus (T2b-N1, T3b, Mo). Bull Cancer 77:1007–1024

Cohen JG, Kapp DS, Shin JG et al. (2010) Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. Am J Obstet Gynecol:e1–e6

Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. (2001) The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:1246–1255

Dembo AJ, Bush RS, Beale FA et al. (1979) Ovarian carcinoma: Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a complete pelvic operation. Amer J Obstet Gynecol 134:793–800

DiSilvestro PA, et al. (2012) A Gynecologic Oncology Group phase III randomized trial of weekly cisplatin and radiation versus cisplatin and tirapazamine and radiation in stage IB2, IIA, IIIB and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis
Gynecol Oncol 125(s1): 3–4 (Abstrac)

Dixit S, Singhal S, Baboo HA (1993) Squamous cell carcinoma of the vagina: a rewiew of 70 cases. Gynecol Oncol 48:80–87

EBM (2003) Evidence Based Medicine Level. Antes G, Bassler D, Forster J: Evidenzbasierte Medizin. Thieme, Stuttgart New York

Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT et al. (1995) Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1289–1300

Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). Acta Oncol 42:546–556

Eitan R, Levavi H, Peled Y et al. (2010) Should simple hysterectomy be added after chemo-radiation for stage IB2 and bulky IIA cervical carcinoma? Aust N Z J Obstet Gynecol 50: 289–293

Emons G, Kimmig R, Bechmann W (2009) Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DKG). AWMF-Leilinienregister Nr. 032/034

EORTC (2010) http://www.eortc.org/clinical-trials. Zugegriffen: 20. Juni 2013

Fanning J (2001) Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. Gynecol Oncol 82:371–374

Fletcher GH (1980) Textbook of radiotherapy. Lea & Febiger, Philadelphia, Baltimore

Frischbier H-J (1986) Die Strahlentherapie des Vulvakarzinoms (Hamburger Methode). In: Zander J, Baltzer J (Hrsg) Erkrankungen der Vulva. Urban & Schwarzenberg, München Wien, S 161–167

Gaffney DK, Winter K, Dicker AP et al. (2007) Efficacy and pattern of failure for locally advanced cancer of the cervix treated with celebrex (celecoxib) and chemoradiotherapy in RTOG 0128. IJROBP 69:111–117

Gerszten, K, Selvaraj, Selvaraj RN, Kelley K et al. (2005) Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 3: 640–644

Glaser FH (1988) Comparison of HDR afterloading with 192-Ir versus conventional radium therapy in cervix cancer: 5-year results and complications. In: Vahrson H, Rauthe G (eds) High dose rate afterloading in the treatment of cancer of the uterus, breast, and rectum. Urban & Schwarzenberg, München Wien, pp 106–113

Gonzalez D, Ketting BW, van Bunningen B et al. (1989) Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA: Results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:389–395

Gunthert AR, Achermann S, Beckmann MW et al.: Phase II study of weekly doxetaxel in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer: AGO Uterus-4. Gynecol Oncol 104 (2007): 86–90

Gusberg SB, Yannopoulos D (1964) Therapeutic decision in corpus cancer. Amer J Obstet Gynecol 88:157

Haensgen G, Nagel M, Dunst J et al. (1999) Die postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom. Eine retrospektive Analyse von 541 Patienten. Strahlenth Onc 175:548–553

Haie C, Pejovic H, Gerbaulet A et al. (1988) Is prophylactic para-aortic irradiation worthwile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiother Oncol 11:102–112

Hamburgisches Krebsregister (2010) Hamburger Krebsdokumentation. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg

Hamilton, CA, Cheung, Cheung MK, Osann CA et al. (2006) The effect of adjuvant chemotherapy versus whole abdominopelvic radiation on the survival of patients with advanced stage uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol. 103:679–683.

Hammer J, Zoidl JP, Altendorfer C et al. (1993) Combined external and high-dose rate intracavitary radiotherapy in the primary treatment of cancer of the uterine cervix. Radiother Oncol 27:66–68

Herbolsheimer M, Rotte K (1997) Cancer of the endometrium. In: Vahrson HW (ed) Radiation oncology of gynecologic cancers. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 242–296

Höckel M, Knapstein PG, Hohenfellner R et al. (1993) Die kombinierte operative und radiotherapeutische Behandlung (CORT) von Beckenwandrezidiven: Erfahrungsbericht nach 3 Jahren. Geb Fra 53:169–176

Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Vaupel P (1999) Association between tumor hypoxia and malignant progression: The clinical evidence in cancer of the uterine cervix. In: Vaupel P, Kelleher DK (eds) Tumor hypoxia. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp 65–74

Höckel M, Vaupel P (2001) Biological consequences of tumor hypoxia. Semin Oncol 28, 2 (Suppl 8):36–41

Höller U, Hoecht S, Wudel E, Hinkelbein W (2001) Osteoradionekrose nach Strahlentherapie gynäkologischer Tumoren. Strahlenther Onkol 177:291–295

Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. (1993) Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncologic Group study). Gynecol Oncol 49:279–283

Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. (1991) Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). Amer J Obstet Gynecol 164:997–1004

Horiot JC, Pigneux J, Pourquir H et al. (1988) Radiotherapy alone in carcinoma of the intact cervix according to GH Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:605–611

Humber C, Tierney J, Symonds P et al. (2007) Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. Ann Oncol 18:409–420

Inoue T, Morita K (1995) Long-term observation of patients treated by postoperative extended-field irradiation for nodal metastases from cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. Gynecol Oncol 58:4–10

Jacobs H (1997) Use of interstitial brachytherapy in the management of progression and recurrences. In: Vahrson HW (ed) Radiation oncology of gynecologic cancers. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 89–94

Kaneyasu et al. (2012) Treatment Outcome of Medium-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy for Carcinoma of the Uterine Cervix: Comparison With Low-Dose_Rate Intracavitary Brachytherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 84:137–145

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340:1154–1161

Kim JH, KIM HJ, Hong S, Wu HG, Ha SW (2005) Post-hysterectomy radiotherapy in FIGO stage IB – IIB uterine cervical carcinoma. Gynecol Oncol 96:407–414

Klötzer KH, Günther R, Wendt T (1997) Die Vaginalstumpf-Rezidivrate beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit des Zielvolumens der postoperativen HDR-Afterloading-Brachytherapie. Strahlenther Onkol 173:13–17

Knapstein PG, di Re F, DiSaia P et al. (1991) Malignancies of the vulva. Thieme, Stuttgart New York

Krebs in Deutschland 2007/2008. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V 8. Ausgabe, 2012

Kucera H (1988) Experiences with HDR afterloading in endometrium cancer and results. Sonderb Strahlenth Onkol 82:228–236

Kucera H (1990) Die Bedeutung der postoperativen Strahlentherapie beim Zervix- und Korpuskarzinom (The significance of postoperative radiotherapy in cervix and uterine cancer). Wien Med Wochenschr 140:502–506

Kucera H (1992) Ergebnisse und Nebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie beim Korpuskarzinom. In: Ladner H-A, Pfleiderer A, Profous CZ (Hrsg) Gynäkologische Radiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 26–34

Kucera H (1990) Therapieformen und -techniken bei der Bestrahlung des Korpuskarzinoms. In: Baier K, Herbolsheimer M, Sauer O (Hrsg) Interdisziplinäre Behandlungsformen beim Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen. DE Wachholz, Nürnberg, S 125–129

Kucera H, Mock U, Knocke TH et al. (2001) Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. Acta obstet gynecol scand 80:355–360

Kucera K (1997) Electroresection, coagulation, and groin radiotherapy (Viennese methode). In: Vahrson HW (ed) Radiation oncology of gynecologic cancers. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 80–82

Kümmel S, Thomas A, Jeschke S et al. (2006) Postoperative therapy modalities for cervical carcinoma. Anticancer Res 26:1707–1714

Kumar L, Kaushal R, Nandy M et al. (1994) Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. Gynecol Oncol 54:307–315

Lochmüller H (1983) Zur Strahlentherapie bei der Behandlung des Vulvakarzinoms. Radiology 23:24–28

Lovecchio JL, Averette HE, Donato D et al. (1989) Five-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. Gynecol Oncol 34:43–51

Malfetano J, Keys H, Kredentser D et al. (1993) Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. Cancer 71:3703–3706

Mock U, Kucera H, Fellner C, Knocke TH, Potter R (2003) High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy of primary vaginal carcinoma: longterm results and side effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:950–957

Monk BJ, Walker JL, Tewari K et al. (1994) Open interstitial brachytherapy for the treatment of local-regional recurrences of uterine corpus and cervix cancer after primary surgery. Gynecol Oncol 52:222–228

Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. (2004) Phase III Study of Cisplatin with or without paclitaxel in stage IVb, recurrent, or persistant squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. JCO 22:3113–3119

Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 340:1137–1143

Munstedt K, Johnson P, Bohlmann MK, Zygmunt M, von Georgi R, Vahrson H (2005) Adjuvant radiotherapy in carcinomas of the uterine cervix: the prognostic value of haemoglobin levels. Int J Gynecol Cancer 15:285–291

Munstedt K, Johnson P, von Georgi R, Vahrson H, Tinneberg HR (2004) Consequences of inadvertent, suboptimal primary surgery in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 94:515–520

Nolan JF, Dorough ME, Anson JH (1967) The value of preoperative radiation therapy in stage I carcinoma of the uterine corpus. Amer J Obstet Gynecol 98:663–674

Nori D, Merimsky O, Batata M (1994) Postoperative high doserate intravaginal brachytherapy combined with external irradiation for early stage endometrial cancer: a long-term follow-up. Int J Rad Onc 30:831–837

Nout RA et al. for the PORTEC Study Group (2010) Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. The Lancet 375: 816–823

Paton F, Paulden M, Saramago P et al. (2010) Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVb carcinoma of the cervix. Health technol Assess Suppl 1: 55–62

Pecorelli S (2009) für das »FIGO Committee on Gynecologic Oncology« Revisted FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Intern J Gynecol Obstet 105:103–104

Perez C, Kao MS, Hederman MA (1987) Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. Gynecol Oncol 27:129–140

Perez CA, Camel HM, Galakatos AE et al. (1988) Definitive irradiation in carcinoma of the vagina: long term evaluation of results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1283–1290

Perez CA, Camel HM, Kuske RR et al. (1986) Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A 20-year experience. Gynecol Oncol 23:127–140

Perez CA, Grigsby PW, Camel HM et al. (1995) Irradiation alone or in combination with surgery in stage Ib, IIa, and IIb carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:703–716

Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M et al. (1999) Factors effecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:37–45

Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al. (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 18:1606–1613

Pettersson F (1995) Annual report on the results of the treatment in gynecologic cancer. Vol. 22, statements of results obtained in patients 1987–1989. inclusive actuarial survival up to 1993. Editoral Office Radium Hemmet, Stockholm

Pfleiderer A (1992) Die Operation beim Endometriumkarzinom. In: Ladner H-A, Pfleiderer A, Profous CZ (Hrsg) Gynäkologische Radiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 13–25

Piver MS, Marchetti DL, Patton T et al. (1988) Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy versus radiation therapy for small (≤ 3 cm) stage Ib cervical carcinoma. AJCO 11:21–24

Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 44:265–270

Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL et al. (1986) Effect of cis-platinum on tolerance to radiation therapy in advanced cervical cancer. Amer J Clin Oncol 9:387–391

Price J, Hahn GA (1965) Vaginal involvement in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 91:1060–1065
Quinn MA, Campbell JJ (1989) Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 32:1–3
Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. (2006) Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. JCO 24:36–44
Reed NS, et al. für: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (2008) Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer 44:808–818
Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340:1144–1153
Rotman M, Pajak TF, Choi K et al. (1995) Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas: ten-year treatment results of RTOG 79–20. JAMA 274:387–393
Rotte K (1975) Übersicht über die Afterloadingverfahren in der gynäkologischen Strahlentherapie. Strahlenther Onkol 150:237–242
Runowicz CD, Wadler S, Rodrigues I et al. (1989) Concomittant cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol 34:395–401
Rush S, Lovecchio J, Gal D et al. (1992) Comprehensive management including interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 46:322–325
Salazar OM, Feldstein ML, DePapp EW et al. (1977) Endometrial carcinoma: analysis of failures with special emphasis on the use of initial preoperative external beam radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2:1101–1107
Scherer E, Sack H (1996) Strahlentherapie. Radiologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Schreer I (1997) Primary irradiation. In: Vahrson HW (ed) Radiation oncology of gynecologic cancers. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 82–86
Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 73:177–183
Seegenschmiedt MH (1998) Nebenwirkungen in der Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powel MA (2005) Cervix carcinoma, concurrent chemoradiation, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:450–455
Shueng PW, Hsu WL, Jen YM et al. (1998) Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard for locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:889–896
Smit BJ, Du Troit JP, Groenewald WA (1989) An indwelling intra-uterine tube to facilitate high dose rate intra-cavitary therapy for carcinoma of the cervix. Br J Radiol 62:68–69
Sorbe B, Kjellgren O, Stenson S (1990) Prognosis of endometrial carcinoma stage I in two Swedish regions. A study with special regard to the effects of intracavitary irradiation with high dose-rate afterloading technique or with low dose-rate radium. Acta Oncol 29:29–37
Souhami L, Gill R, Allan S et al. (1991) A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIb carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:970–997
Souhami L, Seymour R, Roman TN et al. (1993) Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:871–878
Stehman FB, Bundy BN, Thomas G (1993) Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: longterm follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 11:1523–1528
Stock RG, Chen AS, Flickinger JC et al. (1995) Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and pattern of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:31–36
Stock RG, Chen AS, Seski J (1995) A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol Oncol 56:45–52
Tan R, Chung CH, Liu MT et al. (1991) Radiotherapy for postoperative recurrent uterine cervical carcinoma. Acta Oncol 30:353–356
Tattersall MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux A (1995) Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. J Clin Oncol 13:444–451
Tran PT, Su Z, Hara W et al. (2007) Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurent gynecologic malignancies. IJROBP 69: 504–511
Vahrson H (1982) Die radiologische Behandlung unter Einschluss der Instillationstherapie. In: Zander J (Hrsg) Ovarialkarzinom. Urban & Schwarzenberg, München Wien, S 88–99
Vahrson HW (1997) Postoperative irradiation in primary epithelial ovarian cancer. In: Vahrson HW (ed) Radiation oncology of gynecologic cancers. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 320–334
Vavra N, Seifert M, Kucera H et al. (1991) Die Strahlentherapie des primären Vaginalkarzinoms und der Einfluß histologischer und klinischer Faktoren auf die Prognose. Strahlenth Onc 167:1–6
Wade MD, Kohorn EI, Morris JM (1967) Adenocarcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 99:867
Wang X, Liu R, Ma R et al. (2010) High dose rate versus low dose rate brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. Cochrane Database Syste Rev
Way S (1960) Carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 0:692
Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 17:1339–1348
Wittekind C, Meyer H-J (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. UICC 7. Auflage. Wiley-Blackwell Weinheim

Tumoren des lymphatischen Systems

H.T. Eich, J. Kriz, M. Bischof

30.1 Morbus Hodgkin – 800
30.1.1 Inzidenz – 800
30.1.2 Pathohistologische Einteilung – 800
30.1.3 Klinik – 800
30.1.4 Stadieneinteilung – 801
30.1.5 Prätherapeutische Abklärung – 802
30.1.6 Prognosefaktoren – 804
30.1.7 Behandlungsprinzipien und -techniken – 805
30.1.8 Strahlentherapie – 805
30.1.9 Chemotherapie – 814
30.1.10 Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie – 814
30.1.11 Spezielle Therapie – 817
30.1.12 Mögliche Spättoxizitäten – 828
30.1.13 Zusammenfassung – 829

30.2 Non-Hodgkin-Lymphome – 830
30.2.1 Behandlung aggressiver (hochmaligner) Non-Hodgkin-Lymphome – 830
30.2.2 Ergebnisse – 835
30.2.3 Hochaggressive NHL – 835
30.2.4 Behandlung indolenter (niedrigmaligner) Non-Hodgkin- Lymphome – 835
30.2.5 Primär extranodale NHL – 839
30.2.6 Orbitalymphome – 840
30.2.7 ZNS Lymphome – 841
30.2.8 Kutane T-Zell-Lymhome – 842
30.2.9 Studien – 842

Literatur – 843

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_30, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Thomas Hodgkin (*1798) beschrieb die Erkrankung »Morbus Hodgkin« erstmals 1832 unter dem Titel »On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen« (Hodgkin 1832).

Samuel Wilks berichtete über die gleiche Erkrankung 1865 sehr detailliert und gab ihr den Namen »Hodgkin's Disease« (Wilks 1865). Sternberg (1898) und Reed (1902) beschrieben als erste die pathohistologischen Kriterien mikroskopisch und grenzten eine eigene Krankheitsgruppe des lymphoretikulären Systems ab. Die mögliche infektiöse Genese dieser Erkrankung wurde in den letzten Jahrzehnten umfangreich diskutiert, es setzten sich aber Erkenntnisse durch, dass es sich um eine virale Erkrankung handelt, wobei das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine dominierende Bedeutung zu haben scheint (Glaser et al. 1997). Im Folgenden werden Behandlungsmethoden und Ergebnisse vorgestellt.

30.1 Morbus Hodgkin

30.1.1 Inzidenz

Der M. Hodgkin ist eine seltene Erkrankung, die Häufigkeit beträgt etwa 0,7 % aller bösartigen Erkrankungen und die Todesrate liegt bei etwa 0,3 % aller Todesfälle durch Malignome. Die Morbidität liegt bei etwa 3,1 pro 100.000 Einwohner, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (1,1:1), die Altersverteilung weist 2 Gipfel auf, zwischen 25 und 35 Jahren und zwischen 60 und 75 Jahren.

30.1.2 Pathohistologische Einteilung

Da der M. Hodgkin primär fast ausschließlich in peripheren Lymphknoten beginnt (80 % Primärbefall zervikaler Lymphknoten, dazu 50 % mediastinaler Lymphknotenbefall), erfolgt die pathohistologische Sicherung der Diagnose in der Regel an klinisch suspekten Lymphknoten, viel seltener an extralymphatischen Organen.

Eine frühe pathohistologische Klassifikation nach Jackson und Parker (Jackson u. Parker 1944) unterschied ein prognostisch günstiges Paragranulom, ein Granulom sowie das prognostisch ungünstige Sarkom. Die immer noch aktuelle Einteilung (»Rye-Klassifikation«) von Lukes und Buttler (Lukes u. Buttler 1966; Lukes et al. 1966) benennt 4 histologische Subtypen:

- die lymphozytenreiche (LP),
- die nodulär-sklerosierende (NS),
- die gemischtzellige (MC) und
- lymphozytenarme (LD) Form.

Der lymphozytenreiche Typ (etwa 3 % aller Morbus-Hodgkin-Fälle) hat große Ähnlichkeit mit einem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom und wird als eigene Entität in 2 Formen beschrieben: als noduläres und diffuses Paragranulom (Hansmann et al. 1986; Stein et al. 1989).

Der nodulär-sklerosierende Typ überwiegt mit 80 % aller Erkrankungen und ist durch eine noduläre Infiltration lymphatischer Zellen sowie das Vorhandensein kollagener Fasern gekennzeichnet. Neuere Studien beschreiben 2 verschiedene Subtypen der nodulären Sklerose:

- NS I und
- NS II (MacLennan et al. 1989).

Hierbei weist die NS II ausgeprägtere Areale mit lymphozytärer Depletion und zahlreicheren Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen) auf und ist in der Prognose etwas schlechter als die NS I.

Der gemischtzellige Typ des M. Hodgkin liegt bei etwa 15 % der Patienten vor und zeigt neben den vielkernigen Reed-Sternberg-Zellen auch häufig einkernige Hodgkin-Zellen; nur etwa 1 % der Erkrankten weisen den lymphozytenarmen Subtyp auf, meist in den fortgeschritteneren Stadien III und IV.

30.1.3 Klinik

Bei den meist jungen Patienten liegt in der Regel eine unspezifische, überwiegend schmerzfreie Lymphknotenschwellung vor, in 60–80 % der Fälle zervikal bzw. supraklavikulär.

Axilläre Lymphknoten sind in 10–20 % Primärlokalisation, die inguinalen Lymphknoten nur in 6–12 % erster klinischer Manifestationsort der Erkrankung. Ein isolierter infradiaphragmaler Befall liegt in 10 % der Fälle vor. Insgesamt wird bei fast 50 % aller Patienten ein mediastinaler Befall und in etwa 25 % ein Befall der retroperitonealen Lymphknoten im Rahmen der Gesamtausdehnung diagnostiziert. Die häufigsten Befallsmuster und befallenen Regionen bei unbehandelten, pathologisch gestagten Patienten mit M. Hodgkin sind in Tab. 30.1.

Es ist nicht ungewöhnlich, dass gelegentlich auf einer aus anderen medizinischen Gründen indizierten Thoraxaufnahme eine mediastinale Raumforderung entdeckt wird, die bisher zu keiner klinischen Symptomatik geführt hatte.

Etwa ein Drittel der Patienten stellt sich mit dem klinischen Bild der sog. B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von > 10 % in 6 Monaten) vor, ohne dass eine klinisch manifeste Lymphknotenschwellung vorliegt.

Tab. 30.1 Befallene Regionen bei Morbus Hodgkin. (Histologisch gesichert)

Region	Befallshäufigkeit (%)
Waldeyer-Rachenring	1–2
Zervikale Lymphknoten	
Rechts	50–60
Links	60–70
Axilläre Lymphknoten	
Rechts	25–35
Links	30–35
Mediastinale Lymphknoten	50–60
Hilus	15–35
Milz	30–35
Leber	2–6
Paraaortale Lymphknoten	30–40
Iliakale Lymphknoten	15–20
Mesenteriale Lymphknoten	1–4
Inguinale Lymphknoten	8–15
Knochenmark	1–4
Andere extranodale Regionen (Lunge, Knochen, etc.)	10–12
Totaler Extranodalbefall	10–15

Cave
Hierbei ist keines der genannten klinischen Symptome für sich allein spezifisch für den M. Hodgkin.

Bei Patienten mit ausgedehnteren retroperitonealen Lymphknotenvergrößerungen treten unspezifische paravertebrale Schmerzsensationen auf, besonders in Rückenlage. Eine ausgeprägtere, klinisch beeindruckende Milzschwellung ist beim M. Hodgkin viel seltener als bei den Non-Hodgkin-Lymphomen, ein manifester Milzbefall liegt üblicherweise nur bei infradiaphragmaler Ausbreitung der Erkrankung vor. Der extranodale Befall mit Infiltration solider Organe (Leber, Knochen, Gastrointestinaltrakt) bzw. der Lunge ist erheblich seltener als bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

30.1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach Ann Arbor ◘ Tab. 30.2) ist seit 1971 klinischer Standard (Carbone et al. 1971).

Tab. 30.2 Stadieneinteilung der Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
Stadium II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E)
Stadium III1	Subphrenische Lokalisation beschränkt auf Milz, zöliakale bzw. portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium III2	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler bzw. inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium IV	Disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
Die Stadien I bis IV erhalten den Zusatz *B*, wenn ein oder mehrere der folgenden Allgemeinsymptome vorliegen, und den Zusatz *A*, falls diese fehlen:	nichterklärbares Fieber über 38 °C nichterklärbarer Nachtschweiß nichterklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix. *N* Lymphknoten. *E* extranodaler Herd. *H* Leber. *S* Milz. *L* Lunge. *M* Knochenmark. *D* Haut. *P* Pleura.	

Sie orientiert sich an der Definition von Lymphknotenregionen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells sowie an der Zahl der befallenen Regionen oder des Befalls extralymphatischer Organe (z. B. der Lunge, Pleura, Perikard, Milz, Leber, Knochenmark, Knochen, Gastrointestinaltrakt).

Hinzu kommen für die einzelnen Stadien noch eine Kategorisierung nach A (ohne) oder B (mit definierten Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, Fieber über 38 °C und Nachtschweiß).

Im Hinblick auf Therapie und Prognose sind die lokalisierten Stadien I–III vom disseminierten Stadium IV zu unterscheiden.

Es wird zwischen klinischem (CS) und pathologischem (PS) Stadium unterschieden. Die klinische Einteilung (CS) resultiert aus den nicht-invasiven diagnostischen Untersuchungsergebnissen nach der Biopsie, während für das pathologische Stadium (PS) zusätzlich die Daten aller pathohistologischen Untersuchungsverfahren hinzugezogen werden, einschließlich der Knochenmarksbiopsie (früher auch der Staginglaparotomie mit Milzexstirpation). Somit ist eine weitaus höhere diagnostische Treffsicherheit gegeben, die einen erheblichen Einfluss auf die Wahl der Behandlungsstrategien hat. Hinzugekommen sind in den letzten Jahren immunhistochemische Methoden. Mit diesen konnte zusätzlich die Heterogenität des Phänotyps der Tumorzellen der Hodgkin-Lymphome beschrieben werden (Angel et al. 1987).

Nachteilig an der Ann-Arbor-Einteilung sind die fehlende Berücksichtigung des massiven lokalen Befalls, der sog. »bulky disease« mit Lymphknotenkonglomerattumoren mit einer Größe von > 5 cm (GHSG, Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe) oder > 10 cm (USA) sowie die fehlende präzise Definition des extranodalen (E-)Befalls.

Cotswold-Kriterien für die Diagnostik bei Morbus Hodgkin

Empfohlen:
- Anamnese und körperliche Untersuchung
- B-Symptomatik: Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von 6 Monaten, Fieber, Nachtschweiß
- Röntgendiagnostik
- Thoraxröntgenbild
- Thorax-CT
- CT von Abdomen und Becken[a]
- Bipedale Lymphographie[a]
- Hämatologische Untersuchungen
- Differentialblutbild[c]
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit[c]
- Knochenmarksbiopsie[b]
- Labor
- Leberfunktion[c]
- Albumin, LDH, Kalzium[c]

Unter besonderen Umständen
- Ultraschall
- MRT
- Andere bildgebende Verfahren
- Gallium-Szintigraphie
- Technetium-Szintigraphie
- Isotopen-Scanning

[a] Untersuchungen werden normalerweise nicht verlangt.
[b] nicht für Stadium IA oder IIA ohne Risikofaktoren.
[c] hat keinen Einfluss auf das Staging.

Die Cotswold-Klassifikation (Lister et al. 1989) ist eine Modifikation der Ann-Arbor-Einteilung und verbindet die Erfahrungen und Vorteile der »alten« Stadieneinteilung mit den neueren Erkenntnissen aus Klinik, Pathologie und Bildgebung.

Zurzeit ist nicht erkennbar, ob sich diese neue Klassifikation durchsetzen wird. Die derzeitigen Therapieentscheidungen und Studienkonzepte orientieren sich weiterhin an der Ann-Arbor-Einteilung.

30.1.5 Prätherapeutische Abklärung

Patho- und histologische Diagnosesicherung, Anamnese

Neben der selbstverständlichen patho- und immunhistologischen (nicht nur zytologischen!) Sicherung der Diagnose sowie einer obligaten ausführlichen Anamnese und sorgfältigen allgemeinen klinischen Untersuchung müssen eine Reihe zusätzlicher diagnostischer Verfahren zur kompletten prätherapeutischen Abklärung eingesetzt werden. Eine HNO-ärztliche Untersuchung gehört bei den häufigen primären zervikalen Befällen in den meisten Studien ebenfalls zu den obligaten Eingangsuntersuchungen.

Laboruntersuchungen

Ergänzende Laboruntersuchungen umfassen ein Differenzialblutbild, die BSG, Eisen, Kupfer, Nieren- und Leberwerte, Ferritin, Haptoglobin, den Gerinnungsstatus, die Serumeiweißelektrophorese und das β_2-Mikroglobulin.

Eine Knochenmarksbiopsie ist in den meisten Therapiestudien obligate Staginguntersuchung vor Therapiebeginn. Knochenmarksbefall wird nur bei bis zu 5 % aller an M. Hodgkin erkrankten Patienten und überwiegend in den fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. In den frühen Stadien (z. B. IA und IIA) sind es weniger als 1 %. Nach Analyse der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSG; Lister et al. 1989; Munker et al. 1995) sowie den Cotswold-Empfehlungen kann die Knochenmarksbiopsie beschränkt werden auf Patienten mit
- B-Symptomen,
- den klinischen Stadien III und IV,
- Bulky disease sowie
- gravierenden Veränderungen des peripheren Blutbildes (z. B. Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie).

Im Rezidivfall sollte immer eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden.

Bildgebende Verfahren

Übliche bildgebende Verfahren sind heute, neben der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen, als Standarddiagnostik eine Computertomographie (CT) des Halses, des Thorax sowie des Abdomens und des Beckens mit intravenösem Kontrastmittel.

Eine Sonographie kann als ergänzende Untersuchung durchgeführt werden. Sie ist keine Basisdiagnostik, weder in der Peripherie (z. B. Halslymphknoten) noch im Thorax oder Abdomen. Die Validität der Aussage der Sonographie wird nicht nur durch die Qualität des Untersuchers, sondern auch durch Störartefakte wie Luft- oder Darmgasüberlagerung und durch Fettschichten sowie Knochenstrukturen erheblich beeinträchtigt.

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) erbringt in vielen Fällen wertvolle zusätzliche diagnostische Informationen, ist aber als Routinemethode zur diagnostischen Basisabklärung derzeit noch nicht endgültig etabliert. Zahlreiche Modifikationen der Untersuchungsparameter lassen heute eine Vielfalt von Darstellungsmöglichkeiten zu, insbesondere die Möglichkeiten der Gewebeidentifikation. Hier wird, bei entsprechender Weiterentwicklung, künftig ein wichtiger diagnostischer Beitrag zu erwarten sein. Ein großer Vorteil der MRT liegt in der einfachen Möglichkeit der mehrdimensionalen räumlichen Darstellung, die in kritischen Fällen die eindeutige anatomisch-topographische Zuordnung suspekter Gewebestrukturen ermöglicht und äußerst wertvoll bei der individuellen Strahlentherapieplanung in kritischen Körperregionen ist.

Die insbesondere von amerikanischen Kollegen noch propagierte bipedale Lymphangiographie wird in Deutschland und den anderen europäischen Ländern in der Regel von den röntgendiagnostischen Institutionen nicht mehr durchgeführt. Die hohe diagnostische Treffsicherheit einer Stufendiagnostik mit den Schnittbildverfahren CT, MRT und Sonographie ist der invasiven Methode der bipedalen Lymphangiographie mit den Risiken der Infektion, der allergischen Reaktionen und öligen Lungenembolien überlegen.

Die Gallium-Szintigraphie (^{67}Galliumzitrat) zur Evaluation des Ansprechens auf die Therapie hat als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, insbesondere in den USA, eine gewisse Bedeutung gewonnen. In Deutschland wurde diese Methode nur selten eingesetzt, da ihre diagnostische Aussagekraft häufig nicht eindeutig ist, bedingt durch Störfaktoren (diffuse Anreicherungen beidseits submandibulär, hilär und pulmonal unter und nach Therapie, unspezifische Anreicherungen bei Infektionen oder in entzündlich veränderten Geweben; Bar-Shalom et al. 1996; Podoloff 1996).

Ein Knochenszintigramm mit 99m-Technetium sollte bei fortgeschritteneren Fällen zur Abklärung eines Knochenbefalls als Screeningmethode eingesetzt werden.

Die Positronenemissionstomographie (PET) mit Fluordesoxyglucose (FDG) wird die diagnostischen Möglichkeiten erweitern, ist aber derzeit noch Gegenstand ausführlicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Aufnahme von FDG korreliert mit dem Glukosestoffwechsel, der bei malignen Tumoren häufig erhöht ist. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass in bestimmten Fällen, unter Hinzuziehung der Untersuchungsergebnisse anderer bildgebender Verfahren (CT, MRT), eine Unterscheidung zwischen aktivem und nichtaktivem Tumorgewebe möglich sein wird. In den meisten wissenschaftlichen Berichten fehlt jedoch die pathohistologische Abklärung der suspekten Gewebebereiche, außerdem sind die meisten Untersuchungen nicht als randomisierte Studien durchgeführt worden. Diese insbesondere posttherapeutisch interessante und wichtige Unterscheidung zwischen noch vitalem Rest an Hodgkingewebe oder Narbe durch ein nichtinvasives Untersuchungsverfahren ist besonders im Mediastinum von großer Bedeutung: Grund ist die Tatsache, dass dort eine Gewebeprobe nur mit erhöhtem chirurgischen Aufwand und einem gewissen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu gewinnen ist (Gallamimi 2007; Hutchings 2006, 2007; Juweid 2006).

Tipp

Das könnte die Konsequenz haben, dass bei PET-negativen Befunden nach Chemotherapie keine konsolidierende Strahlenbehandlung nötig wäre.

Einschränkungen und Konsequenzen für die Abklärung

Derzeit kann keines der verfügbaren bildgebenden Verfahren den infradiaphragmalen Hodgkinbefall in einem normal großen Lymphknoten aufdecken. Die Rate falschnegativer Befunde liegt, unter Einschluss des nichtidentifizierbaren okkulten Milzbefalls, bei 20–25 % (Castellino et al. 1983; Mauch et al. 1990).

Die Staging-Laparotomie war in den 60er-Jahren eingeführt worden, um wegen der notwendigen therapeutischen Konsequenzen eine genaue Aussage zum Ausmaß des infradiaphragmalen Befalls und der Milz zu erhalten (Glatstein et al. 1969): Die damals in Stanford von Kaplan und Rosenberg (Kaplan 1962, 1966 a; Kaplan u. Rosenberg 1966) entwickelten kurativen radioonkologischen Behandlungsstrategien (»radical radiotherapy«) in Form der Großfeldbestrahlung (»extended field radiotherapy«) beruhten auf einer genauen Kenntnis der Ausdehnung der supra- und infradiaphragmalen Ausdehnung des Lymphoms.

Als Ergebnis der in den letzten Jahrzehnten durchgeführten Studien sind jedoch Prognosefaktoren erarbeitet

Tab. 30.3 Definitionen von Risikofaktoren in 2 großen Multicenter-Studien

Behandlungsgruppe	GHSG Risikofaktoren A Großer Mediastinaltumor B Extranodalbefall C Erhöhte BSG[a] D ≥ 3 befallene Lymphknotenareale	EORTC/GELA Risikofaktoren A Großer Mediastinaltumor B Alter ≥ 50 Jahre C Erhöhte BSG[a] D ≥ 4 befallene Lymphknotenareale
Lymphozyten prädominant	NLPHD Histologie im CS I–II ohne RF	
Frühes Stadium (günstig)	CS I–II ohne RF	
Frühes Stadium (ungünstig)	CS I, CS IIA mit einem oder mehreren RF; CS IIB mit C/D ohne A/B	
Fortgeschrittenes Stadium	CS IIB mit A/B; CS III–IV	

[a] Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (≥ 50 mm/h mit B-Symptomatik, oder ≥ 30 mm/h ohne B-Symptomatik).
BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. *CS* Klinisches Staging. *GHSG* Deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe. *EORTC* European Organization for Research and Treatment of Cancer. *GELA* Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *NLPHD* Nodulärer lymphozytenprädominanter M. Hodgkin. *RF* Risikofaktor.

worden, die im Verein mit den modernen bildgebenden Techniken die Staginglaparotomie weitestgehend ersetzen können, zumal die modernen Behandlungsstrategien des M. Hodgkin auch in den frühen und prognostisch günstigen Stadien CS I und CS II heute als »combined modality« neben der Radiotherapie auch die Chemotherapie enthalten. Diese kann einen mikroskopischen Befall der Lymphknoten oder der Milz beherrschen.

30.1.6 Prognosefaktoren

Prognostische Faktoren sind individuelle Informationen zum einzelnen Patienten, die – bei Diagnosestellung oder kurz danach erhoben – für sich allein oder in Kombination wissenschaftlich abgesicherte Hinweise auf den möglichen Krankheitsverlauf und auf die Prognose, d. h. auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben, zulassen.

In den letzten Jahrzehnten wurden für Patienten mit M. Hodgkin anhand retrospektiver Untersuchungen, zunehmend belegt durch Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien, wissenschaftlich abgesicherte prognostische Faktoren beschrieben, die teils Bestand hatten, teils nach weiteren wissenschaftlichen Erkenntnissen abgelöst bzw. ersetzt wurden.

Seit den 70er-Jahren wurden die Patienten traditionell 2 oder 3 prognostischen Gruppen zugeordnet, die Stadium, B-Symptome und weitere Faktoren berücksichtigten. Übereinstimmend haben die großen internationalen Studiengruppen als sog. »Risikofaktoren« identifiziert:

- den großen Mediastinaltumor (mehr als ein Drittel des max. Thoraxdurchmessers in der p.a.-Thoraxröntgenaufnahme),
- den extranodalen Befall, den massiven Milzbefall (mindestens 5 Knoten, diffuser Befall),
- die Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde > 50 mm (A-Symptome) oder > 30 mm (B-Symptome) und
- 3 oder mehr befallene Lymphknotenareale (Tab. 30.3).

Die großen Arbeitsgruppen in Europa und den USA ordnen seit etwa 10–15 Jahren die Patienten ein in

- die »frühen (oder limitierten) Stadien mit guter Prognose (ohne Risikofaktoren)«: Stadien CS I A, CS I B, CS II A, CS II B ohne Risikofaktoren,
- die »frühen Stadien mit schlechterer Prognose (mit Risikofaktoren)« oder »intermediäre Stadien«:
- CS(PS) I A/I B, II A, CS(PS) II B, CS(PS) III A(N) mit bestimmten Risikofaktoren und
- die »fortgeschrittenen Stadien«: CS(PS) II B, CS(PS) III A, CS(PS) III B, CS(PS) IV mit definierten Risikofaktoren.

Die sorgfältige Analyse der Behandlungsergebnisse der großen internationalen, prospektiv und randomisiert durchgeführten Studien führte zur Entwicklung abgestufter, interdisziplinärer Behandlungsstrategien:

- In Europa wurde in den frühen Stadien mit guter Prognose die früher generell durchgeführte alleinige ausgedehnte Strahlenbehandlung in Form der »Extended-field-Bestrahlung« weitestgehend durch die kombinierte Behandlung einer wenig intensiven Chemotherapie mit konsolidierender Bestrahlung als »involved field« ersetzt.

- Für die frühen Stadien mit Risikofaktoren wird eine mäßig intensivierte Chemotherapie mit ergänzender Bestrahlung als »Involved-field-Technik« eingesetzt,
- die fortgeschrittenen Stadien erhalten heute weltweit eine intensive Chemotherapie mit bzw. ohne lokale Strahlenbehandlung.

Diese in der GHSG, EORTC und BNLI etablierten und »typischen« Behandlungsstrategien werden selbstverständlich nicht überall und einheitlich durchgeführt. Sie variieren zwischen den großen Behandlungsgruppen und zwischen den einzelnen Institutionen und unterliegen darüber hinaus weltweit einer ständigen Evaluation auf der Basis der Therapieergebnisse der abgelaufenen und ausgewerteten Studien.

30.1.7 Behandlungsprinzipien und -techniken

Es muss immer das primäre Behandlungsziel für einen Patienten mit M. Hodgkin sein, alle klinischen und subklinischen Manifestationen der Erkrankung im ersten Behandlungsansatz komplett zu devitalisieren.

Dazu stehen derzeit 3 etablierte Behandlungsmodalitäten zur Verfügung:

- Strahlentherapie,
- Chemotherapie sowie
- eine Kombination der beiden genannten Modalitäten.

Die Chirurgie spielt beim M. Hodgkin außer zur Diagnosesicherung keine Rolle, die Bedeutung der Staginglaparotomie heute wurde bereits diskutiert.

Heute basiert die individuelle Therapieentscheidung auf der Kenntnis

- der Histologie (Immunhistochemie),
- des Stadiums (Befallsmuster nodal bzw. extranodal) und
- definierter Risikofaktoren.

In den frühen Stadien (bis auf wenige Ausnahmen, z. B. LPHD) resultiert eine Kombination von Strahlen- und Chemotherapie nicht nur in erheblich niedrigeren Rezidivraten, sondern ermöglicht auch eine Intensitätsreduktion beider Modalitäten und damit auch eine merkliche Reduktion der Akut- und Spättoxizitäten.

Voraussetzung eines solchen Vorgehens ist jedoch, dass sowohl Radio- als auch Chemotherapie nach allgemein akzeptierten Richtlinien mit hohem Qualitätsstandard durchgeführt werden.

30.1.8 Strahlentherapie

Geschichte

Nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen (Röntgen 1895) dauerte es noch bis zum Jahre 1902, als zum ersten Mal von einer »erfolgreichen« Behandlung der Erkrankung durch Röntgenstrahlen berichtet wird (Pusey 1902; Senn 1903).

Pusey und Senn beschreiben eine rapide Größenabnahme vergrößerter Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich, axillär und inguinal nach Röntgenbestrahlung.

Der Schweizer R. Gilbert brachte 1925 als Erster eine Systematik in die Behandlung des M. Hodgkin (Gilbert 1925). Aufgrund der von ihm propagierten speziellen Ausbreitungsart der Erkrankung adaptierte er dies an die Technik der Radiotherapie und bestrahlte nicht nur die befallenen, sondern auch die klinisch nicht befallenen benachbarten Lymphknotenstationen. Die von Gilbert (Gilbert 1939; Gilbert u. Babaiantz 1931) berichteten guten Behandlungsergebnisse wurden von anderen Klinikern akzeptiert und in ihre Behandlungsstrategien aufgenommen.

Im Princess Margret Hospital in Toronto (Kanada) praktizierte Vera Peters die Behandlungstechniken von Gilbert in modifizierter Form Ende der 30- und in den 40er-Jahren des letzten Jahrhunderts mit sehr guten Behandlungsergebnissen und stellte in ihrer historischen Arbeit 1950 fest, dass der M. Hodgkin in bestimmten Stadien eine durch hochdosierte und fraktionierte Radiotherapie kurable Erkrankung sei (Peters 1950). Sie berichtete über 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 88 % und 79 % für Patienten im Stadium I, für die Stadien II und III betrugen die Raten 79 % und 21 %, respektive 9 % und 0 %. Zum damaligen Zeitpunkt bestand die Überzeugung, dass niemand mit M. Hodgkin 10 Jahre überleben könne. Peters und Middlemiss konnten in einer weiteren Arbeit 1958 die frühen Ergebnisse bestätigen, es ergaben sich auch nach längeren Beobachtungszeiten keine schlechteren Behandlungsergebnisse und es wurde die früher getroffene Aussage belegt, dass der M. Hodgkin im frühen Stadium durch definitive Radiotherapie geheilt werden kann (Peters u. Middlemiss 1958).

Auf dem Gebiet der Strahlentherapie des M. Hodgkin ist Henry S. Kaplan einer der Pioniere, der durch seine Initiativen entscheidend die Entwicklung des Linearbeschleunigers für die Strahlentherapie beeinflusste (Ginzton et al. 1957).

Damit konnte Kaplan die von ihm entwickelte Großfeldtechnik der hochdosierten Bestrahlung des M. Hodgkin in Satellitentechnik in Form des supradiaphragmalen Mantelfeldes (◘ Abb. 30.1) und des infradiaphragmalen umgekehrten Y-Feldes (◘ Abb. 30.2) klinisch anwenden.

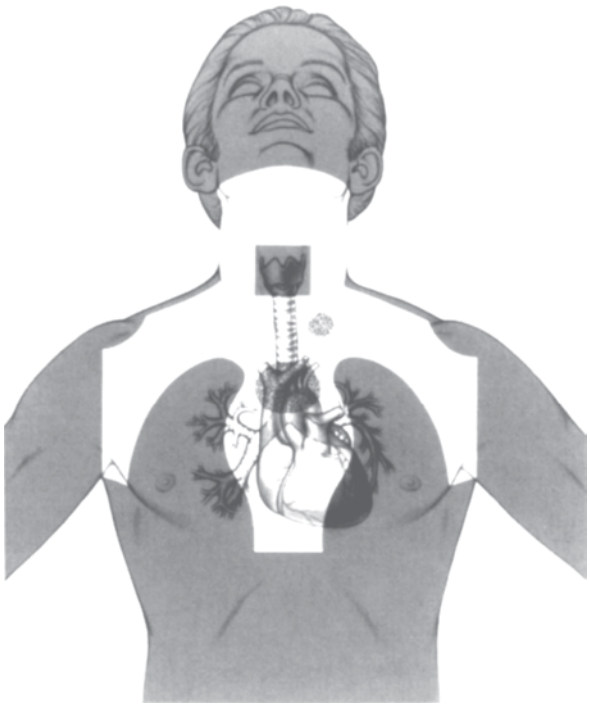


Abb. 30.1 Mantelfeld (nach Kaplan)

Kaplan berichtete 1962 über die ersten Erfahrungen aus Stanford mit der »radical radiotherapy« (30–40 Gy auf das »extended field«, EF) an Patienten mit M. Hodgkin (Kaplan 1962) und verglich die Ergebnisse mit denen von Patienten, bei denen in palliativer Absicht nur Strahlendosen zwischen 4 Gy und 12 Gy auf das »involved field« (IF) appliziert worden waren. Das 2-Jahre-rezidivfreie-Überleben betrug 85 % für die erste und nur 20 % für die 2. Behandlungsgruppe.

Mit Saul A. Rosenberg, einem internistischen Onkologen vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, den Kaplan 1962 nach Stanford holte, wurde die erste prospektive, randomisierte Studie zur Strahlentherapie des M. Hodgkin und von Non-Hodgkin-Lymphomen initiiert. In der L_1-Studie wurden Patienten in den Stadien I und II mit 40 Gy IF (Standardarm) vs. 40 Gy EF (experimenteller Arm) behandelt, in der L_2-Studie wurden die Patienten im Stadium III entweder mit 15 Gy IF (Standardarm) oder 40 Gy total lymphatisch (experimenteller Arm) bestrahlt (Rosenberg u. Kaplan 1970, 1985).

Auf dieser Seite des Atlantiks war es der Deutsche Karl Musshoff, der von Freiburg aus die Therapie der Lymphome und insbesondere des M. Hodgkin in Europa systematisch und wissenschaftlich begründet maßgeblich beeinflusst hat. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten belegen die jahrzehntelange erfolgreiche Behandlung der großen Zahl Freiburger Patienten (Musshoff u. Boutis 1967, 1968; Musshoff et al. 1985 a, b).

Wesentliche technische Entwicklungen und biologische Erkenntnisse haben in den letzten Jahrzehnten die Strahlentherapie insgesamt effektiver gemacht, für die Therapie der Lymphome gibt es aber nach wie vor einige Grundvoraussetzungen, die unbestritten Basis der zu planenden Strahlenbehandlung sind:

- eine exakte Definition des Zielvolumens,
- die Wahl der Bestrahlungsfelder und
- der Bestrahlungstechnik mit modernsten Bestrahlungsplanungstechniken sowie
- die Festlegung der Gesamt- und Einzelreferenzdosis.

Gerade die Definition des Zielvolumens hat beim M. Hodgkin eine ganz besondere Bedeutung, da es sich primär nur selten um eine generalisierte Erkrankung handelt.

Sie folgt in der Regel, überwiegend vom lokalisierten Stadium ausgehend, wissenschaftlich begründbaren Ausbreitungsregeln und breitet sich meist kontinuierlich vom ersten Manifestationsort (in der überwiegenden Zahl der Fälle zervikale Lymphknoten) zunächst in die benachbarten Lymphknotenstationen aus. Bei primärem Organbefall breitet sich die Erkrankung zunächst in das regionäre Lymphabflussgebiet des primär befallenen Organs aus.

Aus diesen Kenntnissen lassen sich gewisse anatomisch-topographische Körpervolumina der klinisch bekannten und der wahrscheinlichen, klinisch okkulten Krankheitsausbreitung definieren.

Die Extended-field-Bestrahlung hatte sich, gerade unter der Kenntnis um die fast gesetzmäßige Ausbreitung des M. Hodgkin, zwar als höchst effektive Behandlungsmodalität über viele Jahrzehnte erwiesen, die Zahl der Rezidive, auch innerhalb der bestrahlten Regionen, betrug jedoch insgesamt bis zu 22 % (Dühmke et al. 2001).

Während der letzten 10 Jahre konnte in prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden, dass in den frühen, prognostisch günstigen Stadien eine zusätzlich zur Radiotherapie eingesetzte relativ kurze, wenig intensive Chemotherapie (1–4 Zyklen) zu einer signifikanten Verbesserung der rezidivfreien Überlebensraten führt (Engert et al. 2007).

Weitere wissenschaftliche Erkenntnisse führten zu einer Reduktion der Gesamtreferenzdosis und der Beschränkung der Bestrahlungsvolumina auf das Involved field. Dadurch hat sich die Zahl der Patienten mit M. Hodgkin, die heute noch mit den kompletten Großfeldern wie Mantelfeld und umgekehrtem Y-Feld bestrahlt werden, auf Wenige reduziert, die meist außerhalb von Studien behandelt werden.

Strahlendosis

Die hohen Überlebensraten von Patienten mit M. Hodgkin, die durch die heute effizienten kurativen Therapiean-

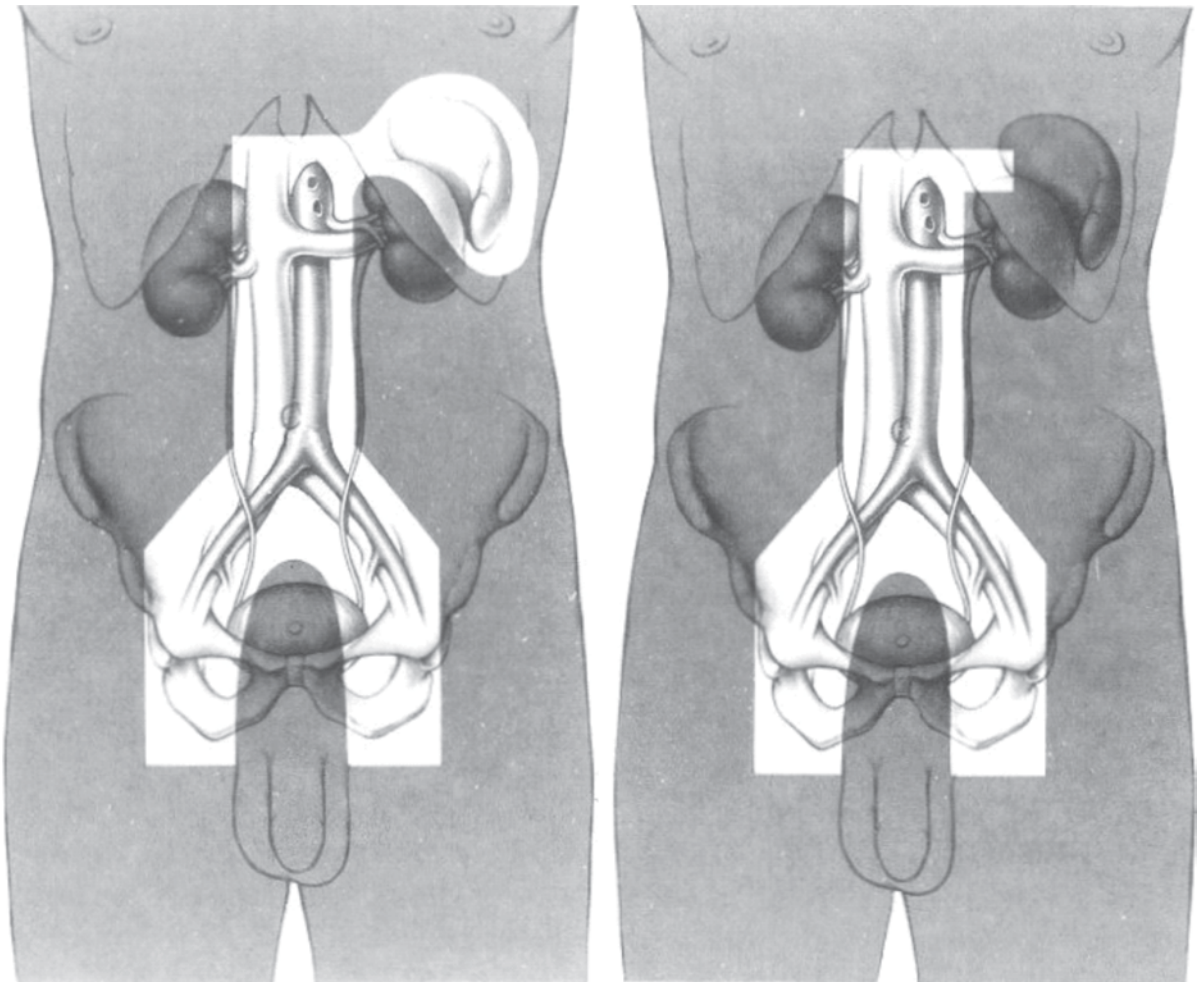


Abb. 30.2 Infradiaphragmales umgekehrtes Y-Feld mit und ohne Milz (nach Kaplan)

sätze erreicht werden, erzwingen eine besonders sorgfältige Analyse der Behandlungsergebnisse unter dem speziellen Aspekt der Zusammenhänge zwischen Strahlendosis und bestrahlten Volumina im Hinblick auf Akut- und Spättoxizitäten.

Ende der 60er-Jahre wurden von Musshoff und Kaplan Daten aus der Orthovoltära publiziert, die belegten, dass die Rezidivhäufigkeit nach 20 Gy alleiniger Strahlenbehandlung 20–25 % betrug, nach 40 Gy aber nur noch 5 % (Kaplan 1966 b; Mushoff u. Boutis 1967). Kaplan berichtete in einer späteren Veröffentlichung über eine Rezidivrate von nur noch 1,5 % nach 44 Gy (Kaplan 1980). Sowohl Easson als auch Peters publizierten etwa zur gleichen Zeit, dass eine Dosis von etwa 3000 R den klinischen Befall suffizient kontrollieren könne, zur Kontrolle des subklinischen Befalls aber erheblich niedrigere Strahlendosen von nur 1000–1500 R ausreichten (Easson u. Russel 1963; Peters 1966).

Man kann anhand der Untersuchungen von Fletcher und Shukovsky, den Ergebnissen der Pattern of Care Studies und der Analysen von Vijayakumar annehmen, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve beim M. Hodgkin eine sigmoide Form hat und bei Strahlendosen jenseits 30 Gy sehr flach verläuft (Fletcher u. Shukovsky 1975; Hanks et al. 1983; Vijayakumar u. Myrianthopoulos 1992).

Tipp

In den prospektiv-randomisierten multizentrischen Studien der German Hodgkin Study Group (GHSG) konnte belegt werden, dass eine Dosis von 30 Gy ausreicht, die Erkrankung in klinisch nicht nachweisbar befallenen Lymphknotenregionen dauerhaft zu kontrollieren.

Es wurden 376 laparotomierte Patienten in den Stadien IA–IIB ohne Risikofaktoren in der HD4-Studie in 2 Therapiearme randomisiert: 40 Gy EF vs. 30 Gy EF plus 10 Gy IF-Boost (Dühmke et al. 1996, 2001).

Die Rate der 5 Jahre rezidivfreien Patienten war im Arm mit 30 Gy EF plus 10 Gy IF mit 81 % deutlich besser als im Arm mit 40 Gy EF (70 %; p = 0,0263). Auch im Gesamtüberleben waren die Ergebnisse im Arm mit 30 Gy EF mit 98 % deutlich besser als im Arm mit 40 Gy EF (93 %, p = 0,0673).

Auch Kaplan reduzierte Ende der 70er-Jahre die Dosis im Extended field auf 30–35 Gy und Hutchinson berichtete 1976 über akzeptable Therapieergebnisse einer multizentrischen amerikanischen Studie, in der eine Strahlendosis von minimal 35 Gy auf befallene Lymphknoten und 30 Gy auf das Extended field gegeben worden war (Kaplan 1980; Hutchinson 1976).

Sowohl historische Therapiedaten als auch die in den letzten Jahren prospektiv randomisiert erarbeiteten Behandlungsergebnisse lassen zurzeit bei alleiniger Bestrahlung des M. Hodgkin folgende Schlussfolgerungen im Hinblick auf die zu applizierende Strahlendosis zu:

- Die Dosis zur Vernichtung manifester Lymphomherde unterscheidet sich von der zur Vernichtung klinisch okkulter Herde.
- Die Dosis-Wirkungs-Kurve hat eine sigmoide Form und zeigt jenseits 20 Gy einen steilen Anstieg bis etwa 30 Gy, danach flacht sie stark ab. Mit 36 Gy erreicht man in klinisch befallenen Regionen eine lokale Kontrollrate von > 95 %, diese liegt nur unwesentlich niedriger zwischen 30 Gy und 35 Gy.
- Für den subklinischen Befall liegt die lokale Kontrollrate über 90 % bei Strahlendosen jenseits 20 Gy, über 30 Gy bei mehr als 95 %.
- Zur lokalen Kontrolle von Tumormanifestationen über 5–6 cm ist, bei nicht sehr aussagekräftiger Datenlage, eine Dosis von 40–46 Gy nötig, besser noch eine Kombination mit Chemotherapie.

Die Wahl der richtigen Strahlendosis hat bei der Therapie des M. Hodgkin besondere Bedeutung.

Cave

Bei der heute sicher zu erreichenden hohen Zahl von Langzeitüberlebenden müssen die möglichen Spättoxizitäten und ihr Umfang ganz speziell bedacht werden.

Fatale kardiale Toxizitäten der in Stanford bestrahlten Patienten wurden nach einer Gesamtreferenzdosis von weniger als 30 Gy nicht beobachtet (Hancock u. Hoppe 1996) und es ist anzunehmen, dass das Ausmaß nicht fataler kardialer Spättoxizitäten bei geringerer Dosis ebenfalls abnimmt. Die Rate abdomineller Akut- wie Spättoxizitäten geht unter 30 Gy Gesamtreferenzdosis deutlich zurück (Coia u. Hanks 1988).

Es ist zu bedenken, dass, gerade bei den heute überwiegend angewandten multimodalen Therapiekonzepten aus Chemo- und Strahlentherapie, Dosis-Wirkungs-Beziehungen eine ganz besondere Bedeutung gewinnen.

Da nach derzeitiger Datenlage zur effizienten lokalen Tumorkontrolle bei klinischem Befall mit alleiniger Strahlenbehandlung eine Gesamtreferenzdosis von etwa 36 Gy und bei subklinischem Befall von 20–25 Gy ausreicht, ist zu postulieren, dass die Kombination mit Chemotherapie eine weitere Reduktion der Gesamtreferenzdosis zulässt. Dabei spielen die Art der applizierten chemotherapeutischen Substanzen und die Zahl der durchgeführten Zyklen eine wesentliche Rolle.

Die Analyse der HD1- und HD5-Studien der German Hodgkin Study Group (GHSG) hatte nach Chemotherapie keinen Dosiseffekt zwischen 20 Gy, 30 Gy und 40 Gy Gesamtreferenzdosis (Loeffler et al. 1997) nachgewiesen.

Tipp

Bei pädiatrischen Patienten mit M. Hodgkin in den Stadien III und IV sowie bei Erwachsenen mit rezidiviertem M. Hodgkin konnte nachgewiesen werden, dass Gesamtreferenzdosen zwischen 15 und 25 Gy zur Vermeidung lokaler Rezidive sehr effektiv sind.

Dies gilt insbesondere in den Fällen, in denen die Lymphome gut auf die vorher durchgeführte Chemotherapie angesprochen hatten (Hudson et al. 1993; Hunger et al. 1994). In aktuellen Studien der EORTC und der GHSG wird der Frage der Dosisintensitäten, sowohl der Radio- als auch der Chemotherapie, derzeit nachgegangen.

Lagerung des Patienten

Die exakte und reproduzierbare Immobilisation und Positionierung des Patienten ist eine der Grundlagen der präzisen täglichen Applikation der Strahlendosis im vorgesehenen Referenzvolumen. Insbesondere für eine 3-D-Bestrahlungsplanung ist die präzise Lagerung des Patienten unverzichtbar, sonst können selbst kleinere Fehlpositionierungen in erheblichen Dosisinhomogenitäten resultieren, mit der Gefahr der Unterdosierung bei den inzwischen bei kombinierter Modalität verwendeten niedrigen Strahlendosen.

Ebenso können bei Großfeldtechnik – mit der notwendigen Erstellung individueller Satellitenblenden (oder der Verwendung des Multileaf-Kollimators, MLC) zur Schonung kritischer Organe oder Gewebe – die nicht exakte Positionierung durch kleinere Abweichungen in erheblichen Veränderungen der Feldgeometrie mit den Konsequenzen der Dosisunsicherheiten resultieren.

Für die heute sehr seltene Bestrahlung der Lunge verwendet man sog. »Transmissionsblöcke«, die aufgrund einer reduzierten, im Voraus für die entsprechende Strahlendosis berechneten Dicke einen Teil der Strahlung durchlassen. Somit wird z. B. bei einer Mediastinalbestrahlung von vorgesehenen 30 Gy eine simultane Bestrahlung der Lunge mit 15 Gy ermöglicht.

Der MLC hat die Erstellung individueller Blöcke weitestgehend ersetzen können.

Durch die Verwendung von Lagerungshilfen sind die reproduzierbare Positionierung des Halses, der Arme, des Thorax und des Beckens zu gewährleisten, dazu gehört auch die entsprechende Lagerung der Knie und der Füße.

Im Bereich des Halses ist sowohl bei Rücken- als auch bei Bauchlage (im Zweifelsfall ist die stabilere Rückenlage vorzuziehen) ganz besonders auf die notwendige Reklination des Kopfes zu achten, damit die hochzervikalen, submandibulären, präaurikulären und nuchalen (okzipitalen) Lymphknoten sicher eingeschlossen werden.

Die Technik des möglichst homogenen Anschlusses zwischen supra- und infradiaphragmalen Bestrahlungsfeldern wird in den einzelnen Institutionen unterschiedlich gehandhabt, mal durch die sog. »Verschiebewirbeltechnik«, den »Rückenmarkszapfen«, unverwechselbare Tätowierungspunkte. Es ist aber in jedem Fall abzusichern, dass keine Dosisüberschneidungen mit der Gefahr der radiogenen Myelitis im Bereich des Spinalkanals auftreten können.

Tipp

Digitale Bestrahlungsfeldkontrollen bieten heute eine sehr elegante und zeitsparende Möglichkeit, um die Positionierung der Felder häufiger zu überprüfen, im Zweifelsfall bei einigen Patienten vor jeder Fraktion.

Bestrahlungsplanung

Obligate Basis des Staging beim M. Hodgkin ist die moderne digitale Schnittbildgebung (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) zur präzisen Erfassung der realen Ausdehnung der Erkrankung.

Tipp

Konsequenterweise sollten diese Informationen nicht nur zur Therapieplanung der Strahlen- und Chemotherapie genutzt werden, sondern sie sind auch die wesentlichen Instrumente zur Therapiekontrolle beim Restaging.

Grund ist, dass in vielen Fällen noch über mögliche weitere additive oder konsolidierende Therapieschritte entschieden werden muss.

Eine suboptimale Bestrahlungsplanung, die in erheblichen Dosisinhomogenitäten resultierte, sowie essenzielle Fehler bei der reproduzierbaren Lagerung der Patienten und bei der Umsetzung der Bestrahlungsvorgaben führten zu sehr hohen Rezidivraten (Eich et al. 2008, Kinzie et al. 1983; Mattaei et al. 1993; Naida et al. 1996). Es veranlasste zahlreiche Arbeitsgruppen, sich der Problematik einer zeitgemäßen, optimierten Bestrahlungsplanung unter Verwendung modernster Möglichkeiten der Bildgebung und der computeroptimierten Dosiskalkulationen zuzuwenden (Brown et al. 1991, Eich et al. 2005, 2008).

Eine sorgfältige Analyse wies nach, dass die bei konventioneller Planung nachweisbaren Fehler im Hinblick auf Definition des Feldvolumens, Blockerstellung und -positionierung, Lagerung des Patienten etc. in einer Größenordnung von 22 % lagen.

Tipp

Allein durch konsequente Verwendung der Informationen der digitalen Schnittbildgebung (CT, MRT) konnten die Planungsfehler auf unter 10 % vermindert werden.

Die eklatantesten Fehlplanungen traten bei Mediastinal- und Axillafeldern auf (Naida et al. 1996).

Cave

Gerade im Mediastinum kann das ein deletärer Irrtum sein.

Die von einigen wenigen Institutionen angewandte Kompensatortechnik zum Ausgleich unregelmäßiger Oberflächen und stark unterschiedlicher Körperdurchmesser innerhalb eines Zielvolumens ist eine höchst effektive Maßnahme zur Vermeidung von Dosisinhomogenitäten und hat bei Großfeldern Bedeutung.

Mit einer modernen, optimierten, computerassistierten 3-D-Bestrahlungsplanung können diese Probleme heute elegant gelöst werden. Sie spielen bei den künftig standardmäßig verwendeten reduzierten Bestrahlungsvolumina und -feldern keine so entscheidende Rolle mehr (Mendenhall et al. 1999).

Ob durch die Verwendung der modernen Bestrahlungsplanungstechniken die Behandlungsergebnisse sowohl unter dem Aspekt der Verbesserung der Prognose als auch der Minderung der Spättoxizitäten (insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Zweittumoren) verbessert werden können, kann erst anhand von Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Die Radioonkologie sollte zur Behandlung des M. Hodgkin alle ihre medizinischen, biologischen und physikalischen Möglichkeiten nutzen, die eine Bestrahlung als lokal effiziente Therapiemaßnahme bieten kann.

Es müssen alle Möglichkeiten der modernen Bestrahlungsplanung genutzt werden, um bei den jetzt üblichen eingeschränkten Bestrahlungsvolumina im Rahmen der multimodalen Therapie des M. Hodgkin die exzellenten Möglichkeiten einer präzisen Dosisapplikation in definierten anatomischen Arealen zu praktizieren. Es werden möglicherweise ganz neue Konzepte der Definition von Zielvolumina und der Toleranz gesunder Gewebe gefunden werden (Eich und Müller 2007; Hutchings et al. 2007).

Qualitätssicherung der Radiotherapie in den Studien der DHSG

Die klinischen Studien der GHSG haben in den letzten Jahren eine für das Fach Strahlentherapie bisher national und international einmalige zentrale Qualitätssicherung kontinuierlich praktiziert und weiterentwickelt.

In den ersten Studiengenerationen der GHSG (1983–1988) HD 1–3 wurden insgesamt 1100 Patienten randomisiert. Von diesen waren 478 Patienten auswertbar und nur 380 Patienten konnten in der damaligen Referenzstrahlentherapie in Berlin (Frau Dr. U. Rühl) beurteilt werden.

Mit Beginn der zweiten Studiengeneration der GHSG (HD 4–6) am 01.01.1988 wurde von der Referenzstrahlentherapie in Göttingen (Prof. Dr. E. Dühmke), später München (HD 7–9), für jeden neu randomisierten Patienten auf der Basis des auswärts dokumentierten Befalls ein Bestrahlungsplan erstellt. Von einem Expertengremium wurde nach erfolgter Radiotherapie eine retrospektive qualitative Bewertung aller Patienten hinsichtlich angewandter Bestrahlungstechniken, bestrahlter Volumina und des Verhältnisses von Bestrahlungszeit zu verabreichter Strahlendosis vorgenommen. Darüber hinaus erfolgte eine detaillierte Analyse und Zuordnung der eingetretenen Rezidive hinsichtlich der durchgeführten Strahlen- und Chemotherapie. Auswertungen dieser systematischen Analysen konnten nachweisen, dass Abweichungen von den prospektiv erstellten Bestrahlungsplänen einen ungünstigen Prognosefaktor für Patienten mit M. Hodgkin darstellen (Dühmke et al. 1996, 2001).

Ein großes Problem des damaligen Vorgehens war die Erstellung eines Radiotherapieplans allein auf der Basis des auswärts schriftlich dokumentierten Primärbefalls, ohne den Vergleich mit der initialen röntgendiagnostischen Bildgebung vornehmen zu können. Mangel- und fehlerhafte Angaben zur Größe und Ausdehnung des Lymphombefalls auf dem Erhebungsbogen in den Studienzentren führten unvermeidlich zu ungenauen oder sogar fehlerhaften Vorgaben der zu bestrahlenden Lymphknotenregionen.

Im Laufe der Weiterentwicklung der Studiengenerationen der GHSG erfolgte der Übergang von der Extended-field-Radiotherapie zur Involved-field-Radiotherapie (◘ Abb. 30.3). Die im Vergleich zu früher sowohl bezüglich der Bestrahlungsvolumina (Extended field) als auch in der Gesamtreferenzdosis reduzierte Strahlentherapie des M. Hodgkin in den frühen und intermediären Stadien verlangt umso mehr ein exaktes und bildgebend belegtes, qualitativ hochwertiges Staging und eine optimierte Bestrahlungsplanung. Nur so kann gewährleistet werden, dass alle initialen Befallsregionen exakt die erforderliche lokale Strahlenbehandlung mit der vorgegebenen Dosis erhalten.

In den Studien HD 10 und HD 11 der DHSG wurde von der Referenzstrahlentherapie in Köln (Prof. Dr. R.-P. Müller, Prof. Dr. H.T. Eich) erstmals zentral eine prospektive Planung der IF-Radiotherapie für alle Patienten der teilnehmenden Zentren durchgeführt. Das klinische Staging erfolgte auf der Basis moderner Schnittbildverfahren (CT/MRT). Dieses wurde an die Referenzstrahlentherapie nach Köln geschickt. In Köln erfolgte ein Vergleich des vom Internisten und Strahlentherapeuten im jeweiligen Studienzentrum auf den Erhebungsbögen dokumentierten Befalls mit den tatsächlichen Bildbefunden. Anschließend erfolgte die prospektive Vorgabe der Bestrahlungsvolumina und der Gesamtreferenzdosis entsprechend der Randomisierung.

Die Endauswertung dieses Qualitätssicherungsprogramms ermittelte eine hohe Rate korrekturbedürftiger Dokumentationen der individuellen Befallsmuster. Bei 593 von 1214 beurteilten Patienten (49 %) in HD 10 und 936 von 1397 beurteilten Patienten (67 %) in HD 11 waren Korrekturen der befallenen Regionen notwendig (Eich et al. 2004b). Es handelte sich in der Mehrzahl um die Regionen hochzervikal, infraklavikulär, unteres Mediastinum und hilär. Hierdurch kam es bei 891 Patienten zu einer Vergrößerung des Radiotherapievolumens, bei 82 Patienten zu einer Verkleinerung. Darüber hinaus hatten diese Änderungen im Befallsmuster bei 93 Patienten einen Wechsel in ein anderes Studienprotokoll zur Folge.

In der nachfolgenden Studiengeneration (HD13 und HD14) wurde dieses Qualitätssicherungsprogramm weitergeführt. In der Endauswertung zeigten sich erneut erhebliche Abweichungen der durchgeführten Dokumentation. Dies bedeutete für 1063 Patienten eine Vergrößerung und für 244 Patienten eine Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens. Bei 241 Patienten änderte sich das Krankheitsstadium und 66 Patienten wechselten in ein anderes Behandlungsprotokoll (Kriz et al. 2012). Diese Ergebnisse belegen die Wichtigkeit eines solchen Qualitätssicherungsprogramms.

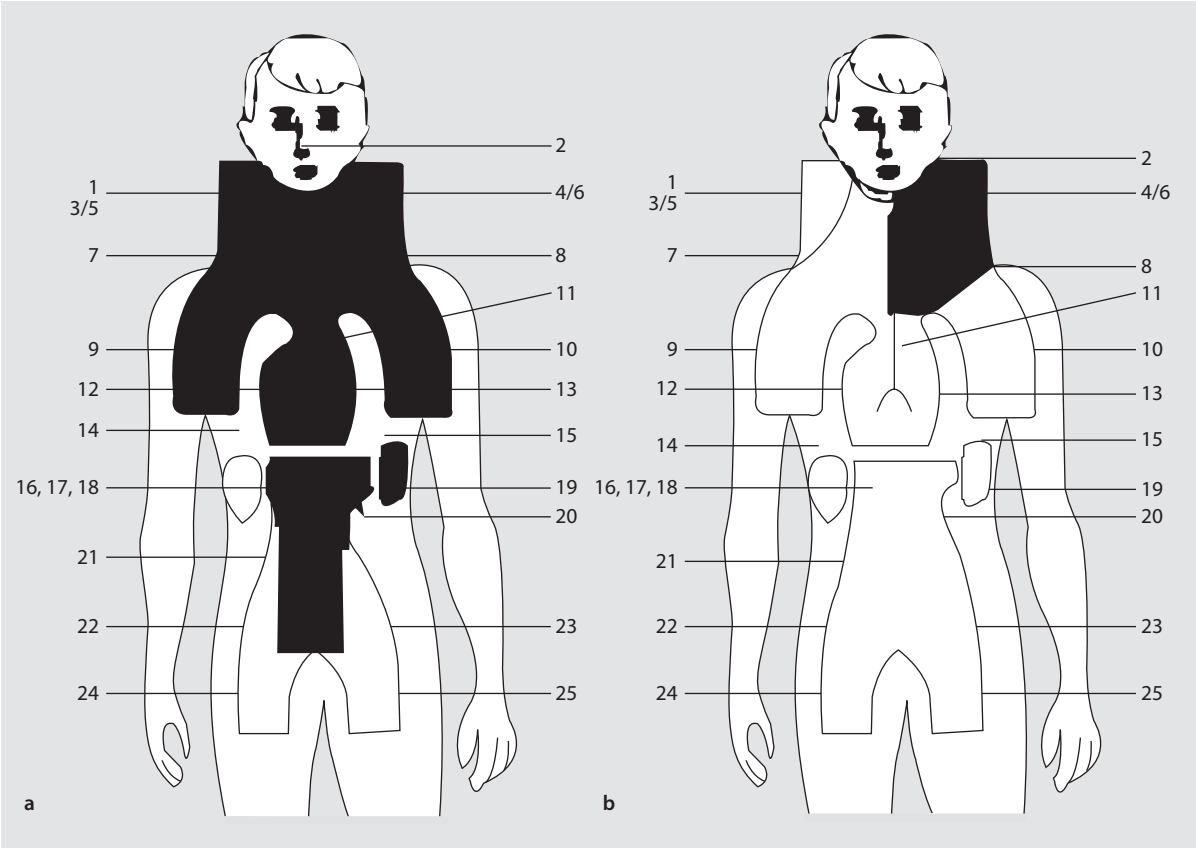


Abb. 30.3 Radiotherapie(RT)-Volumen eines Patienten mit HL im Stadium I: Befall links zervikal. **a** Typisches Extended-field-RT-Volumen (Mantelfeld plus Paraaortalregion, Milz und Milzhilus); **b** für den gleichen Patienten schließt das Involved-field-RT-Volumen lediglich die gesamte linke Halsseite ein (hochzervikale, zervikale, supra- und infraklavikuläre Lymphknoten)

In den Studien HD 10 und HD 11 der GHSG wurde zusätzlich die Qualität der durchgeführten Involved-field-Radiotherapie durch ein Radiotherapie-Expertenpanel retrospektiv ausgewertet in Hinblick auf die vollständige Erfassung

- der vorgegebenen Bestrahlungsvolumina,
- der applizierten Strahlendosis,
- der Gesamtbehandlungszeit sowie
- technischer Bestrahlungsparameter.

Grundlage sind die von den beteiligten Radiotherapiezentren eingesandten Simulations- und Verifikationsaufnahmen, Planungs-CT sowie die Bestrahlungspläne. Im Zeitraum 1999–2006 konnten 825/1202 Patienten (69 %) aus HD 10 und 954/1409 Pat. (68 %) aus HD 11 in Köln beurteilt werden. Die Erfahrungen dieser Panelarbeit zeigen, dass die Bestrahlungsfelder bei einer signifikanten Anzahl von Patienten zu verbessern waren (Eich et al. 2008). Inwieweit die Qualität der durchgeführten Involved field-Radiotherapie mit dem Rezidivmuster dieser Patienten korreliert, müssen zukünftige Auswertungen zeigen.

Die aktuellen Programme zur Qualitätssicherung werden durch moderne teleradiologische und teleradiotherapeutische Möglichkeiten unterstützt (Eich et al. 2004a). Es können digitale Bilder via Internet an das Referenzzentrum übermittelt werden. Dadurch kann unmittelbar Stellung zu speziellen Fragen der Lymphomausdehnung oder des zu bestrahlenden Involved-field-Radiotherapievolumens genommen werden. Weitere Vorteile ergeben sich durch ad hoc anzusetzende telemedizinische Konferenzen, der aufwändige postalische Versand von Röntgenfilmen entfällt.

Funktionelle Felddefinitionen

Anhand fundierter wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Ausbreitungsregeln des Lymphknotenbefalls beim M. Hodgkin werden zur Festlegung der Bestrahlungsvolumina die Lymphknotenstationen des Körpers in definierte Lymphknotenregionen unterteilt (Rosenberg u. Kaplan 1985), anhand derer dann die Festlegung für das Involved oder Extended field getroffen wird.

Weitestgehende Übereinkunft in der Definition der Extended-field-Bestrahlung herrscht bei allen großen Behandlungsgruppen:

- EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer),
- GHSG (German Hodgkin Study Group),
- GELA (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte),
- RTOG (Radiotherapy and Oncology Group),
- BNLI (British National Lymphoma Investigation Group),
- SWOG (Southwest Oncology Group),
- CALGB (Cancer and Leukemia Group B),
- NCI-C (National Cancer Institute of Canada),
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group),
- Stanford University.

Über die Definition des Involved field hingegen werden in den Arbeitsgruppen selbst und zwischen den Studiengruppen lebhafte Diskussionen geführt. Noch ist keine mehrheitlich akzeptierte Einteilung in Sicht.

Grundlage eines geplanten Konsensus, insbesondere auch mit den Gruppen in den USA, ist eine von der GHSG entwickelte und praktizierte Definition von Lymphknotenregionen, die sich an anatomischen Punkten, die leicht in der Simulation festzulegen sind, orientiert. Sie hat sich in den Studien HD10–12 und in den Studien HD13–15 als sehr praktikabel bewährt.

Nur wenn man sich international auf eine einheitliche Definition des Involved field einigen kann, können die Therapieergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsprotokolle adäquat miteinander verglichen werden.

Das Extended field beschreibt nach gegenwärtig praktizierter Definition ein Volumen, das neben den klinisch befallenen auch die benachbarten Lymphknotenstationen einbezieht.

Das Involved field umfasst nicht nur die klinisch oder bildgebend nachweisbar befallenen Lymphknoten, sondern funktionell alle Lymphknoten der entsprechenden topografisch-anatomischen Region mit einem gewissen Sicherheitssaum. Hier sind die Meinungen in den einzelnen Arbeitsgruppen nicht einheitlich.

Die »Involved-node«-Radiotherapie wurde kürzlich von der EORTC/GELA in ihre neue Studiengeneration für Patienten in frühen und intermediären Stadien (H10F und H10U) aufgenommen (Girinsky et al. 2006). Da es sich allerdings bei der Involved-Node-Radiotherapie um ein bisher nicht randomisiert validiertes Verfahren handelt, wird sie in der aktuell rekrutierenden HD 17-Studie der GHSG randomisiert im Vergleich zur Involved-Field-Radiotherapie geprüft (Eich und Müller et al. 2008).

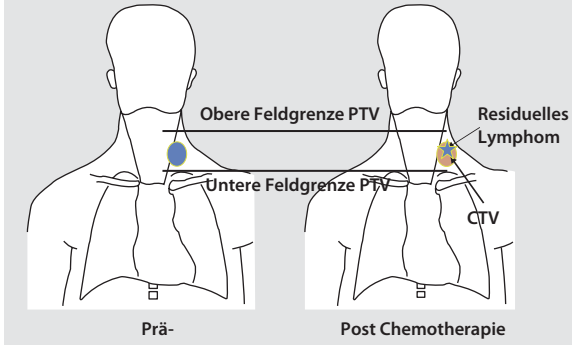


Abb. 30.4 Involved Node Radiotherapie – Zielvolumendefinition: vor und nach Chemotherapie. *CTV* klinisches Zielvolumen, PTV=Planungszielvolumen. (Aus: Eich HT, Zimmermann C, Müller R-P. 2010)

Das klinische Zielvolumen (CTV, Clinical Target Volume) im Rahmen der Involved-node-Radiotherapie umfasst nach der GHSG-Definition die initial als befallen gewerteten Lymphknoten. Es berücksichtigt die initiale Ausdehnung der Erkrankung inklusive der Verlagerung von Normalgeweben. Sollten die initial befallenen Lymphknoten nach Abschluss der Chemotherapie nicht mehr sichtbar sein oder sich auf eine normale Größe zurückgebildet haben, sollte ihre ursprüngliche Lokalisation in das CTV eingeschlossen werden. Das Planungszielvolumen (PTV, Planing Target Volume) umfasst das CTV mit einem Sicherheitssaum, der die Organbewegung und mögliche Lagerungsungenauigkeiten berücksichtigt. Der Sicherheitssaum sollte im allgemeinen in axialer Ausdehnung 2 cm, in kraniokaudaler Ausrichtung 3 cm betragen. Im Mediastinum wird zur Minimierung der Lungenbelastung ein gesondertes Vorgehen empfohlen.(◘ Abb. 30.4, ◘ Abb. 30.5)

Die klassische, in Stanford von Kaplan entwickelte Großfeldbestrahlung mittels Satellitentechnik zur Therapie des M. Hodgkin wird in Studien heute nicht mehr praktiziert. Höchstens für die Patienten, die außerhalb von Studien behandelt werden, ergibt sich manchmal noch die Indikation für ein Mantelfeld oder ein umgekehrtes Ypsilon. Derzeit werden in Deutschland erst etwa 50 % aller erwachsenen Hodgkin-Patienten in Studien behandelt, aus diesem Grund wird im Rahmen dieses Buchbeitrages noch eine Beschreibung dieser Bestrahlungsvolumina gegeben (▶ Abschn. 30.1.11).

Für die Satellitentechnik werden in die Großfelder zur Schonung kritischer Organe und Begrenzung der Bestrahlungsvolumina individuell geformte metallene Abschirmblöcke (Satelliten) in den Strahlengang gebracht, die, zwischen dem Kollimator des Linearbeschleunigers

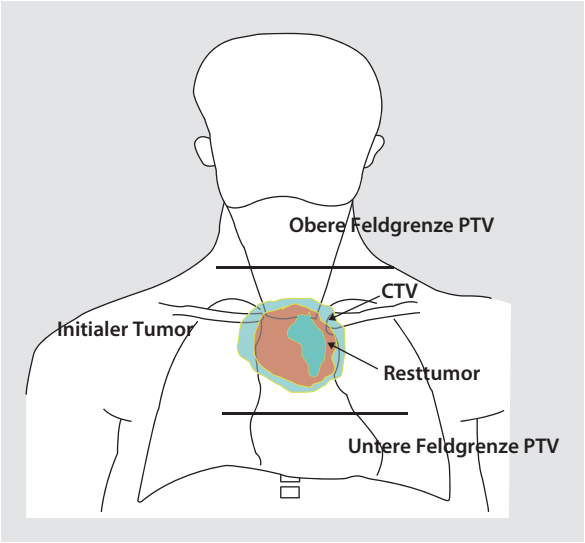


Abb. 30.5 Involved-node-Radiotherapie – Zielvolumendefinition: Mediastinum. CTV = klinisches Zielvolumen, PTV = Planungszielvolumen. (Entnommen aus: Eich HT, Zimmermann C, Müller R-P. 2010)

und der Patientenoberfläche auf einer speziellen Vorrichtung platziert, Strahlung absorbieren.

Historisch etablierten sich in der Bestrahlungstechnik des M. Hodgkin die Begriffe subtotale nodale oder subtotale lymphatische Bestrahlung. Sie umfasste die kompletten stammnahen Lymphknotenstationen supra- und infradiaphragmal und wurde in Form des Mantelfeldes bzw. des umgekehrten Ypsilons durchgeführt.

Das supradiaphragmale Mantelfeld umfasst beidseitig die Lymphknotenstationen des Halses, der Supra- und Infraklavikularregion, beider Axillae sowie des Mediastinums, evtl. unter Einschluss auch der hilären (bronchiopulmonalen) Lymphknoten. Der Waldeyer-Rachenring, der nicht routinemäßig zum Mantelfeld gehört, wird von den meisten Institutionen unter Einschluss der präaurikulären Lymphknoten über laterale Gegenfelder bestrahlt. Die kraniale Feldgrenze des Mantelfeldes ist das Mastoid. Sie liegt etwa 1 cm kranial der Kinnspitze und verläuft parallel zum Unterkiefer. Die kaudale Feldgrenze liegt an der Zwerchfellgrenze in Höhe der Brustwirbelkörper 9–11, meist an der Unterkante des 10. Brustwirbelkörpers. Bei der Festlegung der lateralen Feldgrenzen des Mantelfeldes ist darauf zu achten, dass, auch unter Kalkulation des lateralen Dosisabfalls, alle axillären Lymphknoten vollständig erfasst werden, insbesondere auch die thoraxwandnahen.

Cave
Die Lagerung der Oberarme muss beachtet werden.

Individuell geformte Lungensatelliten werden von Anfang an gesetzt.

Bei großen Mediastinaltumoren kann nach jeweils 10 Gy eine Größenanpassung gemäß der Tumorrückbildung erfolgen. Die Positionierung der Lungensatelliten ist besonders kritisch zu beachten, damit sie nicht die infraklavikulären Lymphknoten teilweise oder ganz abdecken. Die Mammae sind soweit wie möglich aus den Bestrahlungsfeldern herauszuhalten, das kann mittels Klebestreifen geschehen.

Cave
Ob und ab welcher Dosis das Herz zu schonen ist, ist individuell zu entscheiden.

Einige Autoren schlagen vor, ab einer Dosis von 30 Gy und mehr das Herz durch einen subkarinalen Block auszublenden. Das muss auch in Abhängigkeit von Art und Mengen der einzelnen bereits gegebenen chemotherapeutischen Substanzen entschieden werden.

Cave
Man sollte den Kehlkopf ab 15 Gy durch einen kleinen Block schonen.

Hier werden leider häufig zu große Blöcke benutzt, die dann zervikale Lymphknoten abdecken.

Cave
Hals- und Rückenmark sind auf jeden Fall ab 40 Gy vor direkter Strahlung zu schonen, es werden von manchen Gruppen bereits ab 20 Gy Blöcke gesetzt.

Hier muss in Abhängigkeit vom Ausmaß des zervikalen oder mediastinalen Lymphknotenbefalls bei der heute in der Regel niedrigen Gesamtreferenzdosis sehr kritisch das eventuelle Risiko abgewogen werden, insbesondere bei Mediastinalbefall. Ein mediastinales Rezidiv nach insuffizienter lokaler Therapie ist immer eine besonders unangenehme Situation.

Tipp

Für die heute seltenen Fälle der Bestrahlung von Lunge bzw. Leber kann man sog. Transmissionsblöcke einsetzen.

Diese lassen gemäß der gewählten reduzierten Schichtdicke der Blöcke einen Teil der Strahlung durch. Sie belasten so während der Bestrahlung der supradiaphragmalen Lymphknoten mit 36 Gy die Lunge mit etwa 37 % (13 Gy). Gleiches kann für die Leber mit einer Transmission von etwa 50 % oder 18 Gy durchgeführt werden. Diese Technik wurde von Carmel und Kaplan bereits 1976 beschrieben (Carmel u. Kaplan 1976).

Ein infradiaphragmales umgekehrtes Y-Feld umfasst in einem Volumen die aortalen, beidseits iliakalen und in-

guinalen Lymphknoten, ggf. die Lymphknoten des Milzstiels oder auch die Milz selbst. Die zusätzliche Schonung des Spinalkanals infradiaphragmal schon ab 30 Gy wird nicht einheitlich gehandhabt.

30.1.9 Chemotherapie

MOPP-Schema

Der M. Hodgkin war im fortgeschrittenen Stadium bis in die 60er-Jahre nur in sehr geringem Ausmaß kurabel. Erst die von DeVita und Mitarbeitern am National Cancer Institute in den Vereinigten Staaten entwickelte Kombination von Mechlorethamin, Onconvin, Procarbacin und Prednison, auch als MOPP-Schema bekannt und berühmt geworden, erreichte rezidivfreie Langzeitüberlebensraten von rund 66 % (DeVita et al. 1987).

ABVD-Schema

In Deutschland wurde statt des Mechlorethamins Cyclophosphamid mit gleicher Effizienz und weniger Nebenwirkungen eingesetzt. Bonadonna und Mitarbeiter in Mailand entwickelten bei der Suche nach einem nichtkreuzresistenten Therapieschema die Kombination Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin. Das ABVD-Schema hat sich in den letzten 10 Jahren als Standardchemotherapie weltweit etabliert (Bonadonna 1982).

Kombinationsverfahren

MOPP, ABVD und die alternierende Anwendung von MOPP und ABVD waren viele Jahre der Standard in der Chemotherapie der fortgeschrittenen Stadien des M. Hodgkin. Nach MOPP-Versagen konnten mit dem ABVD-Schema noch zusätzlich 10 % der Patienten geheilt werden. Bestrahlt wurden in diesen Stadien meist nur initiale Bulkbefälle und Residualtumoren. Eine entscheidende Verbesserung der Prognose in den fortgeschrittenen Stadien wurde aber nicht erreicht.

Stanford V

Die dosisintensivierten Chemotherapieregime, die eine höhere Dosisdichte (Intensivierung über die Zeit) bzw. eine höhere kumulative Dosis zur Grundlage hatten, sollten den Durchbruch in den fortgeschrittenen Stadien bringen.

Ein solches Protokoll wird mit Stanford V praktiziert. Es enthält die Substanzen von MOPP und ABVD ohne Procarbacin und Dacarbacin, stattdessen wurde Etoposid als neues Medikament eingefügt. Die Chemotherapie mit dieser Kombination dauert nur noch 6 Wochen, im Unterschied dazu hatte MOPP/ABVD als Standardtherapie 6 Monate gedauert (Rosenberg 1996).

BEACOPP-Regime

In Deutschland wurde von der GHSG das BEACOPP-Regime als dosisintensiviertes Protokoll entwickelt, um die Möglichkeiten einer Steigerung sowohl der Dosisdichte als auch der Gesamtdosis zu überprüfen.

Es enthält überwiegend identische Substanzen wie im Standard-COPP-ABVD. Vinblastin und Dacarbacin wurden weggelassen, stattdessen wird die Dosis von Etoposid und Cyclophosphamid erheblich erhöht. Die Substanzen mit der größten Knochenmarkstoxizität (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid) werden in den ersten drei Tagen verabreicht, diese Dosissteigerung ist mit der Verabreichung von G-CSF ab Tag 8 möglich. Im Vergleich zu COPP/ABVD ist die Dauer der gesamten Therapie verkürzt: von 32 Wochen für 4 Doppelzyklen COPP/ABVD auf 24 Wochen für 8 Zyklen BEACOPP (Tesch et al. 1998). Aufgrund der erheblich besseren Behandlungsergebnisse, sowohl im Hinblick auf die Rate der primär kompletten Remissionen als auch bezüglich des rezidivfreien Überlebens in der HD 9-Studie der GHSG, wurde in den Protokollen der GHSG für die fortgeschrittenen Stadien das BEACOPP-Regime zur Standardchemotherapie erklärt (Diehl et al. 2003).

30.1.10 Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie

Es gibt ausreichend wissenschaftlich fundierte Daten, dass bei entsprechend sorgfältig abgewogener Indikation sowohl die lokale Radiotherapie als auch die systemisch wirkende Chemotherapie allein effektive Therapiemaßnahmen mit hohem kurativem Potenzial zur Behandlung des M. Hodgkin sind.

Neuere Arbeiten belegen jedoch, dass erst die sinnvolle Kombination beider Behandlungsmöglichkeiten optimale Chancen eröffnet. Unter Abwägung der jeweils zu erwartenden Akut- und Spättoxizitäten erfolgt die Therapie stadien- und risikoadaptiert, um somit langfristig hohe Heilungsraten zu erzielen.

Tipp

Die beim M. Hodgkin mit relativ großer Sicherheit vorherzusagende okkulte Dissemination kann erst durch eine Kombination von lokaler und systemischer Therapie beherrscht werden.

Die Polychemotherapie vor oder nach Radiotherapie muss die Tumorzellkonglomerate vernichten, die entweder initial okkult waren oder durch die Strahlenbehandlung nicht devitalisiert wurden. Darüber hinaus kann im Rezidivfall nach Chemotherapie die Radiotherapie erfolgreich

als Salvagebehandlung eingesetzt werden (Josting et al. 2005; Mauch et al. 1987).

Eine fehlende Kreuzresistenz von Radio- und Chemotherapie kann also gerade in den Krankheitsstadien genutzt werden, die von jeder der einzelnen Therapieformen allein nicht optimal profitieren, z. B. große Mediastinaltumoren.

Rezidive nach alleiniger Radiotherapie treten sehr häufig außerhalb der ehemaligen Bestrahlungsvolumina auf (Hoppe et al. 1982), Chemotherapierezidive bilden sich primär in Lymphknoten (Young et al. 1978; Shahidi et al. 2006). Diese Tatsache spricht für die kombinierte Modalität Chemotherapie plus Radiotherapie.

Cave

Die Anwendung aller zur Verfügung stehenden modernen Stagingmethoden, unter Einschluss der Staginglaparotomie, kann eine Rate von bis zu 20 % nicht entdeckter, klinisch okkulter Erkrankungsherde nicht verhindern.

Dies wird in der Fachliteratur vielfach bestätigt (Carde et al. 1993; Dühmke et al. 1996; Hoppe et al. 1982; Leibenhaut et al. 1989; Mauch et al. 1988, 1990). Die Radiotherapie muss die erkannten manifesten Herde vernichten, während die Chemotherapie auf die mikrometastatischen Foci außerhalb der Bestrahlungsvolumina gerichtet ist. Diese Strategie wird derzeit von den etablierten Arbeitsgruppen zur Behandlung der frühen, prognostisch günstigen Stadien in Studien durchgeführt

Einer Diskussion seitens der medizinischen Onkologen, dass mit frühzeitiger Einleitung einer Chemotherapie das prätherapeutische Staging (sei es aus Kosten- oder Zeitgründen) vereinfacht werden könnte (Connors et al. 1999), sollte nicht gefolgt werden. Der Einsatz aller modernen, nicht-invasiven Untersuchungsmethoden hat invasive Stagingverfahren wie z. B. eine Laparotomie oder Thorakotomie mit ihren evidenten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken überflüssig gemacht. Erst die komplette Kenntnis der wahren Ausdehnung der Erkrankung lässt eine Entscheidung über die heute optimierten stadien- und risikoadaptierten Therapiestrategien zu. Es wird darauf hingewiesen, dass einige der jetzt verwendeten prognostischen Faktoren bei breiterem Einsatz der Chemotherapie vernachlässigt werden könnten.

Dieser Hinweis ist nicht akzeptabel und entspricht einer undifferenzierten Denkweise.

Es darf keinesfalls leichtfertig eine in ihren Risiken weitgehend bekannte und kalkulierbare lokale Therapie wie die Strahlenbehandlung durch eine systemische zytostatische Chemotherapie mit einer (derzeit von vielen Substanzen entweder in der Einzelanwendung oder gerade in der Kombination) immer noch höchst unbekannten und unkalkulierbaren Spättoxizität ersetzt werden. Dieses betätigt ein systematisches Review der Cochrane Haematological Malignancies Group (Herbst et al. 2010): Die kombinierte Modalität in den frühen günstigen Stadien erreicht eine verbesserte Tumorkontrolle und ein verbessertes Gesamtüberleben verglichen mit einer alleinigen Chemotherapie.

Strahlendosis und Feldgröße

Nach einer Dosis von 35 Gy und höher sinkt die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs im Bestrahlungsfeld auf unter 5 %, sodass diese Dosis als Standarddosis bei alleiniger Strahlentherapie akzeptiert werden kann. Ob und in welchem Ausmaß die Strahlendosis bei kombinierter Modalität gesenkt werden kann, wird noch intensiv diskutiert (Eich et al. 2005, 2007, Engert et al. 2007).

Von den Vertretern der systemischen Therapie wird ins Feld geführt, dass durch die Kombination zweier höchst effektiver Therapiearten – Strahlen- und Chemotherapie – die Effektivität derart verbessert wird, dass eine der Modalitäten (aus dieser Sicht natürlich die Radiotherapie) in ihrer Intensität zurückgenommen werden kann, ohne dass die Behandlungsergebnisse schlechter werden sollten.

Aus Sicht der Radioonkologie ergibt sich der Sinn einer Kombination von Radio- und Chemotherapie natürlich primär dadurch, dass eine mögliche Resistenz von Hodgkinzellen gegen eine der Modalitäten zu überwinden ist. Das müsste aus dieser Sichtweise natürlich bedeuten, zunächst die volle Dosis der Strahlentherapie zu nutzen, um Resistenzen gegen die Chemotherapie zu überwinden oder vice versa.

Diese komplexen Fragestellungen können in den nächsten Jahren nur durch sorgfältig konzipierte klinische Studien gelöst werden.

Es gibt nur wenige klinische Studien, die der Frage der minimalen Strahlendosis zur Devitalisierung klinisch evidenter Hodgkinbefälle nachgehen.

In den HD1- und HD5-Studien der GHSG wurden Patientengruppen bestimmter Konstellationen randomisiert, z. B. nach Chemotherapie eine Dosis von 20 Gy oder 40 Gy auf »Non-bulk-Regionen« des EF zu erhalten (HD-1-Studie), während in der HD-5-Studie vergleichbar diese Bereiche mit 30 Gy bestrahlt wurden. Loeffler et al. berichten dazu, dass das rezidivfreie Überleben in allen Behandlungsgruppen gleich war. Somit sei die Folgerung zulässig, dass in fortgeschrittenen Stadien oder bei bestimmten Risikofaktoren nach effizienter Chemotherapie die Strahlendosis in »Non-bulk-Regionen« auf 20–30 Gy reduziert werden könne. Da Bulkregionen in HD 1 und HD 5 jeweils mit 40 Gy bestrahlt wurden, war die Frage nicht zu klären, ob auch in entsprechend ausgedehnt befallenen Regionen die Strahlendosis nach wirksamer Chemotherapie gesenkt werden darf.

Tipp

Die Gesamtreferenzdosis kann auf weniger als 40 Gy herabgesetzt werden, mit einer deutlichen Reduktion von Spättoxizitäten, insbesondere wohl der Häufigkeit von strahleninduzierten Mammakarzinomen.

Dies beruht auf der Basis der verfügbaren Literaturdaten (Bathia et al. 1996; Salloum et al. 1996). Von der Stanforder Arbeitsgruppe wird anhand der dort nur bestrahlten Patienten berichtet, dass die kardiale Toxizität und Mortalität streng dosisabhängig sind (Hancock et al. 1993 c).

Die Reduktion von Bestrahlungsvolumina ist eine wesentliche Möglichkeit, die Toxizität der Strahlenbehandlung bei kombinierter Modalität zu mindern. Für Patienten in niedrigen Stadien konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass mit einer Involved-field-Bestrahlung und Chemotherapie, im Vergleich zur Extended-field-Bestrahlung allein, äquivalente Therapieergebnisse erreicht werden können (Engert et al. 2003).

Tipp

Die Abfolge primär Chemo- und dann Strahlentherapie bei kombinierter Modalität ist vorteilhafter.

Die Daten der Endauswertung der HD 10 Studie der GHSG zeigen dass eine Dosis von 20 Gy im IF nach vorausgegangener Polychemotherapie für die Behandlung von Patienten in frühen günstigen Stadien ausreicht (Engert et al. 2010).

Dies kann man aus den Ergebnissen von EORTC-Studien folgern, da die hämatologische und pulmonale Toxizität nach primärer Strahlentherapie die Applikation einer volldosierten Chemotherapie in diesen Studien kompromittierte (Carde et al. 1988, 1993).

Darüber hinaus erlaubt der Rückgang der Tumorgröße nach Chemotherapie eine gewisse Adaptation der Bestrahlungsvolumina an die dann vorliegenden Größenverhältnisse der Residualtumoren, ohne falsche Kompromisse im Hinblick auf den Sicherheitssaum eingehen zu müssen, wie es bei sehr ausgedehnten primären Bestrahlungsvolumina unvermeidbar sein kann.

Toxizitäten

Bei konsequenter Anwendung aller therapeutischen Kenntnisse und Möglichkeiten kann derzeit der M. Hodgkin in fast allen Stadien langfristig kuriert werden. Das ist zweifellos nicht ohne die Risiken therapieassoziierter Früh- und Spättoxizitäten möglich (Mauch et al. 1995; Swerdlow et al. 1992; Tab. 30.4).

Beispielsweise erhöht die Applikation der höchst effektiven Substanzen Doxorubicin und Bleomycin bei kombinierter Modalität nachweislich die Risiken kardialer und pulmonaler Toxizitäten. Die doxorubicinassoziierte Kardiomyopathie nimmt zu, wenn der linke Ventrikel des Herzens in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen ist (Dunn 1994).

Tab. 30.4 Verschiedene Formen potenzieller Toxizitäten in der Therapie des Morbus Hodgkin

Form	Auslöser
Herz	Anthrazykline, Bestrahlung
Lunge	Bleomycin, Bestrahlung
Hämatopoese	Verschiedenste Zytostatika, Bestrahlung
Gonaden	Alkylantien, Procarbazin, Bestrahlung
Sekundärneoplasien	Verschiedenste Zytostatika, Bestrahlung

Erwachsene, die mit sechs Zyklen ABVD und Bestrahlung therapiert wurden, bekamen dann keine klinisch signifikanten Kardiomyopathien, wenn die kumulierte Doxorubicindosis nicht über 300 mg/m^2 gewählt wurde und möglichst geringe Herzvolumina mit nicht mehr als 30 Gy–40 Gy bestrahlt wurden (Carde et al. 1993; Santoro et al. 1987).

Bleomycin hat, bei kombinierter Modalität, laut einiger Autoren eine zusätzliche pulmonale Toxizität (Horning et al. 1994), andere Autoren haben nach bleomycinhaltigen Therapieschemata plus Strahlentherapie keine erhöhten Raten pulmonaler Toxizitäten festgestellt (Hirsch et al. 1996; Santoro et al. 1987).

Derzeit kann wegen fehlender Langzeitdaten die Frage, ob die Rate an myelodysplastischen Syndromen sowie anderen hämatologischen Neoplasien einschließlich solider Tumoren nach kombinierter Radiochemotherapie des M. Hodgkin höher ist als nach jeder der Modalitäten allein, nicht beantwortet werden. Es gibt Berichte zu erhöhten Raten an Zweitneoplasien nach kombinierter Modalität, aber auch hier kann keine der bisher veröffentlichten Arbeiten schlüssig belegen, dass wirklich nur die kombinierte Radiochemotherapie ursächlich verantwortlich ist (Biti et al. 1994; Franklin et al. 2006; Mauch et al. 1996; Tucker et al. 1988). Bei verbesserten Langzeitüberlebensraten steigen unvermeidlich die Risiken, ein zweites Malignom zu erleben.

Es wird sich künftig zwangsläufig die Frage stellen, ob man in der Therapie des M. Hodgkin eine möglicherweise theoretisch sehr geringe Steigerung der Rate an Sekundärmalignomen höher bewertet als hohe langfristige Heilungsraten.

Davon unberührt besteht natürlich die konsequente Verpflichtung, anhand der sorgfältigen Analyse der verfügbaren Daten die Kenntnisse um diese Phänomene erheblich zu verbessern und beim Design neuer Behandlungsstrategien sowohl diese wichtige Fragestellung als auch die Lebensqualität stets mit einzubeziehen.

30.1.11 Spezielle Therapie

Prognostisch günstige Stadien I–II

Die ersten Studien zur Behandlung der frühen Stadien des M. Hodgkin wurden um 1960 in Stanford von Rosenberg und Kaplan initiiert (Rosenberg u. Kaplan 1985). In Europa waren EORTC und GHSG die maßgeblichen Gruppen, die zu dieser Fragestellung relevante Studien durchgeführt haben. Hinzu kamen in den letzten Jahren umfangreiche Metaanalysen für die prognostisch günstigen Stadien I und II (Shore et al. 1990; Specht et al. 1998).

M. Hodgkin in den frühen Stadien umfasste in den analysierten 23 Studien

- Patienten in den Stadien CS (klinische Stadieneinteilung) und PS (pathologische Stadieneinteilung nach diagnostischer Laparotomie) I und II,
- einige Patienten im Stadium III,
- Patienten mit B-Symptomatik sowie
- sehr großen Mediastinaltumoren.

Es wurde der Einfluss einer durchgeführten Chemotherapie sowie der Größe der Bestrahlungsfelder (bzw. -volumina) analysiert. Die randomisierten Studien wurden in 2 Gruppen aufgeteilt:

- Vergleich zwischen »ausgedehnter« vs. »weniger ausgedehnter« Strahlentherapie (Andrieu et al. 1985; Haybittle et al. 1985; Hoogstraten et al. 1973; Hoppe et al. 1989; Hutchinson et al. 1984; Johnson et al. 1970; Nordentoft 1972; Sommers et al. 1989; Tubiana et al. 1968; Zittoun et al. 1985).
- Polychemotherapie plus Bestrahlung vs. alleinige Bestrahlung (Anderson et al. 1991; Bloomfield et al. 1982; Coltman et al. 1982; Diehl et al. 1987; Dutcher u. Wiernik 1985; Gehan et al. 1990; Gomez et al. 1984; Haybittle et al. 1985; Hoppe et al. 1989; Longo et al. 1991; Nissen u. Nordentoft 1982; Wiernik u. Lichtenfeld 1975).

»Ausgedehnte« Bestrahlung hieß in den 8 Studien supradiaphragmal über ein Mantelfeld und infradiaphragmal wurde das obere Abdomen »subtotal nodal« bestrahlt. Insgesamt resultierte in der Hälfte der Studien für Patienten mit »ausgedehnterer« Bestrahlung ein statistisch signifikant besseres rezidivfreies Überleben nach 10 Jahren 37,7 % vs. 27,7 %, aber in keiner der Studien war das Gesamtüberleben einer der beiden Behandlungsgruppen mit 77 % nach 10 Jahren statistisch signifikant besser. Eine etwas höhere Mortalität an Rezidiven der weniger ausgedehnt Bestrahlten wurde äquilibriert durch eine etwas höhere therapieassoziierte Mortalitätsrate der primär ausgedehnter bestrahlten Patienten.

Es wurden 13 Studien analysiert, in denen Patienten in frühen Stadien entweder eine kombinierte Radiochemotherapie oder eine alleinige Radiotherapie erhielten (Specht et al. 1998). Für die kombiniert behandelten Patientengruppen resultierte ein statistisch signifikant besseres rezidivfreies Überleben. Nach 10 Jahren betrug das Rezidivrisiko für die Patienten, die nur bestrahlt wurden, 32,7 %, aber nur 15,8 % für diejenigen, die Chemotherapie und Radiotherapie erhalten hatten. Stadienbezogen betrug das Rezidivrisiko 20,4 % für das Stadium IA (nur Radiotherapie) vs. 11 % (kombinierte Therapie) und 27,9 % vs. 14,9 % für das Stadium IIA. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebenszeiten lagen bei 76,5 % für die nur Bestrahlten vs. 79,4 % für die kombiniert therapierten Patienten.

Wegen der inhomogenen Daten der Metaanalyse ist einiges zu kritisieren, da die Zahlen einiger Zentren u. a. hinsichtlich Todesursachen, Follow-up und durchgeführter Radiotherapie variierten. Diese Zusammenstellung lieferte jedoch wichtige und hilfreiche Daten im Hinblick auf die Fragestellung, inwiefern Art und Ausmaß der Therapie in frühen Stadien des M. Hodgkin das rezidivfreie und das Gesamtüberleben beeinflussen. Die Ergebnisse zeigen, dass mit einer sehr intensiven Behandlung das rezidivfreie Überleben statistisch signifikant verbessert werden kann, ohne das Gesamtüberleben wesentlich zu steigern.

Die Frage der Dosiswirkung bei der Therapie des M. Hodgkin wird nur in wenigen wissenschaftlichen Studien intensiv untersucht (Schewe et al. 1988; Vijayakumar 1992; Vijayakumar u. Myrianthopoulos 1992; Vijayakumar et al. 1992) und es gibt bis jetzt nur eine prospektiv-randomisierte Studie zu dieser Thematik: die HD4-Studie der GHSG (Dühmke et al. 1996, 2001). Bei 376 laparotomierten Patienten wurde in den prognostisch günstigen Stadien IA–IIB die Frage gestellt, ob 30 Gy oder 40 Gy im Extended field zur Kontrolle der subklinischen Manifestation des M. Hodgkin ausreichend sei. Dazu wurden sämtliche Rezidive von einem Radiotherapiepanel analysiert. Interessanterweise resultierte ein 5-Jahre-rezidivfreies-Überleben im 30-Gy-EF-Arm, das statistisch signifikant besser war als im 40-Gy-EF-Arm (81 % vs. 70 %; $p = 0{,}026$). Auch das 5-Jahres-Gesamtüberleben war, ohne statistische Signifikanz, im 30-Gy-EF-Arm besser (98 % vs. 93 %, $p = 0{,}67$). Die Ergebnisse dieser Studie lassen folgende Aussage zu (Dühmke et al. 1996):

Tipp

Radiotherapie allein mit 30 Gy im Extended field reicht zur Kontrolle des subklinischen Befalls beim M. Hodgkin aus.

Die Vorstellung, bei Patienten in den klinischen Stadien IA und IIA durch eine alleinige Mantelfeldbestrahlung die Krankheit langfristig auf hohem Niveau zu heilen, wurde leider durch die Ergebnisse sowohl retrospektiver als auch prospektiver Studien nach Mantelfeldbestrahlung bei unselektionierten Patienten der Stadien CS I und CS II nicht bestätigt.

Im H-1-Protokoll der EORTC war Studienfrage das Behandlungsergebnis einer alleinigen Strahlenbehandlung gegen eine kombinierte Radiochemotherapie in den frühen Stadien. Alle Patienten im Stadium CS I und CS II erhielten entweder eine alleinige Mantelfeldbestrahlung oder die Kombination mit einer Vinblastin-Chemotherapie (Tubiana et al. 1989). Insgesamt waren die Rezidivraten sehr hoch, das rezidivfreie Überleben der Patienten nach Mantelfeldbestrahlung allein betrug nach 5 Jahren nur 38 %, das Gesamtüberleben nach 15 Jahren nur 58 %. Es wurden zwar weniger Rezidive bei den Patienten beobachtet, die mit Strahlen- und Chemotherapie behandelt wurden, trotzdem musste festgestellt werden, dass bei unselektionierten Patienten der Stadien CS I und CS II einerseits die Mantelfeldbestrahlung zur Langzeitheilung nicht ausreichte und andererseits Vinblastin als Monochemotherapie zusammen mit Strahlentherapie nicht sehr effektiv zur Behandlung des M. Hodgkin war (Tubiana et al. 1989). Ähnliche Ergebnisse wurden aus Toronto berichtet mit 10-Jahre-rezidivfreie-Überlebensraten von 58 % (Sutcliffe et al. 1985). Im Stadium CS I und II muss mit etwa 20 % okkultem abdominellem Befall und entsprechenden Rezidivraten gerechnet werden, wenn diese Patienten nicht prophylaktisch therapiert werden, sei es mit infradiaphragmaler Bestrahlung oder Chemotherapie.

Die EORTC versuchte, mit den Studien H7VF (»very favorable disease«) und H8VF prognostische Gruppen zu identifizieren, für die – auch ohne Staginglaparotomie – eine Mantelfeldbestrahlung allein ausreichen würde. Diese Gruppen bestanden aus Frauen unter 40 Jahren mit LP oder NS Histologie und einer BSG unter 50 mm/h. Es erreichten 95 % von 40 Behandelten im H7VF-Protokoll eine CR nach Mantelfeldbestrahlung, jedoch traten in 23 % der Fälle Rezidive auf, das 6-Jahre-rezidivfreie-Überleben betrug 73 %, das Gesamtüberleben 96 % (Noordijk et al. 1997; 2006).

Eine Überprüfung der Bedeutung der prophylaktischen abdominellen Bestrahlung in den frühen Stadien des M. Hodgkin wurde von der EORTC mit dem H-5-Protokoll durchgeführt. Es wurde die Mantelfeldbestrahlung allein mit Mantelfeldbestrahlung plus Bestrahlung der aortalen Lymphknoten und des Milzstiels verglichen (Carde et al. 1988; Tubiana et al. 1989). Eingeschlossen wurden Patienten mit LP- oder NS-Histologie, höchstens 40 Jahre alt, den Stadien PS I und II mit Mediastinaltumoren und einer BSG unter 70 mm/h. Zwischen beiden Behandlungsarmen wurden keine Unterschiede hinsichtlich des rezidivfreien oder Gesamtüberlebens gefunden.

Zur Identifizierung der optimalen chemotherapeutischen Substanzen bezüglich Wirksamkeit und Toxizitätsprofil sowie der Zahl der notwendigen Zyklen in der Kombination mit Strahlenbehandlung bei Therapie der frühen und prognostisch günstigen Stadien des M. Hodgkin wurden einige randomisierte Studien aufgelegt (Carde et al. 1997; Horning et al. 1997). Zielsetzung war, durch eine möglichst wenig intensive (toxische) Chemotherapie die klinisch okkulte Erkrankung außerhalb einer Involved-field-Bestrahlung oder einer regionalen (Mantelfeld-) Bestrahlung bleibend zu kontrollieren.

In der von Horning veröffentlichten Studie wurden 4–6 Zyklen Chemotherapie mit einer limitierten Bestrahlung (s. oben) kombiniert und gegen eine alleinige subtotale oder total nodale Bestrahlung geprüft (Horning et al. 1988, 1997). Dabei ergaben sich deutliche Unterschiede im progressionsfreien Überleben nach 9 Jahren zugunsten des kombinierten Vorgehens mit 98 % vs. 78 %. Das Gesamtüberleben war in beiden Armen identisch. Eine Studie der BNLI (Britisch National Lymphoma Investigation Group) wurde wegen unakzeptabler pulmonaler und hämatologischer Toxizitäten trotz Effizienz von Vinblastin, Bleomycin und Methotrexat (VBM) abgebrochen (Bates et al. 1994).

Das H7F-Protokoll der EORTC (1988 bis 1993) testete eine Kombination von Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin und Prednison (EBVP) plus Involved-Field-Bestrahlung (Abb. 30.6) gegen die Bestrahlung des Mantelfeldes, der aortalen Lymphknoten und des Milzstiels bei Patienten mit günstiger Prognose Stadien CS I und CS II (Noordijk et al. 2006). Nach zehn Jahren waren das ereignisfreie Überleben (88 % versus 78 %; $p=0{,}0113$) nach Radiochemotherapie signifikant besser. Das 10 Jahres-Gesamtüberleben war mit 92 % in beiden Armen sehr gut.

Die H8F-Studie der EORTC (1993–1999) randomisierte zwischen einer kombinbierten Therapie (3 Zyklen MOPP-ABV plus Involved-3field-Radiotherapie) und einer alleinigen subtotal nodalen Bestrahlung (Ferme et al. 2007). Das 5– und 10-Jahres-ereignisfreie-Überleben war signifikant besser mit der kombinierten Therapie (5-Jahres-EFS: 98 % vs.74 %, $p< 0.001$; 10-Jahres-EFS: 97 % vs. 92 %, $p=0.001$).

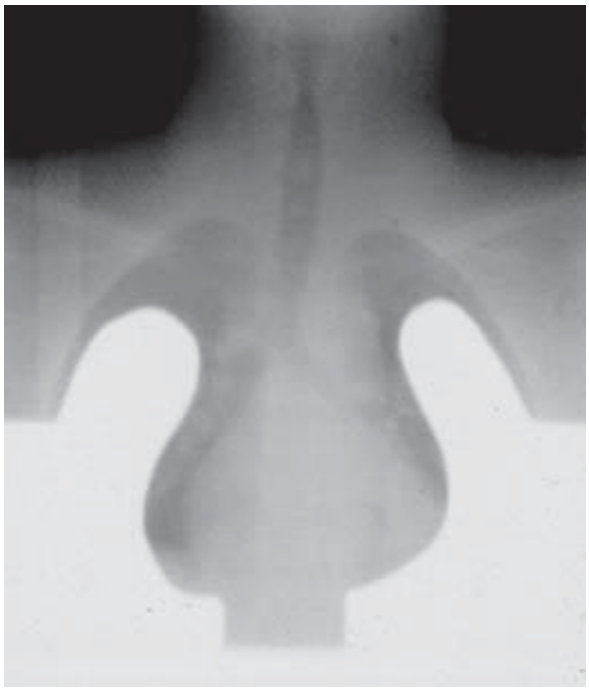


Abb. 30.6 Involved field bei supradiaphragmalem Befall, individuell kollimiert

Im HD7-Protokoll (1994–1998) der GHSG wurde erstmals eine primär kombinierte Radiochemotherapie bei Patienten ohne Risikofaktoren in frühen Stadien eingesetzt (CS IA–CS IIB ohne die für die GHSG gültigen Risikofaktoren: großer Mediastinaltumor, massiver Milzbefall, lokalisierter extranodaler Befall, BSG mindestens 50 mm/h in A; mindestens 30 mm/h in B; mehr als drei befallene Lymphknotenareale). Es wurden 650 Patienten in diese Studie eingebracht. Randomisiert wurden 30-Gy-EF- plus 10-Gy-IF-Radiotherapie (Arm A) gegen 2 Zyklen ABVD plus Radiotherapie wie in Arm A (Arm B) (Engert et al. 2007). Die Endauswertung dieser Studie, die 2007 publiziert wurde, ergab nach einer medianen Beobachtungszeit von 87 Monaten keinen Unterschied zwischen den Therapiearmen hinsichtlich der CR-Rate (Arm A, 92 %; Arm B, 94 %) und des Gesamtüberlebens nach 7 Jahren (Arm A, 92 %; Arm B, 94 %; p = 0,43). Die Kaplan-Meier-Abschätzung des FFTF (freedom from treatment failure) zeigte mit 67 % in Arm A und 88 % in Arm B einen statistisch signifikanten Vorteil für den kombinierten Behandlungsarm, zurückzuführen auf die äußerst geringe Rate an Rezidiven im Arm B. Somit ist die kombinierte Therapie bestehend aus zwei Zyklen ABVD (oder einer ähnlichen Chemotherapie) vor einer EF-Radiotherapie mit 30 Gy effektiver als eine alleinige EF-Radiotherapie (Engert et al. 2007).

Tipp

Zwei Zyklen ABVD (oder einer ähnlichen Chemotherapie) in frühen und prognostisch günstigen Stadien des M. Hodgkin vor einer EF-Radiotherapie mit 30 Gy können die Behandlungsergebnisse deutlich verbessern.

Die in der Folge durchgeführte HD10-Studie überprüfte für die gleichen Patientengruppen wie in HD7 (Stadium CS IA bis CS IIB ohne definierte Risikofaktoren: großer Mediastinaltumor, lokalisierter extranodaler Befall, BSG über 50 mm/h in A; über 30 mm/h in B, 3 oder mehr befallene Lymphknotenareale) auf der Basis einer Involved field-Bestrahlung mit 20 Gy oder 30 Gy die Frage der notwendigen Zahl der Chemotherapiezyklen:

- Arm A: 2 ABVD plus 30-Gy-IF-Radiotherapie;
- Arm B: 2 ABVD plus 20-Gy-IF-Radiotherapie;
- Arm C: 4 ABVD plus 30-Gy-IF-Radiotherapie und
- Arm D: 4 ABVD plus 20-Gy-IF-Radiotherapie.

1370 Patienten wurden rekrutiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im FFTF (p = 0.39) und Gesamtüberleben (p = 0.61) nach 5 Jahren zwischen den Chemotherapie-Armen (2 versus 4 ABVD) und ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen 20 Gy und 30 Gy Involved-field-Radiotherapie (FFTF: p = 0.997; OS: p = 0.61) (Engert et al. 2010). Somit wurde ein neuer Standard in der Behandlung von Patienten in frühen günstigen Stadien definiert. Die aktuelle Standardtherapie besteht aus 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-RT mit lediglich 20 Gy.

Erst Langzeitbeobachtungen werden klären können ob z. B. in der Rezidivsituation die Salvagetherapie durch die vorangegangene Chemotherapie plus Radiotherapie kompromittiert wird oder ob Patienten mit Rezidiv nach kombinierter Therapie eher von einer Hochdosischemotherapie mit Stammzellersatz profitieren als diejenigen, die nach alleiniger Chemotherapie rezidivieren.

Das Stanford-V-Protokoll wurde als relativ kurzes, innerhalb von 12 Wochen durchzuführendes dosisintensives Chemotherapie-Regime zur Behandlung von Patienten mit M. Hodgkin in den Stadien CS I und CS II und schlechter Prognose eingesetzt (Barlett et al 1995). Eine Modifikation dieses Protokolls kommt derzeit bei Patienten in den Stadien CS IA bis IIA mit günstiger Prognose zur Anwendung. Dabei werden initial befallene Lymphknotenareale bestrahlt, die mittels Bildgebung als Strukturen über 1,5 cm identifiziert werden.

Gegenwärtig sind zur alleinigen Chemotherapie vs. alleinige Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie in den prognostisch günstigen frühen Stadien I und II nur wenige Daten verfügbar (Herbst et al. 2010).

Eine Studie des NCI (American National Cancer Institute) ergab nach 10 Jahren keine Unterschiede im ereignisfreien Überleben oder im Gesamtüberleben für die Stadien IB, IIA und IIB ohne großen Mediastinaltumor (Longo et al. 1991).

In einer in Italien durchgeführten Studie (Biti et al. 1992) war das progressionsfreie Überleben für Patienten der Stadien PS IA-IIA nach 8 Jahren mit 76 % vs. 64 % nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p > 0{,}05$), das Gesamtüberleben der nur bestrahlten Patienten war mit 93 % aber statistisch signifikant besser als nach alleiniger Chemotherapie mit MOPP ($p < 0{,}001$).

Gruppen aus südamerikanischen Staaten (GATLA/GLATHEM; Grupo Argentino de Tratamento de la Leucemia Aguda) initiierten 1977 eine randomisierte Studie für Patienten in den Stadien CS I und CS II (Pavlovsky et al. 1988). Das 7-Jahres-krankheitsfreie-Überleben im kombinierten Radiochemotherapiearm betrug 71 % gegen 62 % nach alleiniger Chemotherapie ($p = 0{,}01$), das Gesamtüberleben war mit 89 % im kombinierten Arm und 81 % im Chemotherapiearm statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0{,}3$).

Die Folgestudie der GATLA für Patienten mit guter Prognose des M. Hodgkin testete 3 Zyklen CVPP gegen 6 Zyklen CVPP (Pavlovsky et al. 1997). Das 5-Jahres-ereignisfreie-Überleben lag bei 80 % vs. 84 % ($p = 0{,}83$) und das Gesamtüberleben bei 91 % vs. 92 % ($p = 0{,}64$).

Eine Studie des National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group und der Eastern Cooperative Oncology Group, in der 399 Patienten in frühen günstigen und ungünstigen Stadien I und IIA eingebracht wurden, randomisierte zwischen einer alleinigen Chemotherapie mit 4–6 Zyklen ABVD versus einer subtotal nodalen Bestrahlung (frühe günstige) bzw. einer kombinierten Therapie (frühe ungünstige Stadien) (Meyer et al. 2005). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 4,2 Jahren ergab sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen, jedoch war das progressionsfreie Überleben günstiger für die Patienten, die eine Radiotherapie erhalten hatten (Macdonald et al. 2007; Meyer et al. 2005).

Die EORTC prüfte in der dreiarmigen H9F-Studie für Patienten in prognostisch günstigen Stadien CS I-II, ob eine IF-Radiotherapie in dieser Gruppe nach einer Chemotherapie mit sechs Zyklen EBVP II notwendig ist und überprüft ferner potenzielle Unterschiede in der applizierten Gesamtreferenzdosis. Patienten, die eine komplette Remission nach der Chemotherapie erreichten, wurden randomisiert in:

- A: 36 Gy IF-Radiotherapie,
- B: 20 Gy IF-Radiotherapie;,
- C: keine konsolidierende Radiotherapie.

Zwischenzeitlich wurde von der EORTC berichtet, dass der Therapiearm ohne konsolidierende Radiotherapie aufgrund gehäufter Ereignisse frühzeitig geschlossen wurde. Eine Endauswertung dieser Studie liegt noch nicht vor.

In den letzten Jahren entwickelten sich mehrere effektive Optionen zur erfolgreichen Behandlung eines M. Hodgkin in frühen und prognostisch günstigen Stadien:

- die alleinige Strahlenbehandlung für ausgewählte Patienten mit negativer Staginglaparotomie,
- die supra- und infradiaphragmale Bestrahlung ohne Staginglaparotomie sowie
- das kombinierte Vorgehen aus Radio- und Chemotherapie.

Mehrere Studien prüften und prüfen die Frage der Ausdehnung der Bestrahlungsvolumina (EF vs. IF) und die Höhe der notwendigen Strahlendosis, andere Studien stellten die Frage nach den wirksamen Substanzen und der notwendigen Zahl der Chemotherapiezyklen.

Tipp

Die HD10- Studie der GHSG definiert einen neuen Behandlungsstandard in den frühen günstigen Stadien. Standardtherapie der GHSG sind nun 2 Zyklen ABVD plus 20 Gy Involved field-Bestrahlung.

In aktuellen Studien wird versucht, die Toxizität durch gezieltes Weglassen putativ weniger wirksamer Medikamente, wie Bleomycin, weiter zu optimieren. Eine wesentliche Innovation könnte die Positronenemissionstomographie (PET) darstellen, die eine Stratifizierung in Patienten mit gutem oder schlechtem Ansprechen und dementsprechender Modifikation der Therapie erlauben könnte. In der aktuellen HD16-Studie der GHSG wird diese Fragestellung aufgegriffen. Patienten in frühen Stadien werden randomisiert in einen experimentellen Arm und einen Standardarm. Im experimentellen Arm wird nach PET stratifiziert, sodass PET-positive Patienten regulär nachbestrahlt werden und bei PET-negativen Patienten auf die Radiatio verzichtet wird. Die HD16-Studie prüft also randomisiert den Stellenwert von PET als prognostischer Marker und die Möglichkeit, bei den putativ guten Risikopatienten, die nach 2-mal ABVD PET-negativ sind, die anschließende Radiatio wegzulassen. Eine sehr ähnliche Strategie wird derzeit von der EORTC in der H10F-Studie untersucht. Hier ist allerdings die Standardtherapie mit 3-mal ABVD intensiver als in den GHSG-Studien. PET-negative Patienten werden zwischen diesem Standard und insgesamt 4 Zyklen ABVD ohne nachfolgende Bestrahlung randomisiert. Aufgrund vermehrter Ereignisse im

Therapiearm mit alleiniger Chemotherapie wurde, dieser Therapiearm vorzeitig geschlossen (Raemakers 2010).

Künftige Studien müssen zur Bewertung der Qualität der Therapie in den frühen und prognostisch günstigen Stadien des M. Hodgkin Ergebnisse präsentieren, die sich zwar mit der Frage des ereignisfreien Intervalls bis zum ersten Rezidiv, aber auch mit der nach der akuten Morbidität, der Lebensqualität, Spättoxizität und letztlich der Ökonomie befassen.

Der Patient wird künftig selbst mitentscheiden können und müssen, welche Strategie er für sich bevorzugt:

- ein möglichst langes erstes ereignisfreies Überleben – was nicht unbedingt mit einer optimierten Langzeitprognose einhergehen muss – oder
- eine höhere Toxizität mit weniger Rezidiven oder
- weniger Toxizität, aber eine höhere Rezidivrate bei fast gleichbleibender Langzeitprognose.

Der Patient muss durch sehr subtile Aufklärung stärker in diese Entscheidungsprozesse einbezogen werden.

Prognostisch ungünstige Stadien I–II

In den letzten Jahrzehnten wurden prognostische Faktoren analysiert und identifiziert (Engert et al. 2003, Specht u. Hasenclever 1999; Tubiana et al. 1989), von denen einige allgemein akzeptiert wurden:

- ausgedehnter Mediastinalbefall bzw. »bulky disease« (Anderson et al. 1991; Hoppe et al. 1982; Mauch et al. 1978) sowie
- die Zahl der befallenen Lymphknotenregionen (Barton et al. 1995; Lee et al. 1987; Mendenhall et al. 1994; Tubiana et al. 1984),
- B-Symptomatik (Anderson et al. 1991; Hagemeister et al. 1982; Lagarde et al. 1988),
- fortgeschrittenes Alter (Bjorkholm et al. 1977; Peters 1950) und
- eine beschleunigte BSG (Henry-Amar et al. 1991; Vaughan-Hudson et al. 1987).

Tipp

Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren (bzw. Risikofaktoren) müssen insgesamt aggressiver therapiert werden.

Die Langzeitprognose dieser Patienten ist aber nicht schlecht, sodass auch hier der Langzeittoxizität besondere Beachtung geschenkt werden muss.

Die H2-Studie (Stanford) verglich total-lymphatische Bestrahlung (TLI) allein mit TLI plus MOPP-Chemotherapie bei Patienten im Stadium I–II mit B-Symptomatik (Crnkovich et al. 1987). Es konnte kein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens für die kombiniert behandelten Patienten gezeigt werden.

In der SWOG-Studie 781 (1972–1978; Extended-field-Bestrahlung allein vs. MOPP plus Involved-field-Bestrahlung) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil im rezidivfreien Überleben nachgewiesen (20 % vs. 82 %, p = 0,02). Das Gesamtüberleben war mit 65 % vs. 77 % statisch nicht signifikant unterschiedlich (p = NS). Der große Unterschied im rezidivfreien Überleben ist auf die mangelnde Qualität der Strahlentherapie zurückzuführen.

Für Patienten mit massivem mediastinalen Befall wurde anhand zahlreicher retrospektiver Studien belegt, dass eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Intervalls (bzw. ereignisfreien Überlebens) nach kombinierter Radiochemotherapie zu erreichen ist (Anderson et al. 1991; Hoppe et al. 1982; Prosnitz et al. 1980; Schomberg et al. 1984; Willet et al. 1988), ohne dass das Gesamtüberleben statistisch verbessert werden konnte.

Eine erste Studie aus Mailand, zwischen 1974 und 1982 durchgeführt, untersuchte MOPP vs. ABVD jeweils plus Bestrahlung im Split-course-Setting zweiarmig prospektiv randomisiert (3 MOPP plus STLI/TLI plus 3 MOPP vs. 3 ABVD plus STLI/TLI plus 3 ABVD). Für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein wesentlicher Unterschied (66 % vs. 72 %; Santoro et al. 1983).

Die H6U(»unfavorable disease«)-Studie der EORTC (1982–1988) zeigte für Patienten, die randomisiert entweder mit MOPP oder ABVD (jeweils 3 Zyklen vor und nach Mantelfeldbestrahlung) in Split-course-Technik behandelt wurden, ein besseres 10-Jahre-ereignisfreies-Überleben nach ABVD als nach MOPP bei gleichem Gesamtüberleben (Carde et al. 1993; Cosset et al. 1996).

In der EORTC-H7U-Studie wurde versucht, eine weniger intensive Chemotherapie-Kombination mit EBVP II gegen die Kombination MOPP/ABV (jeweils sechs Zyklen in Kombination mit »Involved-field«-Bestrahlung) zu testen (Noordijk 2006), die Rezidivrate war jedoch so hoch, dass die Studie abgebrochen wurde. Die 10-Jahres-Überlebenszeiten (79 % versus 87 %; p = 0,0175) und das ereignisfreie Überleben (68 % versus 88 %; < 0,001) waren beide schlechter für den EBVP II-Arm (Noordijk et al. 2006).

Von EORTC und GHSG wurden alternative Kombinationen zu ABVD gestestet:

- H9U-Studie der EORTC: randomisiert dreiarmig
  - im Arm A: 6-mal ABVD,
  - im Arm B: 4-mal ABVD und
  - im Arm C: 4-mal BEACOPP jeweils mit IF-Radiotherapie (30 Gy).
- Die HD11-Studie der GHSG: randomisierte vierarmig
  - in den Armen A und B jeweils 4-mal ABVD mit IF-Radiotherapie von 20 Gy oder 30 Gy,
  - in den Armen C und D jeweils 4-mal BEACOPP mit IF-Radiotherapie von 20 Gy oder 30 Gy.

Die sehr wichtige Fragestellung des Strahlentherapie-Volumens bei kombinierter Radiochemotherapie in den prognostisch ungünstigen frühen Stadien wurde von einigen prospektiv-randomisierten Studien bearbeitet.

In einer französischen Studie (Zittoun et al. 1985) wurden 218 Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren der Stadien I und II randomisiert in einem Arm in Split-course-Technik mit 3-mal MOPP plus 40 Gy Involved-field-Radiotherapie und weiteren 3 Zyklen MOPP im Anschluss an die Strahlentherapie behandelt. Im zweiten Arm wurde bei identischer MOPP-Chemotherapie (3 Zyklen vor und nach Radiotherapie) das extended field mit 40 Gy bestrahlt. Das krankheitsfreie 6-Jahres-Überleben war mit 87 % und 93 % statistisch nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,15).

In einer von Hoppe referierten Mailänder Studie wurde zweiarmig randomisiert (4-mal ABVD in jedem Arm) die Radiotherapie als subtotal nodale Bestrahlung (STNI, 36 Gy/30 Gy) gegen eine Involved-field (IF)-Bestrahlung mit 36 Gy getestet (Hoppe et al. 1999; Santoro 1997). Das progressfreie 5-Jahres-Überleben lag für den Arm mit STNI bei 96 %, für IF bei 93 %, das Gesamtüberleben lag bei 100 % und 96 %; es bestanden keine signifikanten Unterschiede bei 133 behandelten Patienten.

In der HD 8-Studie der GHSG wurden Patienten in den Stadien CS IA–CS IIB mit Risikofaktoren, randomisiert in einem Arm mit 2 Zyklen COPP/ABVD plus EF-RT (30 Gy; 40 Gy bulk), therapiert. Im anderen Arm wurde bei identischer Chemotherapie von 2 Zyklen COPP/ABVD die Strahlentherapie auf das »involved field« mit 30 Gy reduziert. Das ereignisfreie Überleben (FFTF) für 1064 auswertbare Patienten betrug nach einer medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten für den EF-Arm 85,8 % versus 84,2 % für den IF-Arm. Das Gesamtüberleben war mit 91 % in beiden Armen identisch. Die WHO-Toxizitäten 3–4 waren im EF-Arm deutlich höher (Eich et al. 2005; Engert et al. 2003).

In dem Versuch, für diese Patientengruppe die Tumorkontrolle weiter zu optimieren, wurde in der GHSG HD11-Studie der Standard bestehend aus 4 Zyklen ABVD mit 4 Zyklen BEACOPP in Basisdosierung verglichen, ohne dass es bei den mit BEACOPP behandelten Patienten zu einem besseren Therapieergebnis kam (Eich et al. 2010). Darauf wurde in der Folgestudie (HD14) die Therapie modifiziert, indem 2 Zyklen BEACOPPeskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD und zusätzlicher Bestrahlung mit 4 Zyklen ABVD und identischer Bestrahlung verglichen wurden. Hier zeigte die geplante Zwischenauswertung nach 3 Jahren ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben der Kombinationstherapie aus BEACOPP und ABVD: In dieser Gruppe lag das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren bei 97 % verglichen mit 91 % der Patienten, die 4 Zyklen ABVD und nachfolgende Bestrahlung erhalten hatten. Obwohl die neue Kombination mit etwas mehr Nebenwirkungen verbunden ist, betrachten wir aufgrund der höheren Effektivität 2 Zyklen BEACOPPeskaliert plus 2 Zyklen ABVD plus 30 Gy IF-RT als neuen Standard für diese Patienten. In der aktuell rekrutierenden GHSG-Studie für Patienten in mittleren Stadien (HD17) wird ebenfalls der Stellenwert der PET nach vorausgegangener Chemotherapie zur Prädiktion von hoch- oder niedrig-Risiko-Patienten untersucht. Nach 2 Zyklen BEACOPPeskaliert und 2 Zyklen ABVD werden die PET-negativen Patienten zwischen einer zusätzlichen Bestrahlung mit 30 Gy IF-Radiotherapie und keiner weiteren Behandlung randomisiert. Bei PET-positiven Patienten wird die Strahlentherapie in Involved-node-Technik (Eich et al. 2008) verglichen mit der etablierten Involved-Field-Radiatio.

Das Problem alleinige Chemotherapie vs. kombinierte Radiochemotherapie für prognostisch ungünstige frühe Stadien des M. Hodgkin wurde nur von der GAT-LA in Südamerika getestet (Pavlovsky et al. 1988). Hierbei wurden 104 Patienten in 2 Arme randomisiert:

- Arm A: 6-mal CVPP-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Vinblastin, Procarbacin, Prednison);
- Arm B: Split-course-Technik mit 3-mal CVP plus 30 Gy IF plus 3-mal CVPP.

Rezidivfrei überlebten nach 7 Jahren 75 % im kombinierten Arm statistisch signifikant besser ($p < 0,001$) als im reinen Chemotherapiearm mit 34 %, das Gesamtüberleben war im kombinierten Arm – ohne statistische Signifikanz – mit 84 % ebenfalls besser als nach alleiniger Chemotherapie.

Die kombinierte Radiochemotherapie kann in diesen Stadien mit definierten ungünstigen Prognosefaktoren die lokalen Kontrollraten erheblich verbessern und die klinisch okkulten Krankheitsherde bleibend vernichten.

Die optimale Kombination einer in Volumen und Dosis reduzierten Radio- sowie zeitverkürzten, ausreichend intensiven Chemotherapie zu erarbeiten ist die entscheidende Fragestellung künftiger Studien.

Die schon jetzt erreichbaren langfristigen Heilungsergebnisse erfordern eine weitaus höhere Beachtung der Langzeittoxizität.

Fortgeschrittene Stadien III und IV

Wie die frühen Arbeiten von Hoppe und Levitt für die Stadien IA–IIIA berichten und unter Berücksichtigung der damals möglichen invasiven und nichtinvasiven Stagingmethoden hatte eine Kombinationstherapie aus Radio- und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Strah-

lenbehandlung zu jener Zeit keinen Vorteil (Hoppe 1983; Levitt u. Lee 1983).

In anderen Arbeiten werden für das rezidivfreie Überleben im Stadium IIIA nach Strahlentherapie von Horning und Rosenberg Überlebensraten zwischen 60 % und 80 % angegeben (Horning et al. 1984; Rosenberg u. Kaplan 1985). Die Überlebensraten nach Salvagechemotherapie mit 80 % bis 90 %, die totalnodale oder subtotalnodale Bestrahlung waren aber auch mit einer nicht unerheblichen Akut- und Spättoxizität behaftet (Hancock et al. 1991, 1993 a, b, c; Kaplan 1980).

Wenn Patienten in den 60er-Jahren in fortgeschrittenen Stadien mit nur einer Substanz chemotherapiert wurden, hatten sie eine mediane Überlebenszeit von nur einem Jahr. Nach 5 Jahren betrug das Gesamtüberleben knapp 5 %.

Im NCI (National Cancer Institute, USA) wurde 1964 die Kombinationschemotherapie nach dem MOPP-Schema (DeVita et al. 1980) praktiziert. Diese ließ die Überlebensraten auf etwa 50 % in den Stadien III und IV nach 5 Jahren ansteigen. Die Rate der kompletten Remissionen lag um 80 %, aber diese Patienten erlitten in mehr als einem Drittel Rezidive, von denen über 90 % in vorher erkrankten Lymphknotenarealen auftraten und häufig auch im primär ausgedehnt befallenen Mediastinum lokalisiert waren. Daraus zog man den Schluss, dass neben einer intensiven Chemotherapie auch die Radiotherapie in die Behandlungsstrategien der fortgeschrittenen Stadien zu integrieren sei.

Der Einsatz von Wachstumsfaktoren wie G-CSF ermöglicht die Anwendung von erheblich dosisintensiveren Chemotherapiekombinationen und reduziert die Rate der Abweichungen von den in den Therapieschemata vorgeschriebenen Dosismengen.

Die Definition der fortgeschrittenen Stadien unterlag in den letzten 30 Jahren einer stetigen Wandlung: Heute zählen aufgrund der Definition der Risikofaktoren und publizierter Therapieergebnisse auch Patienten mit Bulky disease im Stadium II und das Stadium IIB zu den fortgeschrittenen Stadien und müssen entsprechend aggressiv behandelt werden.

Es wurde häufig versucht, die damalige Standardchemotherapie MOPP zu verbessern, einzelne Substanzen zu ersetzen oder deren Reihenfolge und Dosierung zu verändern (Longo et al. 1982). Keine der »hybriden« Kombinationen erwies sich jedoch als effektiver als das originäre MOPP-Schema.

Für MOPP-Versager entwickelte Bonadonna 1973 das ABVD-Schema (Bonadonna et al. 1975). ABVD wurde initial als Primärtherapie an Patienten in den Stadien IIB, III und IV oder im Rezidiv nach Strahlentherapie in einer prospektiv-randomisierten Studie mit MOPP verglichen (Bonadonna et al. 1975). Es ergaben sich komplette Remissionen von 80 % für ABVD und 71 % für MOPP, ein 4-Jahre-progressionsfreies-Überleben von 65 % (ABVD) vs. 53 % (MOPP) und ein Gesamtüberleben von 90 % für den ABVD-Arm gegenüber 88 % im MOPP-Arm. Man schloss, dass ABVD zumindest in der Remissionsinduktion dem MOPP äquivalent sei.

Es wurde damals von Goldie und Coldman das Modell einer Zytostatikaresistenz entwickelt, das theoretisch die Verwendung zweier alternierender, nicht kreuzresistenter Zytostatikaregime gegenüber einem einzelnen Schema als überlegen bewertete (Goldie u. Coldmann 1979). Durch Studien konnten in den 80er-Jahren diese theoretischen Überlegungen klinisch nicht belegt werden (Longo 1990; Straus et al. 1980).

Mit ABVD wurde nachgewiesen, dass alkylierende Substanzen nicht unbedingt Bestandteil einer kurativen Chemotherapie des M. Hodgkin sein müssen.

Hingegen war auch die Lungentoxizität des Bleomycins von klinischer Bedeutung, die nach mediastinaler Bestrahlung – insbesondere auch bei Kindern – vermehrt auftrat (Horning et al. 1994; Lipshultz et al. 1991; Mefferd et al. 1989).

Als wirksame Monosubstanz hatte sich inzwischen das Etoposid erwiesen mit Ansprechraten zwischen 20 % und 60 % bei refraktären Hodgkin-Patienten (Schmoll 1982). Eine Reihe von Arbeitsgruppen setzte daraufhin etoposidhaltige Kombinationen klinisch ein (Brizel et al. 1994), die Therapieergebnisse waren mit dem in Boston (USA) und in England eingesetzten EVA-Schema (Etoposid, Vinblastin, Adriamycin) plus Radiotherapie jedoch nicht besser als mit MOPP. Der Einsatz alkylierender Substanzen, z. B. im BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, Prednison)- oder im OEPA-Schema (Vincristin, Etoposid, Prednison, Adriamycin), verbesserte die Therapieergebnisse deutlich.

Die GHSG entwickelte ein mathematisches Modell, durch rationale Intensivierung der Dosis der Chemotherapie das ereignisfreie Überleben um 10 %–20 % zu verbessern. Daraus resultierte das BEACOPP-Schema (Diehl et al. 1997; Hasenclever et al. 1996). In der dreiarmigen HD9-Studie der GHSG (Diehl et al. 1998b) wurden die Kombinationen COPP/ABVD, BEACOPP in der Basisdosierung und BEACOPP mit eskalierter Dosis von Etoposid und Cyclophosphamid miteinander verglichen. Die Strahlentherapie wurde auf initiale Bulkmanifestationen oder Resttumoren nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt. Zwei Drittel der Patienten erhielten in dieser Studie eine konsolidierende Strahlenbehandlung. Nach der ersten Zwischenanalyse wurde der Arm mit COPP/ABVD wegen deutlicher Unterlegenheit gegenüber den BEACOPP-Armen abgebrochen. In der Endauswer-

tung von 1195 auswertbaren Patienten ergaben sich nach 5 Jahren bessere Ergebnisse hinsichtlich des FFTF im eskalierten BEACOPP-Arm mit 87 % versus 76 % für Standard-BEACOPP (p=0,04). Auch das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug 91 % für BEACOPP eskaliert, 88 % für BEACOPP-Basis und nur 83 % für COPP/ABVD (Diehl et al. 2003). Damit wurde BEACOPP eskaliert als neuer Standard in der GHSG etabliert (Engert et al. 2010).

Cave

Die Bedeutung der Strahlenbehandlung in fortgeschrittenen Stadien des M. Hodgkin ist weiterhin Gegenstand kontroverser Debatten.

Beiträge finden sich bei Fabian et al. 1994; Hoppe 1996; Loeffler et al. 1998; Mauch 1998 und Prosnitz et al. 1996. Die Vorstellung, dass die Strahlenbehandlung zum positiven Behandlungserfolg beiträgt, manifestiert sich dadurch, dass sie in fast allen Phase-III-Studien fester Teil des Therapiekonzeptes ist. Das kann unter folgenden klinischen Zielstellungen gesehen werden:

- adjuvant nach Chemotherapie und kompletter Remission,
- als Standard einer kombinierten Radio- und Chemotherapie bei eventuell reduzierter oder verkürzter Chemotherapie und
- Radiotherapie als nicht kreuzresistente Therapiemöglichkeit für Patienten mit partieller oder nicht sicher beurteilbarer Remission nach Chemotherapie.

Dies wird dadurch belegt, dass etwa 30 % der Patienten, die nach primärer Chemotherapie nodal rezidivierten, mit einer Strahlenbehandlung noch in langdauernde Remissionen gebracht werden konnten (Pezner et al. 1994; Wirth et al. 1997).

Einige Protokolle haben die Frage nach der Strahlenbehandlung in fortgeschrittenen Stadien als konsolidierende Maßnahme nach primärer Chemotherapie gestellt, z. B. wurden in einer Studie der SWOG (Fabian et al. 1994) 322 von 530 Patienten (61 %) nach MOP-BAP-Chemotherapie in kompletter Remission, randomisiert in Bestrahlung im Involved field oder nicht weiter therapiert. Für die Gesamtkohorte der Patienten, die unter der Vorgabe einer »Intent-to-treat-Analyse« ausgewertet wurden, ergaben sich keine Vorteile hinsichtlich der Dauer der Remissionen (68 % ohne vs. 79 % mit Radiotherapie) oder des Gesamtüberlebens (86 % ohne vs. 79 % mit Radiotherapie). Eine Subanalyse der tatsächlich bestrahlten Patienten (104 von 135 Patienten) zeigte aber, dass die Dauer der Remissionen bei diesen signifikant länger war als bei den nichtbestrahlten (85 % vs 67 % krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, p=0,002). Festgestellt wurde auch der Zusammenhang zwischen der Qualität der Strahlenbehandlung und der Rezidivrate: Es traten nur 7 Rezidive bei protokollgemäß bestrahlten Patienten auf. Patienten mit nodulärer Sklerose profitierten in dieser Studie ebenfalls von der kombinierten Radiochemotherapie (krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren 82 % vs. 60 %, p=0,002).

Von insgesamt 288 Patienten einer von der GHSG durchgeführten Studie für Patienten in fortgeschrittenen Stadien waren nach 6-mal COPP/ABVD 59 % in einer kompletten Remission (Diehl et al. 1995). Von diesen Patienten erhielten 58% (34 % aller Rekrutierten) randomisiert entweder 20 Gy konsolidierende IF-Radiotherapie oder 2 zusätzliche Zyklen Chemotherapie mit COPP/ABVD. Nach 7 Jahren resultierte weder hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (76 % nur Chemotherapie vs. 79 % mit Radiotherapie) noch des Gesamtüberlebens (92 % nur Chemotherapie vs. 96 % mit Radiotherapie) ein statistisch signifikant unterschiedliches Therapieergebnis. In beiden Armen traten mehrheitlich nodale Rezidive auf, die Rezidivrate war bei den Patienten am höchsten, die eine Konsolidierung nach den ersten 6 Zyklen Chemotherapie verweigerten.

Zur Evaluation der Frage einer konsolidierenden Strahlentherapie nach kombinierter Chemotherapie haben die meisten randomisierten Studien statistisch nicht die Grundvoraussetzungen einer ausreichenden »power«. Deshalb wurde von Loeffler et al. eine Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 1740 Patienten der International Hodgkin Data Base durchgeführt, in der 2 Arten von Studien miteinander verglichen wurden:

- primäre Chemotherapie plus konsolidierende Strahlentherapie und
- primäre Chemotherapie gefolgt von Chemo- oder Radiotherapie als konsolidierende Maßnahme (Loeffler et al. 1998).

Für 918 Patienten der ersten Behandlungsstrategie aus 7 Protokollen reduzierte sich das Rezidivrisiko nach durchgeführter Strahlentherapie um insgesamt etwa 40 %. Der Benefit einer Strahlenbehandlung wurde deutlicher bei Patienten der Stadien I–III, bei Mediastinalbefall und bei den histologischen Formen noduläre Sklerose und lymphozytenreichem M. Hodgkin. Patienten im Stadium IV profitierten nach dieser Analyse nicht von einer zusätzlichen Radiotherapie. Ein Überlebensvorteil wurde für die gesamte Patientengruppe nicht evident.

Die 837 Patienten aus 7 Studien, die entweder Chemo- oder Radiotherapie zur Konsolidierung erhalten hatten, hatten weder als Gesamtpopulation noch in der Subgruppenanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben (Loeffler et al. 1998). Das Gesamtüberleben aller Patienten war nach alleiniger Chemotherapie besser (p=0,045). Eine Analyse der Todesursachen (nur in 52 % der Fälle verfügbar) ergab, dass in der kombiniert therapierten Patientengruppe mehr Pa-

tienten an nicht-Hodgkin-assoziierten Erkrankungen als am M. Hodgkin selbst gestorben waren.

Die Metaanalyse (Loeffler et al. 1998) muss mit aller Vorsicht betrachtet werden, da alle zur Analyse herangezogenen Studien 20 Jahre und älter waren. Alle Kombinations-Chemotherapien basierten auf den heute überholten MOPP- oder MOPP-ähnlichen Konzepten. Die umfangreichen strahlenbiologischen und medizinphysikalischen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zur Durchführung und Qualität der Strahlenbehandlung sind ebenso unberücksichtigt. In den in der Metaanalyse zitierten Studien waren Radiotherapie-Volumen und tatsächlich applizierte Strahlendosis meist nicht detailliert dokumentiert. Insgesamt waren auch die Randomisationskriterien sehr unterschiedlich und die Daten werden von den wenigen Gruppen dominiert, die einige hundert Patienten einbrachten. In manchen Studien wurden nur 50 oder sogar weniger Fälle dokumentiert.

Eine 2003 publizierte EORTC-Studie (Nr. 20884) (Aleman et al. 2003, 2007) überprüfte den Wert einer ergänzenden IF-Radiotherapie für Patienten, die eine CR nach initialer systemischer Chemotherapie erreichten. Eingeschlossen wurden 739 Patienten in den Stadien CS III, IV. Sie erhielten sechs–acht Zyklen Chemotherapie mit MOPP/ABV. Patienten in CR wurden dann zweiarmig randomisiert entweder IF-bestrahlt oder nur der Nachsorge zugeführt (Aleman et al. 2003). Von 739 Patienten erreichten 421 eine CR, 161 erhielten keine weitere Therapie, 172 Patienten eine IF-Radiotherapie. Das 5-Jahres-ereignisfreie-Überleben als auch das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Patienten in PR (n = 250 Patienten) erhielten eine konsolidierende IF-Radiotherapie. Eine weitere Analyse dieser Studie im Jahre 2007 belegt den Wert einer ergänzenden Radiotherapie für Patienten mit einer PR nach Chemotherapie. Diese wiesen ein 8-Jahres-ereignisfreies-Überleben und Gesamtüberleben auf wie die Patienten, die eine CR erreicht hatten (Aleman et al. 2007).

In der vierarmigen randomisierten HD 12-Studie der GHSG (1998–2002) wurden die Patienten in den Armen A und B zunächst mit acht Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt, darüber hinaus erhielten die Patienten, wie initial randomisiert in Arm A bei primären Bulk-Lymphomen sowie bei Resttumoren > 1,5 cm eine konsolidierende Strahlenbehandlung mit 30 Gy oder wurden (Arm B) der Nachsorge zugeführt. In den Armen B und C wurden die Patienten zunächst mit vier Zyklen BEACOPP eskaliert, dann mit vier Zyklen BEACOPP-Basis behandelt. Die Randomisation für die Strahlenbehandlung erfolgte zwischen Bestrahlung oder engmaschiger Nachbeobachtung. In der Endauswertung Zeigt sich nach 5 Jahren ein FFTF von 86,4 % für Patienten die in den Therapiearmen mit 8 Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt wurden und von 84,8 % für Patienten in den Therapiearmen mit 4 Zyklen BEACOPP eskaliert und 4 Zyklen BEACOPP basis. Das Overallsurvival betrug 92 % bzw. 90,3 %. Das FFTF von Patienten die einen Resttumor nach Polychemotherapie hatten war ohne additive Bestrahlung schlechter (Borchmann et al. 2011). Somit benötigen Patienten mit Resttumoren nach vorausgehender intensiver Chemotherapie eine lokale Bestrahlung dieser Resttumorregion.

Die gute Tumorkontrolle in den fortgeschrittenen Stadien ging jedoch mit einer erhöhten Akuttoxizität der Chemotherapie und einer gering erhöhten Zahl an sekundären akuten Leukämien einher (Diehl et al. 2003). Daher war das Ziel der HD 15-Studie der GHSG eine Verringerung der Toxizität bei gleichbleibender Tumorkontrolle zu erreichen. Der Standardarm in HD 15 besteht aus 8 Zyklen BEACOPP eskaliert. Die Toxizitätsreduktion soll mit zwei Strategien getestet werden: Im ersten Prüfarm wird mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert eine Verringerung der Chemotherapiezyklen verfolgt; der zweite Prüfarm führt das auf 14 Tage pro Zyklus verkürzte BEACOPP14-Schema in die Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms ein (8 Zyklen BEACOPP14). Zusätzlich wird der Einfluss von Erythropoetin auf die Lebensqualität, den Transfusionsbedarf und das FFTF placebokontrolliert in der HD 15-Studie untersucht. Patienten mit einer partiellen Remission ≥ 2,5 cm erhalten eine FDG-Positronenemissionstomographie (PET). Patienten mit negativem PET-Befund werden kontrolliert nachgesorgt, für Patienten mit positiver PET ist eine Bestrahlung mit 30 Gy vorgesehen. Somit wird die Indikation zur additiven Strahlentherapie in der HD15-Studie weiter zurückgenommen. Die Daten der Endauswertung dieser Studie definierten einen negativ prädiktiven Wert der PET nach 12 Monaten von 94 % (Kobe et al. 2007, Engert et al 2012). Hinsichtlich des FFTF zeigte sich ein Vorteil für Patienten die lediglich 6 Zyklen BEACOPP eskaliert erhalten haben. Auch im OS zeigte sich dieser Vorteil, sodass aufgrund der höheren Effektivität und der geringeren Toxizität 6 Zyklen BEACOPP eskaliert in der Behandlung von unter 60 Jahren in fortgeschrittenen Stadien eines Hodgkin Lymphoms die aktuelle Standardtherapie darstellen (Engert et al 2012).

Cave

Welche Effizienz die Strahlentherapie nach einer modernen, z. B. ABVD- oder BEACOPP-basierten Chemotherapie hat, respektive welche zusätzliche Spättoxizität aus dieser kombinierten Therapiemaßnahme resultiert, kann derzeit nicht abschließend auf der Basis qualifizierter Studien beantwortet werden.

Tab. 30.5 Behandlungsempfehlungen außerhalb klinischer Studien für die Primärtherapie

Behandlungsgruppe	Stadium	Empfehlungen
Frühes Stadium (günstig)	CS I-II A/B ohne RF	EFRT (30–36 Gy)
		oder
		2–4 Zyklen Chemotherapie[a] plus IFRT (20–36 Gy)
Frühes Stadium (ungünstig)	CS I-II A/B plus RF	4–6 Zyklen Chemotherapie[b] plus IFRT (30–36 Gy)
Fortgeschrittenes Stadium	CS IIB plus RF; CS III A/B; CS IV A/B	6–8 Zyklen Chemotherapie[c] plus RT (30–36 Gy) residueller Lymphome und Bulk-Lymphome

a ABVD (Doxorubicin (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Vincristin und Darcabazin), EBVP (Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin und Prednison), oder VBM (Vinblastin, Bleomycin und Methotrexat).
b ABVD, Stanford V (Mechlorethamin, Adriamycin, Vinblastin, Vincristin, Etoposid, Bleomycin und Prednison), oder MOPP/ABV (Mechlorethamin, Vincristin, (Oncovin), Procarbazin und Prednison/Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin).
c ABVD, MOPP/ABV, ChlVPP/EVA (Chlorambucil, Vinblastin, Procarbazin und Prednison/Etoposid, Vincristin und Adriamycin), oder BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) eskaliert.
CS Klinisches Staging. *EFRT* Extended-field-radiotherapy. *IFRT* Involved-field-radiotherapy. *RF* Risikofaktoren (Tab. 30.3). *RT* Radiotherapie.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass dank kontinuierlicher systematischer klinischer Forschung der M. Hodgkin auch in den fortgeschrittenen Stadien langfristig heilbar ist.

Eine adriamycinhaltige Chemotherapie ist auch heute noch als Standardchemotherapie anzusehen.

ABVD hat hinsichtlich des Toxizitätsprofils viele Vorteile, ist weniger myelotoxisch und verursacht weniger Leukämien und Sterilität im Vergleich zu Kombinationen mit alkylierenden Substanzen. Zwischen 20 % und 30 % der Patienten erleiden ein Rezidiv nach ABVD und müssen dann u. U. mit einer Hochdosischemotherapie bzw. einer Stammzelltransplantation behandelt werden.

Derzeit anzustrebende Endpunkte bei fortgeschrittenem M. Hodgkin ist eine Verbesserung der langfristigen, ereignisfreien Überlebensraten bei Reduktion der akuten Toxizitäten und der Spättoxizitäten, insbesondere Zweitneoplasien (AML, MDS).

BEACOPP eskaliert stellt heute die Standard-Polychemotherapie im Rahmen der GHSG-Studien dar. Eine frühe funktionelle Bildgebung mittels FDG-PET nach zwei Zyklen Chemotherapie wird in der laufenden HD 18-Studie zur Risikostratifizierung eingesetzt (Gallamini et al. 2007; Hutchings et al. 2006; Kobe et al. 2007). Die Radiotherapie kommt hier lediglich im Bereich PET-positiver Resttumore nach Abschluss der Chemotherapie zum Einsatz.

Lymphozytenreicher Morbus Hodgkin

Der indolente Verlauf des klinisch meist in frühen Stadien diagnostizierten lymphozytenreichen M. Hodgkin (»lymphocyte predominant HD«, LPHD) ist schon länger bekannt (Rosenthal 1936).

Studien konnten zeigen, dass die LPHD-Variante eine bessere Prognose als andere histologische Unterformen hat (Westling 1965). Es ist eher das überwiegend lokalisierte Auftreten des LPHD, das die gute Prognose im Vergleich zu den anderen histologischen Unterformen des M. Hodgkin bedingt. Die klinische Bedeutung der REAL- und WHO-Klassifikation (Harris et al. 1994) und insbesondere die Unterscheidung zwischen LPHD und LRCHD (»lymphocyte-rich classic Hodgkin's disease«) wurden durch die retrospektive Analyse der EFTL (European Task Force on Lymphoma Project) bestätigt (Diehl et al. 1999).

Die meist retrospektiven Analysen berichten von langfristigen Überlebensraten von 80 % und mehr für den LPHD unabhängig von der durchgeführten Therapie, auch ohne Radio- oder Chemotherapie (Regula et al. 1988; Miettinen et al. 1983).

Das EFTL-Projekt ergab aber auch, dass die Prognose der dort erfassten Patienten insgesamt nicht besser war als die vergleichbar gestagter Patienten mit einem klassischen M. Hodgkin (Diehl et al. 1999).

Cave
Hieraus muss man den Schluss ziehen, den LPHD nicht weniger intensiv zu behandeln als andere histologische Subformen des M. Hodgkin.

Eine »Watch-and-wait-Strategie« für den LPHD und andere indolente Lymphome wird zwar in einigen Arbeiten vorgeschlagen, dabei handelt es sich meist um anekdotische Fallmitteilungen (Miettinen et al. 1983). Ergebnisse prospektiver Studien liegen nicht vor. In einer Studie der

EORTC wird die »Watch-and-wait-Strategie« für infradiaphragmale Stadium-I-LPHD-Patienten nach kompletter Resektion getestet.

Die GHSG führte eine Beobachtungsstudie zur Behandlung des LPHD im CS IA ohne Risikofaktoren durch und empfahl die Therapieintensität zu reduzieren und lediglich eine IF-Radiotherapie mit 30 Gy durchzuführen (Nogova et al. 2005, 2008). Die Ergebnisse sind bislang exzellent, bedürfen aber noch einer längeren Nachbeobachtung. In einem weiteren Protokoll der GHSG wurden kürzlich Patienten mit CS IA LPHD ohne Risikofaktoren nur mit dem Antikörper Rituximab behandelt, da Rituximab bei LPHD-Rezidiven Remissionen erzielt hatte (Ekstrand 2003, Schulz 2008).

Rezidivtherapie des Morbus Hodgkin

Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 1–5 Jahre nach Therapieabschluss auf (Canellos et al. 1999). Spätrezidive 10 Jahre und später nach Primärtherapie sind beim M. Hodgkin selten.

In der Regel tritt bei 10–15 % der Patienten kurzfristig ein Progress nach initialem Ansprechen auf die Therapie auf. Nach initial erfolgreicher Remission erleiden bis zu 30 % der Patienten, überwiegend die in den fortgeschrittenen Stadien, ein Rezidiv.

Die Definition des Rezidivs ist das Wiederauftreten (messbare Aktivität) der Erkrankung nach initial erfolgreicher Therapie (partielle oder komplette Remission) an der ursprünglichen Lokalisation bzw. an anatomisch neuen Orten. Alles vor diesem Zeitpunkt wird als »progressive disease« gewertet.

Tipp

Ein komplettes Restaging einschließlich Biopsie ist für alle Patienten mit Rezidiv oder primär progressiver Erkrankung vorzusehen.

Die wahre Ausdehnung des Rezidivs hat relevante Auswirkungen auf die Wahl der Salvagetherapie und der Prognose. Ein isoliertes nodales Rezidiv hat eine weitaus bessere Prognose als multiple Befälle und die Möglichkeiten der Salvagetherapie müssen sich an der Vorbehandlung orientieren.

Nach primärer Strahlenbehandlung treten Rezidive in 19–35 % auf (Dühmke et al. 2001; Roach et al. 1990; Specht 1996). Die meisten Patienten wurden dann mit MOPP oder ähnlichen Schemata behandelt mit 10-Jahres-Überlebenszeiten zwischen 57 % und 71 %. Mit ABVD konnte ein besseres krankheitsfreies Überleben erreicht werden. Die so in Mailand behandelten Patienten hatten in 81 % ein krankheitsfreies Überleben, nach MOPP nur in 54 % (Santoro et al. 1986). Eine vorhergehende Strahlenbehandlung hatte keine Resistenz gegen eine Chemotherapie im Rezidivfall erzeugt.

Für die lokalisierten Stadien konnte nach primärer alleiniger Strahlenbehandlung in Stanford ein Behandlungsvorteil nachgewiesen werden, in den Stadien RS II bis IV wurde ein 10-Jahres-rezidivfreies-Überleben von 62 % nach kombinierter Modalität vs. 37 % nach alleiniger Chemotherapie erreicht ($p = 0{,}04$; Roach et al. 1990).

Für die fortgeschrittenen Stadien muss mit etwa 30–40 % Rezidiven nach primärer Chemotherapie gerechnet werden (Canellos et al. 1992; Radford et al. 1995; Viviani et al. 1996), überwiegend in früher befallenen Lymphknotenstationen lokalisiert. Zur Verfügung stehen

- die Strahlentherapie,
- die »konventionelle« Chemotherapie und
- die Hochdosischemotherapie (HDCT) mit anschließender Stammzellgabe (ASCT).

Radiotherapie allein wurde zur Salvagetherapie bisher selten in Studien eingesetzt. Wirth et al. berichten von 51 Patienten, die bei Rezidiv oder therapieresistentem M. Hodgkin nur bestrahlt wurden (Wirth et al. 1997). Es konnte in 45 % eine komplette Remission erreicht werden, das ereignisfreie Überleben lag bei 26 % mit einer Gesamtüberlebensrate von 57 %. Josting et al. 2005 berichteten über 100 Patienten, die nach Therapie im Rahmen der GHSG-Protokolle, eine alleinige Salvage-Radiotherapie erhalten hatten. Das 5-Jahres-FFTF- und Gesamtüberleben lag bei 28 % und 51 %. Die mediane Dosis im Rahmen der Rezidivtherapie betrug 40 Gy. Für Patienten, die nur in einer einzigen nodalen Station rezidivieren, kann die alleinige Radiotherapie als eine effiziente Option empfohlen werden (Josting 2005; Sieniawski 2007; Wirth 1997).

Tipp

Die alleinige Radiotherapie ist für Patienten mit nur einem einzigen nodalen Befall eine effiziente Option (Josting et al. 2005, Wirth et al. 1997).

Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologe Stammzelltransplantation (ASCT) sind neuere Optionen bei primär therapierefraktärem oder rezidiviertem M. Hodgkin, deren Stellenwert noch nicht endgültig bestimmt ist (Bierman et al. 1993; Josting et al. 1998, 2000; Josting et al. 1999; Linch et al. 1993; Schmitz et al. 1999).

Morbus Hodgkin bei älteren Patienten

Bei älteren Menschen (älter als 60 Jahre) tritt der M. Hodgkin selten auf und die Behandlungsergebnisse mit den üblichen Therapieschemata sind schlechter als bei Jüngeren.

Bei älteren Menschen sind fortgeschrittene Stadien und die pathohistologische Unterform des gemischtzelligen M. Hodgkin häufiger (Engert et al. 2005). Die Ergebnisse der Analyse von Specht et al. zeigen, dass ältere, aber biologisch jüngere Patienten mit guter physiologischer und auch mentaler Grundkondition von den bei jüngeren Patienten angewendeten Protokollen profitieren können (Specht u. Nissen 1989). Daten zu dieser Thematik sind aber begrenzt und die Zahl der Patienten ist meist gering (Ballova et al. 2005; Engert et al. 2005; Erdkamp et al. 1992; Rosenberg 1996; Zietman et al. 1991).

Cave
Auffällig ist die hohe akute Toxizitätsrate und die Zahl der frühen Rezidive.

Derzeit wird diskutiert, eine »milde« Chemotherapie (2- bis 4-mal ABVD) mit einer Involved-field-Bestrahlung bei prognostisch günstigen frühen und intermediären Stadien durchzuführen.

Patienten in fortgeschrittenen Stadien (über 60–65 Jahre) sollten mit der besser verträglichen Kombination ABVD statt BEACOPP behandelt werden (Ballova et al. 2005).

Eine Auswertung der GHSG von Patienten älter als 60 Jahre, die innerhalb der HD8-Studie entweder eine EF- oder eine IF-Radiotherapie im Rahmen einer kombinierten Therapie erhalten hatten, zeigte, dass Patienten in Folge einer EF-Radiotherapie signikant höhergradige Akuttoxizitäten erlitten und ein ungünstigeres FFTF (58 % versus 70 %; p=0,034) und Gesamtüberleben (59 % versus 81 %; p=0,008) nach 5 Jahren aufwiesen (Klimm 2007). Daher sollte heute keine EF-Radiotherapie bei älteren Patienten eingesetzt werden.

Morbus Hodgkin bei Schwangeren

Der erste Fall einer Schwangeren mit M. Hodgkin wurde 1911 berichtet (Davis 1911). M. Hodgkin ist mit einem Fall auf 3000–6000 Geburten das vierthäufigste Malignom in der Schwangerschaft (Sadural 1995). Gelb et al. (1996) wiesen nach:

Überlebenszeiten von schwangeren Patientinnen nach Therapie sind denen Nichtschwangerer vergleichbar.

Bei M. Hodgkin im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird zum Abort geraten. Bei Ablehnung sollte die Behandlung bis in das nächste Trimenon verzögert werden. Die Therapieoptionen sind sehr limitiert, eine supradiaphragmale Strahlenbehandlung könnte bis zu einer Gesamtdosis von 10 Gy überlegt werden, in fortgeschrittenen Fällen eine Chemotherapie mit Vinblastin.

M. Hodgkin im 2. Trimenon im Stadium I oder II sollte klinisch eng kontrolliert werden. Die Therapie sollte möglichst bis zum frühesten vertretbaren Zeitpunkt einer Geburtseinleitung verzögert werden, also bis zur 32. oder 34. Schwangerschaftswoche.

Bei klinisch nachweisbarer Progression kann bei supradiaphragmalem Befall die Strahlentherapie als klassisches Mantelfeld oder Involved field durchgeführt werden. Die sorgfältige infradiaphragmale Abdeckung mit entsprechend dimensionierten Satelliten zum Schutz des Fetus ist notwendig.

Im 2. und 3. Trimenon ist nicht mit bedeutenden nachteiligen Folgen für den Fetus bei supradiaphragmaler Bestrahlung zu rechnen.

Bei infradiaphragmalem Befall sowie in den Stadien III und IV kann eine Kombinations-Chemotherapie überlegt durchgeführt werden.

Wegen der Plazentagängigkeit der meisten chemotherapeutischen Substanzen kann im 2. und 3. Trimenon eine Mikrozephalie, eine mentale Retardierung und eine Beeinträchtigung des Größenwachstums auftreten.

Cave
Die chemotherapeutischen Substanzen treten in die Muttermilch über, vom Stillen ist abzuraten.

30.1.12 Mögliche Spättoxizitäten

Funktionelle Organveränderungen

Lungenveränderungen nach Strahlenbehandlung des M. Hodgkin wurden in den 60er- und 70er-Jahren detailliert erforscht und publiziert (Gross 1977; Kaplan 1980; Rubin u. Casarett 1968).

Zwei Phasen der Lungenreaktionen nach Bestrahlung sind zu unterscheiden.

- Die in der 1. Phase in der Regel in den ersten 6 Monaten nach Abschluss der Strahlentherapie auftretende radiogene Pneumonitis imponiert klinisch mit trockenem Reizhusten. Pathohistologisch kann ein pulmonales Ödem sowie fibrinähnliches Material in den Alveolen nachgewiesen werden. Radiologisch sind es die typischen Veränderungen in Form von teils dichten, teils schleierigen Infiltraten, die auf die Strahlenfelder begrenzt sind. Bei zusätzlicher bakterieller Infektion können die Veränderungen auch über die Grenzen der Strahlenfelder hinausgehen. Eine klinisch symptomatische Pneumonitis sollte mit Steroiden unter antibiotischer Abdeckung behandelt werden.
- Die diffuse Fibrose der 2. Phase entwickelt sich in den Septen der bestrahlten Lungenanteile. Klinische und radiologische Symptomatik hängen vom initialen Ausmaß des bestrahlten Lungenvolumens

ab, die symptomatische Pneumonitis nach Mantelfeldbestrahlung tritt in weniger als 5 % der Fälle auf. Additiv sind die Risiken einer kombinierten Radio- und Chemotherapie, insbesondere nach Applikation von Bleomycin, das Risiko für eine symptomatische Pneumonitis wächst auf 10–15 % (Tarbell et al. 1990).

Erste akute und zweite Fibrosephase müssen in der klinischen Symptomatik nicht unbedingt korrelieren, nach ausgeprägter Pneumonitis muss nicht unbedingt eine ausgedehnte Fibrose auftreten und umgekehrt.

Rauchen, weibliches Geschlecht sowie frühere thorakale chirurgische Eingriffe sind Kofaktoren der Pneumonitis.

In Zukunft werden keine klinisch relevanten Folgen der Bestrahlung an der Lunge mehr erwartet, da die Mantelfeldbestrahlung weitestgehend durch die im Volumen erheblich reduzierte Involved field-Bestrahlung ersetzt worden ist.

Nach mediastinaler Bestrahlung mit relativ hohen Strahlendosen traten zahlreiche kardiologische Spättoxizitäten wie Arrhythmien, Herzinfarkte, Koronarsklerose, Perikarditis und Myokarditis sowie Perikardergüsse auf (Aleman et al. 2007, Hancock et al. 1988; Tarbell et al. 1990). Auch diese sind durch Reduktion der Bestrahlungsvolumina und Gesamtdosen nicht mehr häufig zu erwarten.

Das Risiko einer Kardiomyopathie durch Doxorubicin steigt nach kumulativen Dosen von 400–450 mg/m^2 der Substanz deutlich an und ist unabhängig von der durchgeführten Strahlentherapie.

Zweittumoren

Patienten mit langfristig erfolgreich therapiertem M. Hodgkin unterliegen einem statistisch relevanten Risiko, ein Zweitmalignom in Form einer akuten Leukämie, eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder eines soliden Tumors zu bekommen und daran zu versterben.

Für die akute Leukämie liegt das Risiko kumulativ zwischen 2 % und 6 % (Tucker 1993; Van Leeuwen et al. 1999). Non-Hodgkin-Lymphome treten meist in intermediärer oder entdifferenzierter Form auf und haben ein Risiko von 1,2–2,1 % nach 15 Jahren (Valagussa 1993; Van Leeuwen et al. 1989, Rueffer et al. 2004). Höchste Risiken für einen soliden Tumor nach Mantelfeldbestrahlung tragen

- Raucher (Lungenkarzinome) und
- in jugendlichem Alter im Thoraxbereich bestrahlte Frauen (Mammakarzinome; Hancock et al. 1993 a; Van Leeuwen et al. 1999, De Bruin et al. 2009).

Manche Autoren berichten ein bis zu 40-fach erhöhtes Risiko für ein strahleninduziertes Mammakarzinom nach Strahlendosen zwischen 4 Gy und 45 Gy auf die wachsende Brustdrüse (Hancock et al. 1993 a; Van Leeuwen et al. 1994). Kinder tragen höhere Risiken, ein Schilddrüsenkarzinom oder ein Weichteilsarkom als Erwachsene zu entwickeln (Ron et al. 1995; Thompson et al. 1994; Tucker et al. 1988, 1991). Laut einer Analyse der BNLI von 2846 Patienten, von denen 987 nur eine Chemotherapie erhalten hatten, lag das relative Risiko, einen Zweittumor nach alleiniger Chemotherapie zu entwickeln, bei 5,7 (Swerdlow et al. 1992). Es unterschied sich nicht signifikant vom Risiko nach alleiniger Strahlenbehandlung mit 4,8 oder nach kombinierter Radiochemotherapie mit 5,8. Anhand einer Fallkontrollstudie nach Daten von 25.665 Hodgkin-Fällen wurde deutlich, dass die Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt worden waren, ein doppelt so hohes Risiko hatten, ein Lungenkarzinom als Zweittumor zu entwickeln, als die Patienten, die entweder nur bestrahlt wurden oder kombiniert therapiert worden waren (Kaldor et al. 1992).

Nach gegenwärtiger Datenlage liegt das Gesamtrisiko, 10 Jahre nach Therapie eines M. Hodgkin an einem soliden Tumor zu erkranken, zwischen 2,4 % und 3,8 % (Swerdlow et al. 1993; Tucker et al. 1988). Nach Analyse der International Data Base on Hodgkin's Disease erreicht die kumulative Inzidenzrate nach 10 Jahren 3,7 %, nach 15 Jahren 7,5 % und nach 20 Jahren 13,6 % (Henry-Amar 1992; Van Leeuwen et al. 1994). Es wird auch nach vielen Jahren kein Plateau erreicht, sondern die Rate steigt über 15–20 Jahre kontinuierlich an. Aufgrund wesentlicher Änderungen der Radiotherapie-Techniken in den letzten Jahren (kontinuierliche Reduktion der Bestrahlungsvolumia und Dosen) wird vermutlich die Häufigkeit strahleninduzierter Zweittumore abnehmen. Gleichzeitig wird möglicherweise eine Änderung des Spektrums von Zweittumoren damit verbunden sein.

Das Wissen um die Faktoren, die behandlungsbedingt für das Entstehen von Zweittumoren verantwortlich sein können, steigt. Daher ist es unbedingt notwendig, neu aufgelegte Studien mit den entsprechenden Instrumenten zu versehen, die einer berechtigten Forderung nach Bedenken und Identifizieren von Risikofaktoren für Zweittumoren Rechnung tragen.

Es ist eine Frage der ethischen Betrachtungsweise, inwieweit eine möglicherweise hohe Heilungsrate der zu therapierenden bösartigen Erkrankung mit dem statistisch zwar nachweisbaren, aber sehr geringen Inzidenzrisiko eines Zweitmalignoms konkurriert.

30.1.13 Zusammenfassung

In der Therapie des M. Hodgkin haben sich in den letzten Jahrzehnten erhebliche Veränderungen mit der Entwicklung völlig neuer Behandlungsstrategien ergeben

und erfreulicherweise findet kontinuierlich eine Weiterentwicklung statt.

Die Überlebensraten konnten erheblich gesteigert werden durch

- markante Fortschritte beim Staging,
- Neuentwicklung und Verfeinerung diagnostischer Techniken aller Art,
- rasante Verbesserungen der Strahlentherapietechnik,
- bessere Erkenntnisse um die Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei malignen Lymphomen sowie
- positive Ergebnisse der Überprüfung unterschiedlicher Kombinationen von Zytostatika in der Therapie des M. Hodgkin durch die medizinischen Onkologen

Dies gilt nicht nur für die frühen und prognostisch günstigen Stadien, sondern auch für die fortgeschrittenen Stadien, in denen das langfristige Überleben von 65–70 % auf 80–85 % deutlich verbessert werden konnte. Deshalb ist Gegenstand der Weiterentwicklung heute nicht nur die Prognoseverbesserung, sondern auch die Minimierung der therapieassoziierten akuten und späten Morbiditäten und Toxizitäten.

Auf der Basis einer intensivierten interdisziplinären Kooperation werden in den nächsten Jahren optimierte stadien- und prognosefaktoradaptierte maßgeschneiderte Therapieregime entwickelt werden, die eine ausgewogene Balance zwischen optimierten Therapieergebnissen und niedrigen Morbiditäts- und Toxizitätsraten erreichen sollen.

30.2 Non-Hodgkin-Lymphome

M. Bischof

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind maligne Erkrankungen, die von Zellen des lymphatischen Systems ausgehen. Sie machen rund 4 % aller malignen Erkrankungen aus. Die Inzidenz aller NHL liegt bei 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern und ist in den westlichen Ländern steigend. Die meisten Patienten sind bei Diagnosestellung > 60 Jahre. Männer sind etwas häufiger betroffen. Etwa ein Drittel der NHL entstehen extranodal, z. B. im Magen, in der Orbita, in der Haut oder im ZNS. 40 % dieser primär extranodalen NHL sind im Gastrointestinaltrakt lokalisiert.

Etwa 90 % der NHL stammen von B-Zellen ab, 10 % sind T-Zell- oder NK-Zell- (Natürliche Killerzell-) Lymphome. Die Einteilung der NHL erfolgte früher in Europa nach der Kiel-Klassifikation (Stansfield et al. 1988), in Nordamerika nach Rappaport (Rappaport 1966) und der darauf basierenden »Working Formulation«. Die Kiel-Klassifikation unterschied zwischen niedrig- und hochmalignen Lymphomen anhand des Blasten- bzw. zytischen Anteils an der malignen Zellpopulation. Da häufig eine Korrelation zwischen Blastenanteil und aggressivem Krankheitsverlauf besteht, wurden die Begriffe »hoch- und niedrigmaligne« vielfach gleichzeitig als klinische Einteilung benutzt.

Diese Einteilungen wurden durch die REAL- und die jetzt verwendete WHO-Klassifikation abgelöst (Harris et al. 2000). Diese unterscheidet zwischen B- und T-Zell-NHL, den entsprechenden früheren oder späteren Vorläuferzellen der Lymphopoese sowie morphologischen, immunologischen und zytogenetischen Merkmalen der verschiedenen Entitäten (Tab. 30.6). Die molekularbiologische Diagnostik ermöglicht eine präzisere Einteilung und damit eine differenziertere Verlaufsbeurteilung und Behandlung der heterogenen Lymphomerkrankungen. Die zusätzliche Einteilung in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes wird in indolente, aggressive und hochaggressive NHL vorgenommen (Tab. 30.7). Die aggressiven Lymphome führen, im Vergleich zu den indolenten, langsam progredienten Lymphomen, unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode. Etwa ein Drittel aller NHL gehört zu den aggressive verlaufenden Lymphomen.

Eine differenzierte Therapieplanung kann erst nach erfolgter histologischer Sicherung und Zuordnung sowie vollständigem Staging erfolgen (Tab. 30.8). Die Einteilung der Krankheitsstadien erfolgt anhand der Ann Arbor-Klassifikation (Tab. 30.9). Für die gastrointestinalen Lymphome und die kutanen Lymphome existieren gesonderte Klassifikationen (Tab. 30.10, Tab. 30.11).

Zur weiteren Verbesserung der Therapieergebnisse wird ein Einschluss in die laufenden Studien, z. B. der Deutschen Studiengruppen Hoch- und Niedrigmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL und GLSG) unbedingt empfohlen. Die entsprechenden Protokolle geben zusätzlich meist detaillierte Hinweise zur Zielvolumendefinition und Dosierung.

30.2.1 Behandlung aggressiver (hochmaligner) Non-Hodgkin-Lymphome

Die diffus-großzelligen B-Zell NHL bilden mit 90 % der aggressiven Lymphome und etwa einem Drittel aller NHL die größte Subgruppe (Held et al. 2006). Die primäre Bestrahlung bei lokalisierter Erkrankung war mit hohen Remissionsraten bis zur Einführung der Polychemotherapie die Standardbehandlung (Levitt et al. 1980, Sweet et al. 1981). Bei der Behandlung aggressiver NHL steht heute aufgrund der schnellen Wachstums- und Ausbreitungstendenz die systemische Therapie im Vordergrund. Die

Tab. 30.6 Einteilung der B- und T-Zell Non-Hodgkin Lymphome

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
Precursor B-Zell-Lymphome/Leukämien	
Precursor B-lymphoblastisches Lymphom	B-lymphoblastisches Lymphom
Precursor B-Zell-akute lymphatische Leukämie	B-ALL
Reifzellige B-Zell-Lymphome	
B-CLL chronische lymphatische Leukämie	B-CLL
B-PLL prolymphozytische Leukämie	B-PLL
Lymphoplasmozytisches Lymphom	Lymphoplasmozytisches Immunozytom
Marginalzonenlymphom der Milz	Splenomegales Immunozytom
Haarzellenleulämie	Haarzellenleulämie
Plasmozytom Plasmazellmyelom	Nicht enthalten
MGUS monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz	Nicht enthalten
Solitäres Plasmozytom des Knochens	Nicht enthalten
Extraössäres Plasmozytom	Nur nodales Plasmozytom
Primäre Amyloidose	Nicht enthalten
Schwerkettenkrankheit	Unter Plasmozytom oder lymphoplasmozytischem Immunozytom soweit nodalen Ursprungs
MALT-Lymphom extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes	Niedrigmalignes B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ
Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	Z. T. enthalten in monozytoidem BZL
Follikuläres Lymphom, Grad 1	Cb/cc Lymphom zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom
Follikuläres Lymphom, Grad 2	Cb/cc Lymphom mit blastenreichen Arealen
Follikuläres Lymphom, Grad 3a	Sekundär/simultan hochmalignes Zentroblastisches Lymphom aus cb/cc
Follikuläres Lymphom, Grad 3b	Follikuläres centroblastisches Lymphom
Mantelzelllymphom	Zentrocytisches Lymphom
DLCL Lymphom diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Varianten: zentroblastisches Lymphom immunoblastisches Lymphom grpßzelliges anaplastisches Lympghom	 Zentroblastisches Lymphom immunoblastisches Lymphom großzelliges anaplastisches Lymphom vom B-Typ
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	Nicht enthalten
Primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen	Nicht enthalten
Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus)	Primär mediastinales großzelliges sklerosiertes B-Zell-Lymphom
Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus)	Primär mediastinales großzelliges sklerosiertes B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom Varianten: hochmalignes B-Zell-Lymphom vom Burkitt-Typ Burkitt-Lymphom mit plasmozytoider Differenzierung	Burkitt-Lymphom
B-Zell-Proliferationen mit unsicherem malignem Potential: lymphomatoide Granulomatosepolymorphe atypische Lymphoproliferation nach Transplantation	Nicht enthalten
Precursor T-Zell-Lymphome/ Leukämien	
Precursor T-lymphoblastisches Lymphom	T-lymphoblastisches Lymphom

Tab. 30.6 Fortsetzung

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
Precursor T-Zell-akute lymphatische Leukämie	T-ALL
Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen	
Leukämien/disseminiert	
T-PLL T-Zell-Prolymphozyten-Leulämie	T-PLL
LGL T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten	Nicht enthalten
Aggressive NK-Zell-Leukämie	Nicht enthalten
ATL T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen	ATLL
Kutane T-Zell-Lymphome	
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom	Sézary-Syndrom
Primär kutanes großzellig anaplastisches Lymphom	Nicht enthalten
lymphomatoide Papulose	Nicht enthalten
Andere extranodale T-Zell-Lymphome	
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ	Bei nodalem Befall mittelgroßzellig pleomorphes T-Zell-Lymphom
T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ	Z. T. mittelgroßzellig pleomorphes T-Zell-Lymphom
Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	Nicht enthalten
Subcutanes Pannikulitis-artiges TZL	Nicht enthalten
Nodal	
Angioimmunoblastisches TCL	T-Zell-Lymphom vom AILD-Typ
Peripheres TCL, nicht weiter spezifiziertes T-Zonen-Lymphom, lymphoepitheloides Lymphom (Lennert-Lymphom)	Kleinzellig pleomorphes TCL
Großzellig anaplastisches Lymphom	Großzellig anaplastisches Lymphom T-/0-Typ (Ki-1 Lymphom)
Blastisches NK-Zell-Lymphom	Nicht enthalten

Tab. 30.7 Ausgewählte NHL nach klinischem Verlauf

Indolente (niedrigmaligne) B-NHL	Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2	Mit 20 % aller Lymphome die zweithäufigste Entität
	Mantelzell-Lymphom	»Zentrozytisches« (niedrigmalignes) Lymphom in der Kiel-Klassifikation, ungünstiger Verlauf, nur 10 % bei Erstdiagnose in limitierten Stadien
	Lymphoplasmozytoides Immunozytom	Morbus Waldenström bei IgM-Paraproteinämie
Aggressive (hochmaligne) B-NHL	Diffus großzelliges NHL DLCL	Formen: zentroblastisches immunoblastisches T-Zell- oder Histiozyten- reiches DLCL
	Follikuläres Lymphom Grad 3a und 3b	
Aggressive (hochmaligne) T-NHL	Peripheres T-Zell Lymphom	Schlechtere Prognose als aggressive B-Zell Lymphome
	Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom	Häufig Immunsuppression mit opportunistischen Infektionen

Tab. 30.7 Fortsetzung

Hochaggressive (höchstmaligne) NHL	Burkitt Lymphom Burkitt-like Lymphom	Formen: Sporadisch Endemisch (EBV-assoziiert) Immundefiziente Form (HIV)
	Precursor B-lymphoblastisches Lymphom Großzellig-anaplastisches Lymphom Mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom	Leukämischer Verlauf Organinfiltration

Tab. 30.8 Prätherapeutische Untersuchungen

Anamnese	Beschwerden, Beginn, Progredienz B-Symptomatik
Klinische Untersuchung	Lymphknotenstatus Haut HNO-ärztliche Untersuchung Performance Status
Labor	Differentialblutbild, BSG Routinelabor mit Elektrolyten, Harnsäure, Nierenwerten und Leberenzymen, LDH und Bilirubin Gesamteiweiß, Serumelektrophorese, Immunglobuline, HIV-Serologie Urinstatus
Invasive Diagnosesicherung	Lymphknoten oder Extranodalbefall Knochenmarkhistologie und –zytologie gegebenenfalls Liquorpunktion
Apparative Diagnostik	CT-Hals, -Thorax und –Abdomen/ Becken (mit Einschluss der hochzervikalen und inguinalen Lymphknoten) Rö-Thorax und Oberbauchsonografie, gegebenenfalls Sonografie einzelner Lymphknotenstationen (insbesondere zervikal, supra- und infraklavikulär) Gastroskopie und Koloskopie, insbesondere bei Verdacht auf gastrointestinalen Befall

Tab. 30.9 Definition des Krankheitsstadiumsnach Ann Arbor

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (**I/N**) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (**I/E**)
Stadium II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (**II/N**) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (**II/E**)
Stadium III	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (**III/N**) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (**III/E**)
Stadium IV	Dissiminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Die Stadien Stadien I-IV erhalten den Zusatz »**B**« wenn eines oder mehrere der folgenden Allgemeinsymptome vorliegen und den Zusatz »**A**« wenn diese entfallen. Zusatz »**E**« = Organbefall per continuitatem oder 1–2 extranodale Herde.Allgemeinsymptome sind: nicht erklärbares Fieber über 38°C, nicht erklärbarer Nachtschweiß (Wäschewechsel), nicht erklärter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten.

Tab. 30.10 Stadien der gastrointestinalen Lymphome

Stadium	Lokalisation
I	Ein gastrointestinales Organ befallen
I_1	Lymphom auf Mukosa und Submukosa begrenzt
I_2	Ausdehnung über Submukosa hinaus
II	Befall eines gastrointestinalen Organs mit Befall infradiaphragmaler Lymphknoten und/ oder mit organüberschreitendem Wachstum €
II_1	Befall eines gastrointestinalen Organs mit Befall regionärer Lymphknoten (II_1) und/ oder eines weiteren benachbarten Organs (II_1E) ober oder unterhalb des Zwerchfells
II_2	Befall eines gastrointestinalen Organs mit Lymphknotenbefall über regionale Lymphknoten hinaus ober- oderunterhalb des Zwerchfells (II_2). Ein weiterer lokalisierter Organbefall kann zusätzlich mit eingeschlossen sein (II_2E
III	Befall eines gastrointestinalen Organs mit Lymphknotenbefall oberund unterhalb des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten Organbefalls (IIIE) oder der Milz (III_S) oder beider (III_SE).
IV	Diffuser oder disseminierter Befall nicht gastrointestinaler Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Tab. 30.11 Stadieneinteilung der Mycosis fungoides

Haut	
T1	Begrenzte Plaques (10 % der Körperoberfläche)
T2	Generalisierte Plaques
T3	Hauttumoren
T4	Generalisierte Erythrodermie
Lymphknoten	
N0	Keine Lymphadenopathie, histologisch negativ
N1	Lymphadenopathie, histologisch jedoch negativ
N2	Keine Lymphadenopathie, histologisch positiv
N3	Lymphadenopathie, histologisch positiv
Viszerale Organe	
M0	Keine Organbeteiligung
M1	Organbeteiligung
Stadium I	T1N0M0 T2N0M0
Stadium II	T1-2N1M0 T2N0-1M0
Stadium III	T4N0-1M0
Stadium IVA	T1-4N2-3M0
Stadium IVB	T1-4N0-3M1

Tab. 30.12 Internationaler Prognoseindex (IPI)

Prognostische Faktoren	
Alter	> 60 Jahre
LDH	> Normwert
Performance Status	< 80 % Karnofsky Index
Staging nach Ann Arbor	> II
Anzahl Extranodalbefall	> 1 Lokalisation
Prognosegruppen	**Anzahl der Faktoren**
Niedriges Risiko	0 und 1
Intermediäres Risiko niedrig	2
Intermediäres Risiko hoch	3
Hohes Risiko	4 und 5

Behandlung muss in Abhängigkeit von Histologie, immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen Krankheitsstadium, Alter des Patienten, Begleiterkrankungen und den im Internationalen Prognose Index (IPI) festgelegten Risikofaktoren (Tab. 30.12) erfolgen (Shipp et al. 1993). Ziel der Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission, die auch in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien mehr als die Hälfte der Patienten erreichen.

Als Basis für alle Stadien galt bisher eine Chemotherapie bestehend aus sechs bis acht Zyklen CHOP (Cyclophosphamid/ Doxorubicin/ Vincristin/ Prednison). Eine Verkürzung der Therapieintervalle (CHOP-14) und eine Ergänzung durch Etopsid (CHOEP) brachten bei bestimmten Patientenkollektiven eine weitere Verbesserung der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der MInT-Studie (Mabthera International Trial) zeigten, dass durch Hinzunahme des monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Rituximab zur Chemotherapie das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben für Patienten bis 60 Jahren und guter Prognose nach drei Jahren hochsignifikant von 84 % auf 93 % bzw. von 59 % auf 79 % verbessert werden konnten (Pfreundschuh et al. 2006). Gleichzeitig gab es in dieser Studie nach Rituximab keine Unterschiede zwischen CHOP- und CHOEP-Chemotherapie. Alle Patienten mit Bulk-Tumor (je nach Definition: > 5–10 cm) und extranodalem Befall wurden zusätzlich bestrahlt. In Anlehnung an den besten Arm der MInT-Studie gelten 6 Zyklen einer R-CHOP Kombination und Bestrahlung des initialen Bulks oder E-Befalls als Therapiestandard. In der laufenden UNFOLDER-Studie der DSHNHL wird, neben dem Vergleich der zwei bzw. dreiwöchigen R-CHOP-Applikationsschemata, der Stellenwert der Bestrahlung bei Bulktumor und E-Befall geprüft.

Bei partieller Remission nach systemischer Therapie ohne Bulk besteht keine gesicherte Indikation für eine nachfolgende Bestrahlung des Restbefundes, obwohl die Strahlentherapie auch in diesem Fall effektiv sein kann (Wilder et al. 2001, Moser et al. 2006).

Für junge Patienten mit schlechter Prognose gilt bis auf weiteres die Kombination von Rituximab und dosisdichter Polychemotherapie als Standard (zu Beispiel CHOEP-14). Wenn möglich, sollte ein Einschluss in die Mega-CHOEP PhaseIII Studie der DSHNHL erfolgen, die bei CD-20 positiven Patienten die Hochdosistherapie und nachfolgende autologe Blutstammzelltransplantation plus Rituximab mit einer konventionell dosierten Chemotherapie plus Rituximab vergleicht. Auch in diesem Protokoll erhalten Patienten mit Bulk-Tumor oder E-Befall nach Chemotherapie mit kompletter Remission (CR), unsicherer kompletter Remission (CRu) oder partielle Remission (PR) eine Bestrahlung bis 36 Gy.

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung oder in der Rezidivsituation kann, bei ungenügendem Ansprechen oder Unverträglichkeit der systemischen Therapie, die Strahlentherapie als Salvage-Behandlung zur Palliation eingesetzt werden.

Bestrahlungstechnik und Dosierung

Es erfolgt eine Involved-Field-Bestrahlung bei initialem Bulktumor und/ oder bei extranodalem Befall unabhängig davon, ob durch die Chemotherapie eine komplette oder partielle Remission erreicht wurde. Nach Definition der DSHNHL umfasst das Involved-Field nach kompletter Remission die befallene Lymphknotenregion nach Ann Arbor und wird auf Grundlage der prätherapeutischen Bildgebung definiert. Nach partieller Remission wird ebenfalls die befallene Lymphknotenregion bestrahlt und das Zielvolumen gegebenenfalls dem darüber hinausreichenden Tumorrest angepasst. Bei verdrängend wachsendem Extranodaltumor richtet sich die Ausdehnung des Zielvolumens ebenfalls nach dem Restbefund nach Chemotherapie. Bei Extranodalbefund mit diffuser Infiltration in angrenzende Gewebe (Hals, Mamma etc.) sollte das gesamte initial befallene Areal bestrahlt werden. Zur sicheren Erfassung der Befunde und Schonung der Risikoorgane wird eine computergestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung empfohlen.

In Abhängigkeit der Tumorgröße bei Diagnosestellung und möglicher Restbefunde nach Chemotherapie kann die Bestrahlung mit Dosen von 36–46 Gy erfolgen. Von Wilder et al. wurden nach CHOP mit nachfolgender kompletter Remission für die adjuvante Therapie 30–40 Gy bei kleineren Befunden und 40–50 Gy bei initial größeren Tumoren von 3,5–10 cm empfohlen (Wilder et al. 2001). Die gegenwärtigen Studien sehen bei kompletter und partieller Remission meist eine Gesamtdosis von 36 Gy vor.

30.2.2 Ergebnisse

Bei 60–90 % der Patienten aller Stadien kann eine komplette Remission erreicht werden. Anhaltende Remissionen über drei Jahre werden bei mehr als drei Viertel aller jungen Patienten mit günstiger Prognose beobachtet. Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb von drei Jahren auf, Rezidive nach fünf Jahren sind eher selten.

Das 5-Jahres-Überleben der Gruppe mit dem günstigsten IPI liegt für Patienten bis 60Jahre bei 83 % und für Patienten über 60 Jahre bei 55 %. Für die Gruppe mit dem ungünstigsten IPI liegt das 5-Jahres-Überleben für Patienten bis 60Jahre bei etwa 30 % und für Patienten über 60 Jahre bei 20 % (Shipp et al. 1993).

30.2.3 Hochaggressive NHL

Die anaplastischen und lymphoblastischen B-NHL, die-Burkitt-Lymphome und die mediastinal großzelligen B-NHL werden zusammen mit der reifzelligen akuten lymphatischen Leukämie (B-ALL) im Therapieoptimierungsprotokoll der Deutschen Studiengruppe, GMALL-B-ALL/ NHL 2002, behandelt.

Diese Gruppe von Erkrankungen ist durch eine frühe Generalisation mit Knochenmarksbefall gekennzeichnet; bereits bei Erstdiagnose befinden sich etwa 90 % der Patienten im Stadium IV. Alle Patienten mit mediastinalem Tumor werden in diesem Therapiekonzept bei PR oder Stable disease nach vier Zyklen beziehungsweise bei CR oder CRu (Resttumor< 2 cm) nach sechs Zyklen bis 36 Gy bestrahlt. Besteht bei Befall anderer Lokalisationen nach Abschluss der sechs Chemotherapieblöcke eine partielle Remission (PR) mit Resttumor oder eine unsichere komplette Remission (CRu), ist eine Bestrahlung des verbliebenen Befundes bis 36 Gy vorgesehen. Bei Mitbeteiligung des ZNS ist nach 6 Zyklen der Chemotherapie eine Bestrahlung des Ganzhirns bis Höhe HWK 2 bis zu einer Gesamtdosis von 24 Gy vorgesehen (Technik s. unten Abschnitt »ZNS-Lymphome«). Wird durch die intrathekale Chemotherapie keine Sanierung des ZNS-Befalls erreicht, kann die Radiotherapie früher erfolgen. Bei extranodalem Befall wird über eine Strahlentherapie zusammen mit der Studienzentrale entschieden.

30.2.4 Behandlung indolenter (niedrigmaligner) Non-Hodgkin-Lymphome

Die Behandlung der niedrigmalignen NHL erfolgt entsprechend der Krankheitsstadien I–IV. In den prognostischen Index für follikuläre Lymphome (FLIPI) gehen die Anzahl der befallenen Lymphknotenareale (> 4), die LDH-Erhöhung, die Stadien III/ IV, der Hb-Wert (< 12 g/ dl) und das Alter (> 60) ein. Ab drei der genannten Faktoren besteht ein hohes Risiko, bei zwei Faktoren ein mittleres und bei einem Faktor ein niedriges Risiko.

Durch die alleinige Bestrahlung kann in den frühen Stadien der Erkrankung eine Kuration erzielt werden. Die systemische Therapie wird in den frühen Stadien bei Rezidiven und in Studien oder beiden fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung eingesetzt.

Behandlung der Stadium I/ II

Follikuläre Lymphome Grad I und II sind vorwiegend nodal lokalisiert und finden sich bei Diagnosestellung noch in rund 20 % der Fälle in den Frühstadien. In den Stadien I und II können durch eine alleinige Bestrahlung komplette Remissionen bei > 90 % der Patienten und rezidivfreie Überlebensraten von etwa 50 % nach zehn Jahren erreicht werden.

Die Rezidivanalyse in der Studie von Sack ergab einen direkten Zusammenhang mit der applizierten Gesamt-

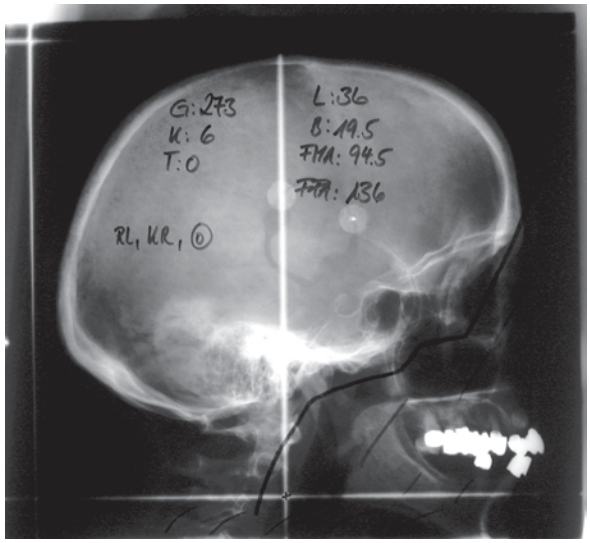


Abb. 30.7 Bestrahlung des Waldeyer-Rachenringes. Die asymetrische kaudale Feldgrenze und der Blendendrehwinkel ermöglichen den Feldanschluss zum Mantelfeld

dosis. Adjuvant bestrahlte Lymphknotenstationen sollten mit Einzeldosen von 1,8–2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy behandelt werden. Befallene Lymphknoten werden mit einem Boost von 10 Gy und bei ausgedehnterem Befall von eventuell 14 Gy behandelt, sodass Gesamtdosen von 40–44 Gy resultieren.

Die Empfehlungen für die zu wählenden Bestrahlungsvolumina sind aber uneinheitlich. Unterschieden werden Großfeldtechniken wie die total lymphatische Bestrahlung (TLI: Mantelfeld und abdominelles Bad ± Waldeyer'scher Rachenring) und die total nodale Bestrahlung (TNI: Mantelfeld und paraaortale/ iliakale/ ±inguinale Lymphknoten und Milz) von der deutlich kleineren Extended-Field-Bestrahlung (EF: befallene Lymphknoten + angrenzende Lymphknotenstationen) und der lokal begrenzten Involved-Field-Bestrahlung (IF: befallene Lymphknotenstation + Sicherheitssaum). Das diskontinuierliche Ausbreitungsmusters der Erkrankung mit »Überspringen« einzelner Lymphknotenstationen und das Risiko eines Lymhknotenrezidives von 17–20 % nach fünf Jahren und bis zu 40 % nach zehn Jahren in nicht adjuvant bestrahlten Regionen (Besa et al. 1995, Lawrence et al. 1988, Sack et al. 1998) war die Rationale für den Einsatz von Großfeldtechniken (Schmidberger et al. 2001).

Allerdings zeigten sich im Langzeitverlauf keine wesentlichen Unterschiede im Gesamtüberleben nach Behandlung mit Großfeld-, Extended- oder Involved-Field-Techniken, sodass jetzt eher IF- oder EF-Bestrahlungen- aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofiles, gegebenenfalls in Kombination mit Rituximab, s. unten, empfohlen werden. Durch die deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome wird in einer prospektiven Phase II-Studie zur Zeit untersucht, ob sich durch Gabe des monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Rituximab gefolgt von eine IF-Bestrahlung mit 30 Gy und nachfolgendem Boost von 10 Gy bei Tumorrest, dass progressionsfreie Überleben der follikulären NHL verbessern lässt. Die EORTC vergleicht in einer Phase III-Studie die IF-Bestrahlung mit einer niedrig dosierten Ganzkörperbestrahlung (1,5Gy) und zusätzlicher IF-Bestrahlung.

Bestrahlungstechnik und Dosierung

Wie oben erwähnt, werden heute vor allem die lokal begrenzte IF-Bestrahlung der befallenen Lymphknotenstation mit Sicherheitssaum oder EF-Bestrahlungen der befallenen Lymphknoten und angrenzende Lymphknotenstationen nach CT-gestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanung empfohlen. Trotzdem werden der Vollständigkeit halber die komplexen, zweidimensional geplanten Großfeldtechniken und deren technische Durchführung an dieser Stelle noch einmal dargestellt.

Bei der total lymphatische Bestrahlung (TLI) wird die Mantelfeldbestrahlung mit dem sogenannten abdominellen Bad kombiniert. Sind zervikale Lymphknoten befallen, erfolgt zusätzlich die Bestrahlung des Waldeyerschen Rachenringes. Die Behandlung wird auf der befallenen Zwerchfellseite begonnen. Aufgrund der ausgedehnten Bestrahlungsvolumina und der häufig auftretenden Hämatotoxizität sind zwei Bestrahlungsserien mit einer Pause etwa drei Wochen erforderlich.

Diese komplexen Großfeldtechniken erfordern höchste Sorgfalt bei der Therapieplanung, der Lagerung des Patienten und der Durchführung der Therapie. Jedes Bestrahlungsfeld muss mit allen Feldgrenzen, die aufgrund der Feldgröße teilweise nicht auf einer Aufnahme abbildbar sind, dokumentiert werden. Ein Feldanschluss in befallenen Lymphknoten muss vermieden werden. Die Therapie sollte am Linearbeschleuniger mit Photonenenergien von ≥ 6 MV durchgeführt werden.

Waldeyerscher Rachenring

Die Behandlung erfolgt in Rückenlage mit Maskenfixation über zwei seitlich opponierende Felder. Ein ausreichender Sicherheitsabstand zu befallenen Lymphknoten im Rachenring selbst ist einzuhalten. Die kraniale Feldgrenze bildet der Boden der Keilbeinhöhle, dorsal muss die Rachenhinterwand eingeschlossen sein, ventral endet das Feld vor den hinteren Molaren und nach kaudal erfolgt der Feldanschluss an das Mantelfeld. Wichtig ist, dass durch eine asymmetrische Blendenkonfiguration und eine Blendendrehung ein Divergenzausgleich zum Mantelfeld erfolgt und Feldüberschneidungen vermieden werden (Abb. 30.7).

Mantelfeld

Die Behandlung erfolgt in Rückenlage mit Knierolle, die Hände werden unter die Beckenknochen gelegt, die Arme sind so leicht angewinkelt. Der Kopf wird leicht übstreckt, sodass Unterkiefer und Lagerungstisch einen rechten Winkel bilden. In die Felder werden die zervikalen, die supra- und infraklavikulären, die axillären, die mediastinalen und die hilären Lymphknotenstationeneingeschlossen. Bestrahlt wird über ventro-dorsale Gegenfelder (a.p. und p.a.). Die kraniale Feldgrenze verläuft zum Einschluss der submandibulären Lymphknoten parallel zur Mandibula, lateral müssen die Axillen komplett eingeschlossen sein, die kaudale Feldgrenze liegt an der Unterkante des BWK 10.

Die Lungen werden von ventral und dorsal durch individuell geformte Blöcke geschont. Die obere Blockgrenze erlaubt die Behandlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten, lateral bleibt ein schmaler Lungensaum als Sicherheitsabstand zur Bestrahlung der Axilla frei. Standardblöcke dienen ab jeweils 0 Gy zum Schutz der Schultergelenke von ventral und dorsal, als Okzipitalblöcke von dorsal zum Schutz des Kleinhirns, als Rückenmarksatellit zum Schutz des zervikalen Myelons von dorsal und als kleiner Kehlkopfsatellit von ventral. Stehen Kompensatoren zum Ausgleich unterschiedlicher Tiefendurchmesser von Hals und Thorax nicht zur Verfügung kann der kraniale Anteil des Feldes nach Erreichen der Stoppdosis asymmetrisch verkleinert werden (Abb. 30.8).

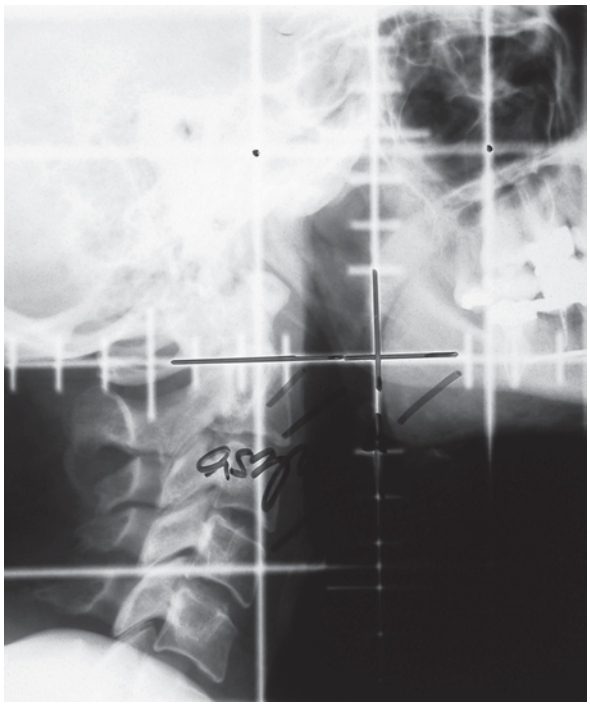


Abb. 30.8 Mantelfeld. Ausblockung des Halsmarkes von dorsal. Die kaudale Feldgrenze mit kleinem Rückenmarksblock richtet sich bei diesem Patienten nach dem zuvor bestrahlten abdominellen Bad

Abdominelles Bad

Bei infradiaphragmaler Behandlung mit einem abdominellen Bad wird die Einzeldosis auf 1,5 Gy reduziert und bis zu einer Gesamtdosis von 25,5 Gy bestrahlt. Betroffene Areale sollten nach dreidimensionaler CT-gestützter Planung geboostet werden.

Die Behandlung erfolgt in Rückenlage mit Knierolle, die Hände werden hinter dem Kopf verschränkt. In die Bestrahlungsfelder von a.p. und p.a. werden die abdominellen und iliakalen Lymphknotenstationen einschließlich Milz und Leber eingeschlossen. Die kraniale Feldgrenze bilden die Zwerchfellkuppeln bei Atemmittellage. Die kaudale Feldgrenze des a.p.-Feldes kann die inguinalen Lymphknoten miteinschließen bzw. muss einen Feldanschluss zur Bestrahlung der inguinalen und proximal femoralen Lymphknoten mit Elektronen ermöglichen. Teilweise müssen Fokus-Haut-Abstände von > 100 cm gewählt werden, um das gesamte Bestrahlungsfeld zu erfassen.

Die Lungenanteile in den Phrenicocostalwinkeln und die Weichteile lateral der gedachten Linie zwischen Spina iliaca anterior superior und lateralem Pfannendacherker werden ausgeblockt. Bei Frauen werden Schamblöcke gestellt, bei Männern erfolgen Simulation und Bestrahlung mit Hodenkapsel. Erfolgt der Feldanschluss zum Mantelfeld müssen bereits bestrahlte Anteile des unteren Mediastinums, insbesondere das Rückenmark, sorgfältig ausgeblockt werden, um Feldüberschneidungen zu vermeiden. Beide Nieren werden bei einer angestrebten Gesamtdosis von 25,5 Gy nach 12 Gy von dorsal ausgeblockt. Die Nieren können während der Simulation mit Kontrastmittel im Sinne eines iv. Urogramms dargestellt werden. Alternativ dazu kann ein Bestrahlungsplanungs-CT angefertigt werden, sodass nach Konturierung der Nieren auch hier die Blöcke individuell hergestellt werden können. Im Essener Protokoll ist eine Abschirmung des rechten Leberlappens von a.p. und p.a. bereits ab 0 Gy vorgesehen (Abb. 30.9).

Alternativ zum abdominellen Bad kann bei paravertebraler Lage beider Nieren die Stanford-Technik eingesetzt werden(Goffinet et al. 1976). Im ersten Teil der Therapie werden Abdomen und Becken über ventro-dorsale Gegenfelder bis 15 Gy bestrahlt. Dabei muss der rechte Leberlappen ab 0 Gy von ventral und dorsal ausgeblockt werden. Im zweiten Teil der Therapie wird das Abdomen über zwei seitlich opponierende Felder bestrahlt. Die dorsale Feldgrenze liegt auf Höhe der Wirbelkörpervorderkante, sodass bei entsprechender anatomischer Lage, die Nieren geschont werden. Die kaudale Feldgrenze liegt am

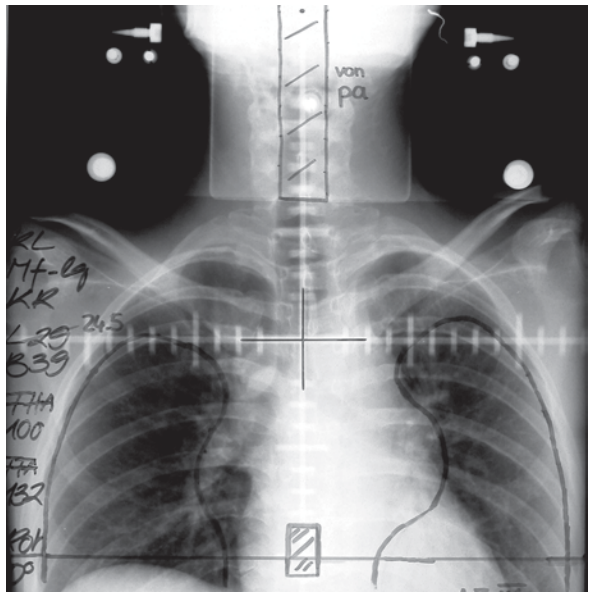


Abb. 30.9 Abdominelles Bad.Ausschnitt nach i. v.-Kontrastmitteldarstellung der Nieren (drei Minuten post injectionem) zur Konturierung der Blöcke

knöchernen Beckeneingang. Gleichzeitig erfolgt die Bestrahlung des Beckens weiter über a.p. und p.a.-Felder. Ein Feldanschluss in befallenen Lymphknoten muss vermieden werden.

Nebenwirkungen bei supra-und infradiaphragmaler Bestrahlung

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind natürlich von der bestrahlten Region und dem Volumen abhängig. Während die IF- und EF-Bestrahlung meist sehr gut vertragen werden, kann die Rate an Früh- und Spätnebenwirkungen nach TNI und insbesondere TLI deutlich steigen.

Vor Therapiebeginn müssen ein aktuelles Blutbild und in Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen Schilddrüsenwerte, Leber- und Nierenwerte vorliegen. Das Risiko einer permanenten Infertiliät sollte bei infradiaphragmaler Bestrahlung beachtet werden, ein sicherer Konzeptionsschutz besteht jedoch nicht. Bei jungen Frauen wird zusätzlich eine Kontrolle von FSH und LH empfohlen. Bei Männern mit Kinderwunsch sollte nach Kontrolle des Spermiogramms eine Kryokonservierung erfolgen; bei Frauen muss über eine operative Verlagerung der Ovarien (zum Beispiel Oberarm) nachgedacht werden.

Bei Bestrahlung der hohen zervikalen Lymphabflusswege kann eine in der Regel vorübergehende Xerostomie auftreten. Daher ist eine vorherige Zahnsanierung sowie eine sorgfältige Zahnpflege mit Fluoriden auch nach Therapieabschluss nötig. Hypothyreosen können sich noch nach mehreren Jahren entwickeln. Herzschädigungen (z. B. Perikarditis oder Perikarderguss) und Lungenveränderungen (z. B. Pneumonitis mit Fieber und Husten, Lungenfibrose) sind sehr selten, die Aufklärung darüber muss aber erfolgen. Während der infradiaphragmalen Bestrahlung können gastrointestinale Beschwerden mit Durchfall und Übelkeit auftreten, die aber durch eine entsprechende begleitende medikamentöse Therapie meist problemlos behandelt werden können. Radiogene Nephro- und Hepatopathien mit Funktionseinschränkung der Organe bei alleiniger Bestrahlung sind extrem seltene Nebenwirkungen, können aber nach vorausgegangener Chemotherapie oder vorbestehender Funktionseinschränkung der Organe auftreten (Bischof et al. 2001). Aufgrund der großen Bestrahlungsfelder bei der TLI entwickelt sich vor allem während des zweiten Teiles der Bestrahlung, eine reversible Hämatotoxizität, insbesondere mit Leuko- und Thrombopenie, sodass engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich sind. Das sehr seltene Lhermitte-Syndrom kann bis 12 Wochen nach Therapieabschluss bereits bei Dosen von 30 Gy auftreten, äußert sich durch elektrisierende Parästhesien in den Extremitäten bei Beugung des Kopfes und bildet sich ohne Behandlung nach etwa 6 Monaten zurück.

Über die prinzipiell mögliche Entwicklung von Zweitneoplasien (Leukämien, myelodysplastisches Syndrom, solide Tumoren) sollte aufgeklärt werden. Die Entstehung von Leukämien scheint eher durch Chemotherapie, die Entstehung von soliden Tumoren eher durch Bestrahlung begünstigt zu sein.

Ergebnisse

Bei > 90 % der Patienten in den Frühstadien kann durch eine alleinige Bestrahlung eine komplette Remission erreicht werden. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt bei > 80 %, nach 10 Jahren bei etwa 60 %. Das rezidivfreie Überleben beträgt nach 5 Jahren rund 60 %, nach zehn Jahren 45 % (MacManus et al. 1998). Die Ergebnisse für Patienten in den begrenzten Stadien III unterscheiden sich nicht wesentlich von den Resultaten bei den Stadien I und II.

In der Studie von Sack et al. 1998 war die Wahrscheinlichkeit ein In-Field-Rezidiv zu entwickeln (11 % nach fünf Jahren, 22 % nach acht Jahren) insbesondere für Patienten mit Unterbrechung der Bestrahlung von ≥ 7 Tagen oder Unterdosierung erhöht. Bei Patienten im Stadium I, die in dieser Serie seltener mit einer TLI behandelt wurden, traten 80 % der Rezidive außerhalb der Bestrahlungsfelder auf.

Die Langzeit-Ergebnisse der Essener Studie, die für Patienten (18–65 Jahre) mit follikulären Lymphomen in den frühen Stadien die TLI mit der Extended-Field Bestrahlung verglichen hat, sind noch ausstehend.

Behandlung der fortgeschrittenen Stadien III und IV

Die Therapieentscheidung wird individuell in Abhängigkeit von der bestehenden Symptomatik, des Alters des Allgemeinzustandes und begleitender Komorbiditäten des

Patienten getroffen. Bei asymptomatischen Patienten ist aufgrund der langsamen Wachstumstendenz, ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Bei schneller Wachstumstendenz, Bulk-Tumor, B-Symptomatik oder hämatopoetischer Insuffizienz auftreten, besteht die Indikation zur systemischen Therapie.

Insbesondere bei den fortgeschrittenen follikulären NHL können durch eine Kombination von Chemotherapie (zum Beispiel CHOP: Cyclophosphamid/ Adriamycin/ Vincristin/ Prednison oder MCP: Mitoxantron/ Chlorambucil/ Prednison bei jüngeren Patienten oder Bendamustin bei Begleiterkrankungen oder älteren Patienten) und dem monoklonalen anti-CD20 Antikörper Rituximab lang anhaltende Remissionen und verbesserte Überlebensraten erreicht werden. In der Rezidivsituation zeigen in Studien die myeloablative Konsoldierung vor autologer Blutstammzelltransplantation und der Einsatz von an anti-CD20 Antikörper gekoppelten Radioisotopen (wie Y^{90} oder I^{131}) als Monotherapie oder Kombination mit einer systemischen Therapie ebenfalls viel versprechende Ergebnisse.

Die lokale Bestrahlung mit 36–40 Gy von Regionen mit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit (zum Beispiel initialer Bulk oder inkomplette Remission im PET-CT) nach erfolgter systemischer Therapie kann individuell diskutiert werden. Die Arbeit von Aviles et al. (2002) zeigt für Patienten mit kompletter Remission nach Chemotherapie und anschließender adjuvanter Involved-Field-Bestrahlung von Regionen mit initial hoher Tumorlast einen Vorteil sowohl im krankheitsfreien- als auch im Gesamtüberleben. In der palliativen Behandlung stellt die niedrig dosierte IF-Bestrahlung mit 2×2 Gy eine interessante Behandlungsoption mit hohen Remissionsraten bei gleichzeitig minimaler Toxizität dar; zumal bei eventueller späterer Progression eine erneute Bestrahlung in konventioneller Dosierung problemlos angeschlossen werden kann (Haas et al. 2003).

30.2.5 Primär extranodale NHL

Magenlymphome

Die Inzidenz von gastrointestinalen Lymphomen liegt bei etwa 0,8 Erkrankungen bezogen auf 100.000 Einwohner. Etwa zwei Drittel davon sind Magenlymphome. Etwa 40 % der im Magen diagnostizierten Lymphome sind niedrigmaligne B-Zell NHL des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT). Etwa 55 % der Erkrankungen sind den aggressiven großzelligen NHL zuzurechnen, davon aber wiederum ein Drittel mit MALT-Lymphom Anteilen (Koch et al. 2001). Eine chronische Helicobacter pylori-Infektion wird als der entscheidende Faktor bei der Entstehung der Magenlymphome angesehen (Parsonett et al. 1994). Mehr als 90 % der niedrigmalignen MALT-Lymphome sind Helicobacter positiv.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Gastroskopie mit Biopsie. Die obligate Helicobacter-Diagnostik erfolgt am histologischen Präparat und wird durch einen Urease-Schnelltest ergänzt. Die Stadieneinteilung der Magenlymphome erfolgt nach der modifizierten Ann Arbor Klassifikation (Tab. 30.9).

Therapie der Magenlymphome

Eine primäre operative Behandlung der Magenlymphome wird nur noch bei Komplikationen wie z. B. Perforation oder Hb-wirksamer Blutung durchgeführt.

Bei niedrigmalignen MALT-Lymphomen im Stadium I mit nachgewiesener Helicobacter pylori-Infektion wird die Keimeradikation als primäre Behandlung (Tripel- bzw. bei Persistenz als Reserveschema die Quadrupeltherapie) eingesetzt. Wird eine Keimfreiheit erreicht, kommt es im Verlauf von 3–6 Monaten bei mehr als drei Viertel der Fälle zu einer Rückbildung des Lymphoms. Eine nachfolgende, regelmäßige gastroskopische Kontrolle ist obligat. Bei fehlendem Therapieansprechen mit Befundpersistenz nach 12 Monaten oder Rezidiv sollte dann eine Bestrahlung erfolgen (Koch et al. 2006).

Bei indolenten Magenlymphomen im Stadium II und im Stadium I mit initial negativem Helicobacter pylori-Befund wird eine primäre Bestrahlung durchgeführt. Die abgeschlossene Studie (GIT-NHL 02/ 96)gab im Stadium II ein abdominelles Bad (Zwerchfellkuppeln bis Foramina obturatoria) mit Einzeldosen von 1,5 Gy–30 Gy vor. Nach 18 Gy erfolgteeine Umstellung der Technik auf eine geteilte Feldanordnung, d. h. seitliche Felder im Oberbauchbereich zur Nierenschonung und eine Fortführung der a.p./p.a.-Technik im kaudalen Anteil des Zielvolumens. Alternativ dazu wurde eine primäre und zur Einhaltung der Toleranzdosen wahrscheinlich günstigere 3D-CT gestützte Bestrahlungsplanung empfohlen. Der Magen, das duodenale C und die perigastrischen und angrenzenden paraaortalen Lymphknoten erhielten im Anschluss einen Boost von 10 Gy. Im Stadium I wurde in dieser Studie das Abdomen kranial unter Einschluss der Zwerchfellkuppeln und der kaudalen Feldgrenze auf Höhe der Unterkante des LWK5 bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Dosis von 30 Gy. Im Anschluss wurde dann eine Boostbestrahlung mit 10 Gy vorgeschlagen.

In der aktuellen Studie der DSGL (01/2003) wird eine stadienadaptierte Reduktion der oben genannten Zielvolumina empfohlen. So wird jetzt im Stadium I eine IF-Bestrahlung (Magen mit duodenalem C und perigastrischen sowie paraaortalen Lymphabflusswegen), im Stadium II_1 eine reduzierte EF-Bestrahlung (ähnlich dem abdominellen Bad aber untere Feldgrenze Höhe Unterkante LWK5,

s. oben) mit Boost und nur noch im Stadium II_2 ein abdominelles Bad mit Boost durchgeführt.

Auf die Einhaltung der Toleranzdosen insbesondere für Nieren und Leber muss sorgfältig geachtet werden. Prätherapeutisch ist eine Kontrolle der Leber- und Nierenwerte erforderlich. Zur seitengetrennten Beurteilung der Nieren wird zusätzlich ein Nierenfunktionsszintigramm empfohlen, da insbesondere die linke Niere unmittelbar an die Bestrahlungsfelder angrenzt.

Bei Magenlymphomen in den Stadien I und II können häufig langfristige Remissionen mit 5-Jahres Überlebensraten von 90 % erreicht werden (Koch et al. 2006).

Bei den fortgeschrittenen Stadien III und IV der indolenten Magenlymphome besteht häufig eine palliative Situation. Die systemische Behandlung richtet sich nach Alter, Allgemeinzustand und Symptomatik der Patienten. Die Indikationen für eine Strahlentherapie werden in Anlehnung an die Therapie der fortgeschrittenen nodalen NHL gestellt.

Aggressive NHL des Magens der Stadien I und II werden in der aktuellen Studie der DSGL (01/2003) mit einer Kombination bestehend aus dem anti-CD20 Antikörper Rituximab und dem Chemotherapieprotokoll CHOP-14 und einer anschließenden IF-Bestrahlung(Magen mit duodenalem C, perigastrische und paraaortale Lymphabflusswege sowie weitere befallene Lymphknoten) mit 40 Gy behandelt.

Bei NHL des Dünndarmes oder den noch selteneren Dickdarmlymphomen erfolgt neben der intraoperativen Diagnosestellung meist eine therapeutische Resektion. In Abhängigkeit der Histologie erfolgt die weitere Behandlung mit Chemotherapie und Bestrahlung, dann häufig in Anlehnung an die Magenlymphome. Auch hier wird ein Einschluss in die laufenden Studien empfohlen.

30.2.6 Orbitalymphome

Primäre NHL der Orbita sind selten und machen nur 1 % aller NHL aus (Fitzpatrick and Macko 1984). Unter dem Begriff Orbitalymphome werden die Tumoren subsumiert, die retrobulbär, aber auch im Augenlid, der Bindehaut oder den Tränendrüsen gefunden werden. Bei den noch selteneren intraokulären Lymphomen ist eine gleichzeitige Mitbeteiligung des ZNS bzw. die spätere Entwicklung eines zerebralen Lymphoms häufig (Rockwood et al. 1984). In 10 % der Fälle treten Orbitalymphome bilateral auf (Le et al. 2002, Galieni et al. 1997). Das Alter der Patienten liegt bei Diagnosestellung meist oberhalb von 50 Jahren. Die primären Orbitalymphome sind meist niedrigmaligne, der häufigste histologische Subtyp ist das MALT B-NHL.

Therapie der Orbitalymphome

Die alleinige Involved-Field-Bestrahlung wird im Stadium IE mit kurativem Ziel eingesetzt. Die chirurgische Behandlung beschränkt sich auf die bioptische Sicherung (Esik et al. 1996). In Abhängigkeit der befallenen Region, Befundausdehnung und -tiefe sind verschiedene Bestrahlungstechniken mit Photonen und Elektronen möglich.

In der Regel erfolgt bei retrobulbär gelegenem Tumor eine CT-gestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung in Maskenfixation. So kann eine Unterdosierung in der Tumorregion vermieden und eine Dosisabschätzung für die Risikostrukturen getroffen werden.

Ein Elektronen- oder Photonenstehfeld mit hängendem Linsenblock kann bei Befall der Konjunktiva bzw., wenn im Blockschatten liegenden Orbitaanteile nicht betroffen sind, eingesetzt werden. Die Bestrahlungsmaske wird im Bereich des betroffenen Auges ausgeschnitten, sodass der Patient den in kurzem Abstand direkt über der Augenlinse hängenden Block fixieren kann. Durch das während der Bestrahlung geöffnete Auge kann der Aufbaueffekt genutzt werden. Die Justierung des Blockes muss so erfolgen, dass auf den Verifikationsaufnahmen kein Halbschatten zu sehen ist. Bei Lidbefall kann zur Schonung der Augenlinse eine Gold- oder Bleilinse nach lokaler Anästhesie auf das Auge gesetzt werden.

Da bei intraokulärem Lymphombefall häufig eine zerebrale Mitbeteiligung vorliegt erfolgt in diesem Fall eine Behandlung gemäß der Therapie für ZNS-Lymphome (s.unten).

Bei der Behandlung der häufiger vorkommenden niedrigmalignen NHL werden heute meist Gesamtdosen von 30,6–36 Gy, bei Einzeldosen von 1,8 Gy, eingesetzt. Bereits nach 30 Gy können hier sehr gute Kontrollraten erreicht werden (Martinet et al. 2003; Le et al. 2002). Bei hochmalignen Orbitalymphomen wird eine Dosis von 34–40 Gy empfohlen (Bhatia et al. 2002; Martinet et al. 2003). Erfolgt die Bestrahlung nach Chemotherapie werden 30 Gy nach kompletter Remission und 36 Gy nach partieller Remission genannt (Pelloski et al. 2001; Bolek et al. 1999). Das Auftreten therapiebedingter Nebenwirkungen scheint allerdings bei Gesamtdosen von > 36 Gy anzusteigen (Bischof et al. 2007).

Die Bestrahlung wird in der Regel sehr gut vertragen. Akute Nebenwirkungen äußern sich meist in durch eine konjunktivale Injektion und ein Tränen des bestrahlten Auges. Zusätzlich können, in Abhängigkeit der gewählten Technik, ein periorbitales Erythem oder auch ein leichtes Ödem auftreten. Als Spätnebenwirkungen kann eine meist in milder Form verlaufende und mit künstlichen Tränen behandelbare Augentrockenheit auftreten. Die Wahrscheinlichkeit einer Kataraktentstehung lag im Literatur-Review von Bathia et al. bei 13 %–27 %, in Abhängigkeit

davon, ob ein Linsenblock eingesetzt wurde oder nicht. Über die Entstehung von Keratitiden, eine Erhöhung des Augeninnendrucks sowie die extrem seltene Retinopathie oder Schädigung des Sehnervs muss aufgeklärt werden.

Durch eine primäre Bestrahlung im Frühstadium lassen sich Remissionen von 90–100 % und ein krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben von 65–90 % erreichen. Rezidive außerhalb der Orbita können in 10–20 % auftreten (Le et al. 2002; Bhatia et al. 2002; Bischof et al. 2007). Esik et al. (1996) fanden in ihrer retrospektiven Auswertung nach alleiniger chemotherapeutischer Behandlung mit 42 % deutlich geringere lokale Kontrollraten als nach alleiniger Bestrahlung (100 %).

30.2.7 ZNS-Lymphome

Die Inzidenz von ZNS-Lymphomen liegt gegenwärtig bei 0,3 Erkrankungen bezogen auf 100.000 Einwohner. Fast alle dieser Lymphome sind hochmaligne. Die Erkrankung tritt gehäuft um das 60. Lebensjahr auf. Das Erkrankungsrisiko ist für immundefiziente Patienten, die in der Regel jünger sind, erhöht. 2–6 % der Patienten mit AIDS entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein ZNS-Lymphom (Welch et al. 1984). ZNS-Lymphome haben von allen NHL den höchsten Inzidenzanstieg, wobei dies nur zum Teil auf die HIV-Infektion zurückzuführen ist. Bei bis zu 40 % der Patienten sind positive Liquorbefunde zu erwarten.

Therapie

Durch eine, heute nicht mehr angewandte, alleinige chirurgische Therapie wird die Überlebenszeit, von 2–3 Monaten bei unbehandelten Patienten, auf 4–5 Monate angehoben (Woodman et al. 1985, Korfel et al. 2001). Eine neurochirurgische bioptische Tumorsicherung ist ausreichend; eine Tumorexstirpation bringt keine Vorteile. Eine antiödematöse Therapie mit Kortison sollte, um die Aussagekraft der Histologie nicht einzuschränken, erst nach Probeentnahme erfolgen.

Die primäre Ganzhirnbestrahlung unter Einschluss des Liquorraumes bis Höhe HWK 2 galt lange Zeit als Therapiestandard. Durch die gut verträgliche, alleinige Strahlentherapie werden bis zu 80 % Remission und ein medianes Überleben von 12–18 Monaten erreicht. Trotzdem versterben die meisten Patienten an einem Rezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei nur 4 % (DeAngelis 1995).

Durch die kombinierte Radiochemotherapie konnte eine Verlängerung des medianen Überlebens auf 33–46 Monate erreicht werden (O´Brien et al. 2000;De Angelis et al. 2002; Poortmans et al. 2003). Allerdings wurden durch diese Therapieintensivierung im Langzeitverlauf wesentlich höhere Raten an neurotoxischen Nebenwirkungen (Leukenzephalopathie mit Hirnatrophie), insbesondere bei älteren Patienten, beobachtet.

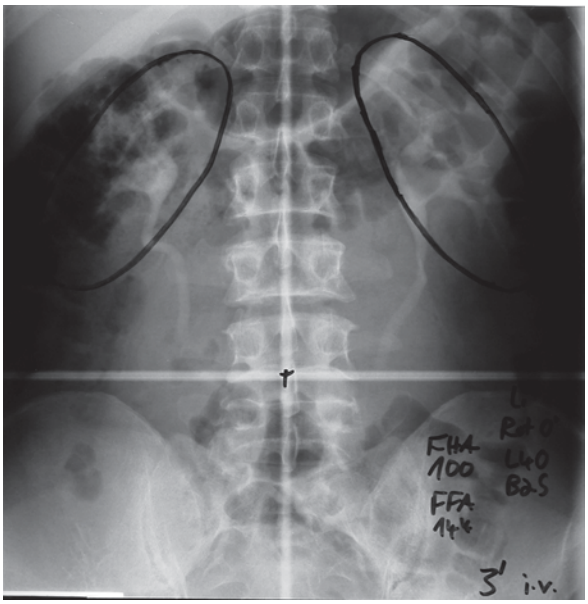


Abb. 30.10 Ganzhirnbestrahlung unter Einbeziehung der Liquorräume bis zur Unterkante des 2. Halswirbelkörpers. Die Asymetrie der kaudalen Feldgrenze erleichtert einen möglichen späteren Feldanschluss

Heute werden die ZNS-Lymphome meist primär chemotherapeutisch behandelt.Die Liquorgängigkeit ist dabei Voraussetzung für die Auswahl der Substanzen. Eine methotrexatbasierte Chemotherapie (MTX, intravenöse oder intrathekale Gabe) wird allein oder, wahrscheinlich noch wirksamer, in Kombination mit anderen Substanzen (z. B. Ara-C, Procarbacin, Vincristin, Dexamethason u. a.) eingesetzt (Schlegel et al. 2009).

Zur Zeit ist die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung der primären ZNS-Lymphome nicht eindeutig definiert; meist erfolgt ihr Einsatz nach ungenügendem Ansprechen der primären Chemotherapie, da die Rate an Leukenzephalopathien in dieser Sequenz niedriger erscheint,oder in der Rezidivsituation. In der laufenden Studien der deutschen Studiengruppe für primäre ZNS-Lymphome wird der Stellenwert der konsolidierenden Bestrahlung nach einer MTX-basierten Hochdosischemotherapie in der Primärtherapie bzw. der Ganzhirnbestrahlung in der Rezidivsituation geprüft.

Die Bestrahlung erfolgt über zwei seitliche Felder in Maskenfixation (Abb. 30.10). Der hintere Anteil der Orbita sollte mit in die Bestrahlungsfelder eingeschlossen werden. Gleichzeitig ist auf eine vollständige Erfassung der Temporallappen zu achten. Durch eine Asymmetrie der kaudalen Feldgrenze (Unterkante HWK 2) wird ein möglicher späterer Feldanschluss erleichtert. Die Scho-

nung des vorderen Augenabschnittes kontralateral wird durch eine Gantrykippung zum Divergenzausgleich um drei Grad (87° bzw. 273° bei üblicher Rückenlage) erreicht. Die Ganzhirnbestrahlung bis HWK 2 wird in Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Dosis von 39,6 Gy durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgt eine Boostbestrahlung der Tumorregion (8×1,8 Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy. Die 3D-Planung des Boosts sollte, aufgrund des häufig sehr guten Befundansprechens, auf Basis des vor Therapiebeginn angefertigten Bestrahlungsplanungs-CT erfolgen. Alternativ dazu ist eine Ganzhirnbestrahlung mit 1,5 Gy Einzeldosis bis 45 Gy ohne Boost möglich. Bei einem intraokulären Befall müssen beide Augen bis zu einer Dosis von 30–34 Gy mitbehandelt werden. Dann muss eine Schonung des vorderen Augenabschnittes erfolgen.

Bei Kontraindikation für eine Chemotherapie und nachgewiesenem Liquorbefall kann eine Bestrahlung des gesamten Kraniospinalraumes (Neuroachse mit kaudaler Feldgrenze SWK 3) erfolgen. Eine Kombination von Chemotherapie mit Bestrahlung der Neuroachse wird aufgrund der hohen Toxizität nicht empfohlen.

30.2.8 Kutane T-Zell-Lymhome

Kutane T-Zell NHL sind mit jährlich 0,4 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner selten und treten meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf. Männer erkranken häufiger. Die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom, als deren leukämische Form, treten am häufigsten auf. Die Erkrankung ist in der über Monate oder Jahre weitgehend uncharakteristisch verlaufenden Frühphase klinisch und pathologisch schwierig zu diagnostizieren und oft nicht von einem Ekzem oder einer Psoriasis vulgaris zu unterscheiden. Dann kommt es zur Ausbildung von dünnen erythematösen Läsionen (»Patches«), an denen der histologische Lymphomnachweis gelingt (Tabelle 6). Später erfolgt der Übergang in eine Plaque-Phase mit Zunahme der Effloreszenzen und im weiteren Verlauf bei steigender Infiltrationstiefe die tumoröse Phase der Erkrankung mit Ulzerationen. In den fortgeschrittenen Stadien ist eine Mitbeteiligung von peripheren Lymphknoten und viszeralen Organen möglich. Das Sézary-Syndrom ist durch eine generalisierte Erythrodermie mit Pruritus, Lymphadenopathie, sowie atypischen T-Lymphozyten (Sézary- oder Lutzner-Zellen)gekennzeichnet.

Therapie

In der Frühphase der Mycosis fungoides mit einzelnen, nur oberflächlichen Herden erfolgt meist eine PUVA-Therapie (Psoralene mit UV-A Licht) oder die topische Anwendung von Chemotherapeutika (BCNU u. a.). Die kutanen T-Zell-Lymphome sind äußerst strahlensensibel. Die Bestrahlung lokalisierter, umschriebener Läsionen mit Elektronen ist eine hocheffektive Therapie, die in Abhängigkeit von Größe und Ausdehnung der Befunde mit Gesamtdosen von 30–40 Gy (Einzeldosis 2–3 Gy) durchgeführt werden kann. Auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand um die Läsion ist zu achten. Bei fortgeschrittener Erkrankung stehen für die systemische Therapie Interferon α, Vitamin A-Derivate und verschiedene Chemotherapeutika (Methotrexat, Antrazykline usw.) zur Verfügung (Bunn et al. 1994).

Die Ganzhautbestrahlung wurde in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt und bot erstmals die Möglichkeit einer kurativen Behandlung der Mycosis fungoidesbei Zunahme von Ausdehnung und Infiltrationstiefe des Hautbefalls. In Mehrfeldertechniken oder durch Bestrahlung der auf einem Rotationsteller stehenden Patienten werden Gesamtdosen von 30–36 Gy in Einzeldosen von meist 1–1,5 Gy appliziert. Möglicherweise unterbelastete Areale wie Dammregion, Fußsohlen und Handflächen müssen mit zusätzlichen Elektronenfeldern aufgesättigt werden (Micaily et al. 1990). In der Regel müssen die Patienten während der Behandlung stationär betreut oder engmaschig überwacht werden um beispielsweise ein Tumorlysesyndrom zu verhindern oder, bei exulzerierenden Tumoren, eine adäquate Wundpflege zu gewährleisten.

Meist kommt es bereits in den ersten Wochen der Bestrahlung zu einem deutlichen Rückgang des oft quälenden Juckreizes. Durch die Ganzhaubestrahlung werden in den Frühstadien etwa 80–90 %, in den fortgeschrittenen Stadien immerhin noch bis zu 60% komplette Remissionen erreicht. Nach Ganzhautbestrahlung liegt das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben für die frühen Stadien bei rund 50 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 90 % (Ysebaert et al. 2004). Bei fortgeschrittener Erkrankung verschlechtert sich die Gesamtprognose deutlich, und das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben sinkt auf weniger als 20 % (Jones et al. 1994). Trotzdem kann durch die Ganzhautbestrahlung auch in den Stadien II–IV eine sehr gute Palliation mit deutlicher Reduktion der Symptomatik und hervorragendem Ansprechen der oft ausgedehnten und ulzerierenden, kutanen Befunde erreicht werden (Funk et al. 2008).

30.2.9 Studien

Wie bereits erwähnt, sollte versucht werden, alle Patienten mit NHL in Studien zu behandeln. Ein umfassender Überblick über die entsprechenden Studiengruppen mit

Adressen und die aktiven Studien wird unter ▶ www.lymphome.de gegeben.

Weitere Internetadressen:

- ▶ www.kompetenznetz-leukaemie.de
- ▶ www.studien.de

Literatur

Zu Morbus Hodgkin

Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. (2003) Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 348 (24) 2396–2406

Aleman BM, Raemaekers JM, Tomišič R et al. (2007) Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 67 (1) 19–30

Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al. (2007) Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 109 (5): 1878–1886

Anderson H, Crowther D, Deakin DP, Ryder WDJ, Radford JA (1991) A randomized study of adjuvant MVPP chemotherapy after mentle radiotherapy in pathological staged IA-IIB Hodgkin's disease: 10-year follow-up. Ann Oncol 2:49

Andrieu J, Coscas Y, Kramer P et al. (1985) Chemotherapy plus radiotherapy in clinical stage IA-IIIB Hodgkin's disease. Results of the H77 trial (1977–1980). In: Cavalli F, Bonadonna G, Rosencweig M (eds) Malignant lymphomas and Hodgkin's disease: experimental and therapeutic advances. Martinus Nijhoff, Dordrecht, pp 353–361

Angel CA, Warford A, Campbell AC, Pringle JH, Lauder I (1987) The immunohistology of Hodgkin's disease – Reed-Sternberg cells and their variants. J Pathol 153:21–30

Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H et al. (2005) A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). Ann Oncol 16 (1):124–131

Bar-Shalom R, Israel O, Harim N et al. (1996) Diffuse lung uptake of Ga-67 after treatment of lymphoma: Is it of clinical importance? Radiology 199:473–476

Bartlett N, Rosenberg S, Hoppe R, Hancock S, Horning S (1995) Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. J Clin Oncol 13:1080–1088

Barton M, Boyages J, Crennan E et al. (1995) Radiation therapy for early stage Hodgkin's disease: Australasian patterns of care. Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:227–236

Bates N, Williams M, Bessell E, Hudson G, Hudson B (1994) Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved field radiotherapy and clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: a British National Lymphoma Investigation pilot study. J Clin Oncol 12:288–296

Bathia S, Robinson LL, Oberlin O et al. (1996) Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 334:745–751

Bennett MH, MacLennan KA, Hudson BV, Hudson GV (1990) The clinical and prognostic relevance of histopathologic classification in Hodgkin's disease. Prog Surg Pathol 10:127

Bierman P, Bagin R, Jagannath S et al. (1993) High dose chemotherapy followed by autologous hematopoetic rescue in Hodgkin's disease: long-term follow-up in 128 patients. Ann Oncol 4:767

Biti G, Cimino G, Cartoni C et al. (1992) Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. J Clin Oncol 10:378–382

Biti G, Celai E, Magrini SM, Papi MG, Ponticelli P, Boddi V (1994) Second solid tumors and leukemia after treatment for Hodgkin's disease: an analysis of 1121 patients from a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:25–31

Bjorkholm M, Holm M, Mellstedt H (1977) Immunologic profile in patients with cured Hodgkin's disease. Scand J Haematol 19:361–368

Bloomfield C, Pajak T, Glicksman A et al. (1982) Chemotherapy and combined modality therapy for Hodgkin's disease: a progress report on Cancer and Leukemia Group B studies. Cancer Treat Rep 66:835–846

Bonadonna G (1982) Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease. The Richard and Hina Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res 42:4309–4320

Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, Lena MD, Uslenghi C (1975) Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycine, bleomycine, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 36:252–259

Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. (2011) *Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles* of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group Nov 10;29(32):4234–4242

Brizel DM, Gockerman JP, Crawford J et al. (1994) A pilot study of etoposide, vinblastine, and doxorubicin plus involved field irradiation in advanced, previously untreated Hodgkin's disease. Cancer 74:159–163

Brown A, Urie M, Barest G et al. (1991) Three-dimensional photon treatment planning for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:205–215

Canellos G, Young RC, DeVita VD (1972) Combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease in relapse following extensive radiotherapy. Clin Pharm Ther 13:750

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. (1992) Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 327:1478

Canellos GP, Horvich A (1999) Management of recurrent Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (eds) Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 507–519

Carbone PP, Kaplan H, Musshoff K (1971) Report of the committee on Hodgkin's disease staging. Cancer Res 31:1860–1861

Carde P, Burgers JM, Henry-Amar M et al. (1988) Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. J Clin Oncol 6:239–252

Carde P, Hagenbeek A, Hayat M et al. (1993) Clinical staging versus laparotomy and combine modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol 11:2258–2272

Carde P, Noordijk E, Hagenbeek A et al. (1997) Superiority of EBVP chemotherapy in combination with involved field irradiation over subtotal nodal irradiation in favorable clinical stage I-II Hodgkin's disease: the EORTC-GPMC H7F randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 16:13 (abst)

Carmel RJ, Kaplan HS (1976) Mantle irradiation in Hodgkin's disease – an analysis of technique, tumor eradication, and complications. Cancer 37:2813–2825

Castellino R, Dunnick N, Goffinet D et al. (1983) Predictive value of lymphography for sites of subdiaphragmatic disease encountered at staging laparotomy in newly diagnosed Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1:532

Coia L, Hanks G (1988) Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: An analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:29–35

Coltman C, Myers J, Montague E et al. (1982) The role of combined radiotherapy and chemotherapy in the primary management of Hodgkin's disease. In: Rosenberg S, Kaplan H (eds) Malignant lymphomas: etiology, immunology, pathology, treatment. Academic Press, pp 523–536

Connors JM, Yahalom J, Noordijk EM (1999) Principles of combined-modality therapy in Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (eds) Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 395–407

Cosset J, Ferme C, Noordijk E (1996) Combined modality therapy for poor prognosis stages I and II Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 6:185

Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT, Mauch PM (1987) Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. J Clin Oncol 5:1041–1049

Davis AB (1911) Report of a case of Hodgkin's disease complicated by pregnancy. Bull Lying-in Hosp NY 7:151–158

De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. (2009) Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol 27:4239–4246

DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM et al. (1980) Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients in the National Cancer Institute. Ann Intern Med 92:587–595

Diehl V, Pfreundschuh M, Loeffler M et al. (1987) Therapiestudien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe. Zwischenergebnisse der Studienprotokolle HD1, HD2 und HD3. Onkologie 10:62–66

Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuh M et al. (1995) Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol 6:901–910

Diehl V, Sieber M, Rüffer U et al. (1997) BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Group. Ann Oncol 8:143–148

Diehl V, Franklin J et al. (1998 a) BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 9 (Suppl 5):67–71

Diehl V, Franklin J, Hasenclever D et al. (1998 b) BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 16:3810–3821

Diehl V, Sextro M, Franklin J et al. (1999) Clinical presentation, course, and prognosis factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: a report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's disease. J Clin Oncol 17:776

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 348 (24) 2386–2395

Dühmke E, Diehl V, Loeffler M et al. (1996) Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended-field radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:305–310

Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M et al. (2001) Low dose radiation is sufficient for noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. J Clin Oncol 19:2905–2914

Dunn J (1994) Doxorubicin-induced cardiomyopathy. J Pediatr Oncol Nurs 11:152–160

Dutcher J, Wiernik P (1985) Combined modality treatment of Hodgkin's disease confined to lymph nodes. Dev Oncol 32:317–327

Easson E, Russel M (1963) The cure of Hodgkin's disease. Br J Med 1:1704–1707

Eich HT, Diehl V, Goergen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD11 trial. J Clin Oncol 2010: in press

Eich HT, Engenhart-Cabillic R, Hansemann K, et al. (2008) Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable (HD10) and early-unfavorable (HD11) Hodgkin´s lymphoma – an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(5):1419–1424.

Eich HT, Gossmann A, Engert A, et al. (2007) A contribution to solve the problem of the need for consolidative radiotherapy after intensive chemotherapy in advanced stages of Hodgkin's lymphoma - analysis of a quality control program initiated by the radiotherapy reference center of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 69 (4):1187–1192.

Eich HT, Haverkamp U, Engert A et al. (2005) Biophysical analysis of the acute toxicity of radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma – a comparison between extended field and involved field radiotherapy based on the data of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 63 (3):860–865

Eich HT, Müller R-P (2005) The radiotherapy reference panel - experiences and results of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Eur J Haematol 75 (Suppl 66) 98–105

Eich HT, Müller R-P (2007) Current role and future developments of radiotherapy in early-stage favourable Hodgkin's lymphoma. Strahlenther Onkol (Sondernr 2) 16–18

Eich HT, Müller R-P, Engenhart-Cabillic R, et al. (2008) Involved Node Radiotherapy in early-stage Hodgkin's Lymphoma – Definition and Guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Strahlenther Onkol; 184 (8):406–410

Eich HT, Müller RP, Schneeweiss A et al. (2004 a) Initiation of a teleradiotherapeutic network for patients in German lymphoma studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:805–808

Eich HT, Staar S, Gossmann A et al. (2004b) Centralized radiation oncological review of cross-sectional imaging of Hodgkin's disease leads to significant changes of the required involved field – results of a quality assurance program of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1121–1127

Eich HT, Zimmermann C, Müller R-P. 2010)Involved-Node-Radiotherapie in frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms. Onkologe 2010;16:35–40

Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. (2003) Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood 101 (11):4285–4289

Engert A, Schiller P, Josting A, et al. (2003) Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-

field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's lymphoma Study Group. J Clin Oncol 21 (19):3601–3608
Engert A, Ballova V, Haverkamp H et al. (2005) Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. J Clin Oncol 23 (22):5052–5060
Engert A, Franklin J, Eich HT et al. (2007) Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favourable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. J Clin Oncol 25 (23):3495–3502
Engert A, Diehl V, Franklin J al. (2009) BEACOPPescalated in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin Lymphoma: 10 years follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. Sep 20;27(27):4548–4554
Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P et al. (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 363:640–652
Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet May 12;379(9828):1791–1799
Erdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB (1992) Hodgkin's disease in the elderly. Cancer 70:830
Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S et al. (1994) Low-dose involved-field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 120:903–912
Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. (2007) Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med.357(19):1916–1927
Fletcher GH, Shukovsky LJ (1975) The interplay of radiocurability and tolerance in the irradiation of human cancers. J Radiol Electrol Med Nucl 56:383–400
Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. (2007) Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 25 (24):3746–3752
Gehan E, Sullivan M, Fuller L et al. (1990) The intergroup Hodgkin's disease study in children. Cancer 65:1429–1437
Gelb AB, VandeRijn M, Warnke RA (1996) Pregnancy-associated lymphomas. A clinico-patologic study. Cancer 78:304
Gilbert R (1925) La roentgentherapie de la granulomatose maligne. J Radiol Electrol 9:509–514
Gilbert R (1939) Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis); anatomic and clinical foundations; governing principles, results. Am J Roentgenol 41:198–241
Gilbert R, Babaiantz L (1931) Notre methode de roentgentherapie de la lymphogranulomatose (Hodgkin); resultats eloignes. Acta Radiol 12:523–529
Ginzton E, Mallory K, Kaplan H (1957) The Stanford medical linear accelerator I: design and development. Stanford Med Bull 15:123–140
Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al. (2006) Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. Radiother Oncol 79 (3) 270–277
Glaser S, Lin R, Stewart S et al. (1997) Eppstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. Int J Cancer 70:375
Glatstein E, Guernsey J, Rosenberg S, Kaplan H (1969) The value of laparotomy and splenectomy in staging of Hodgkin's disease. Cancer 24:709–718
Goldie JH, Coldmann AJ (1979) A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treatm Rep 63:1727–1733
Gomez G, Sullivan M, Fuller L et al. (1984) Large mediastinal mass in Hodgkin's disease. Results of two treatment modalities. Am J Clin Oncol 6:65–73
Gross NJ (1977) Pulmonary effects of radiation therapy. Ann Intern Med 86:81–92
Hagemeister F, Fuller L, Velasquez W et al. (1982) Stage I and II Hodgkin's disease: involved-field radiotherapy versus extended-field radiotherapy versus involved-field radiotherapy followed by six cycles of MOPP. Cancer Treat Rep 66: 789–798
Hancock S, Hoppe R, Horning S (1988) Intercurrent death after Hodgkin's disease therapy in radiotherapy and adjuvant MOPP trials. Ann Intern Med 109:183
Hancock S, Cox R, Dougall IM (1991) Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 325:599–605
Hancock S, Tucker MA, Hoppe RT (1993 a) Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 85:25–31
Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (1993 b) Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 270:1949–1955
Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT (1993 c) Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol 7:1208–1215
Hancock S, Hoppe RT (1996) Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 6:225–242
Hanks G, Kinzie J, White R, Herring D, Kramer S (1983) Patterns of care outcome studies: Results of national practice in Hodgkin's disease. Cancer 51:569–573
Hansmann ML, Wacker HH, Radzun HJ (1986) Paragranuloma is a variant of Hodgkin's disease with predominance of B-cells. Virchows Arch A 409:171–181
Harris NL, Jaffe ES, Stein H (1994) European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361
Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V (1996) Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 7 (Suppl 4):95–98
Haybittle J, Easterling M, Bennett M et al. (1985) Review of British National Lymphoma Investigation Studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. Lancet 1:967–972
Henry-Amar M (1992) Second cancer after the treatment of Hodgkin's disease – a report from the international Database on Hodgkin's disease. Ann Oncol 3 (Suppl 4):117–128
Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M et al. (1991) Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Ann Intern Med 114:361–365
Herbst C, Rehan FA, Brillant C et al. (2001) Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Haematologica. 95 (3):494–500
Hirsch A, Els NV, Straus DJ et al. (1996) Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol 14:1297–1305
Hodgkin T (1832) On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. Med Chir Trans 17:69–97

Hoogstraten B, Holland J, Kramer S et al. (1973) Combination chemotherapy radiotherapy for stage III Hodgkin's disease. Arch Intern Med 131:424–428
Hoppe RT (1983) The definitive management of limited and intermediate stages of Hodgkin's disease with radiotherapy alone. In: Bennett JM (ed) Controversies in the management of lymphomas. Nijhoff, Dordrecht, pp 129–150
Hoppe RT (1996) Hodgkin's disease – the role of radiation therapy in advanced disease. Ann Oncol 7 (Suppl 4):99–103
Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS (1982) The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation allone or combined modality therapy: the Stanford experience. Blood 59:455–465
Hoppe R, Horning S, Hancock S, Rosenberg S (1989) Current Standford clinical trials for Hodgkin's disease. Recent results in cancer research. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Hoppe RT, Cosset JM, Santoro A, Wolf J (1999) Treatment of unfavorable prognosis stage I-II Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (eds) Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 459–481
Horning SJ, Hoppe RT, Rosenberg SA (1984) The Stanford Hodgkin's disease trials 1967–1983. In: Jones SE, Salmon SE (eds) Adjuvant therapy of cancer IV. Grune & Stratton, New York
Horning S, Hoppe R, Hancock S (1988) Vinblastine, bleomycin, and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. J Clin Oncol 6:1822
Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA (1994) Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. J Clin Oncol 12:297–305
Horning SJ, Bennett JM, Bartlett NL, Williams J, Neuberg D, Casileth P (1996) 12 weeks of chemotherapy stanford V) and involved field radiotherapy (RT) are highly effective for bulky and advanced stage Hodgkin's disease: a limited institution ECOG pilot study. Blood 88:2681 (abst)
Horning SJ, Hoppe RT, Mason J et al. (1997) Stanford-Kiaiser Permanente G1 study for clinical stage I to IIA Hodgkin's disease: subtotal lymphoid irradiation versus vinblastine, methotrexate, and bleomycin chemotherapy and regional irradiation. J Clin Oncol 15:1736–1744
Hudson MM, Greenwald C, Thompson E (1993) Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involvedfield radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. J Clin Oncol 11:100–108
Hunger SP, Link MP, Donaldson SS (1994) ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. J Clin Oncol 12:2160–2166
Hutchinson GB (1976) Survival and complications of radiotherapy following involved and extended field radiotherapy of Hodgkin's disease stage I and II. A collaborative study. Cancer 38:288–305.
Hutchinson G, Allison R, Fuller L et al. (1984) Collaborative study: radiotherapy of stage I and II Hodgkin's disease. Cancer 54:1928–1942 alone.
Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood. 107 (1):52–59
Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. (2007) Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. Eur J Haematol. 78 (3):206–212
Jackson H, Parker F (1944) Hodgkin's disease. II Pathology. N Engl J Med 231:35–44
Johnson R, Thomsa L, Schneiderman M et al. (1970) Preliminary experience with total nodal irradiation in Hodgkin's disease. Radiology 96:603–608
Josting A, Katay I, Rueffer U et al. (1998) Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM). Ann Oncol 9:289
Josting A, Rueffer U, Franklin J et al. (1999) Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive Hodgkin's lymphoma – a report from the German Hodgkin's Disease Study Group (GHSG). Blood 10 (Suppl 1):2299a
Josting A, Reiser M, Rueffer U (2000) Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's disease – Is there a chance for cure? J Clin Oncol 18:332
Josting A, Nogova L, Franklin J et al. (2005) Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's Lymphoma: A retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 23 (7):1522–1529
Juweid ME (2006) Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 510-1:259–265
Kaldor J, Day N, Bell J et al. (1992) Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study. Int J Cancer 52:677
Kaplan H (1962) The radical radiotherapy of Hodgkin's disease. Radiology 78:553–561
Kaplan H (1966 a) Long-term results of palliative and radical radiotherapy of Hodgkin's disease. Cancer Res 26:1250–1252
Kaplan HS (1980) Hodgkin's disease, 2nd edn. Harvard University Press, Cambridge
Kaplan HS, Rosenberg SA (1966) Extended-field radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: short-term results of 2 randomized clinical trials. Cancer Res 26:1268–1276
Kinzie J, Hanks G, Maclean C, Kramer S (1983) Patterns of care study: Hodgkin's disease relapse rate and adequacy of portals. Cancer 52:2223–2226
Klimm B, Eich HT, Haverkamp H et al. (2007) Poorer outcome of elderly patients treated with extended-field radiotherapy compared with involved-field radiotherapy after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. Ann Oncol 18 (2):357–363
Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. (2008) Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 112 (10):3989–3994
Kriz J, Bangard C, Haverkamp U, Bongartz R et al. (2012) Quality control of involved-field radiotherapy for patients with early stage Hodgkin's lymphoma based on a central prospective review. Comparison of the results between two study generations of the German Hodgkin Study Group. Strahlenther Onkol. Aug;188(8):660–665
Lagarde P, Eghballi H, Bonichon F, Mascarel ID, Chauvergne J, Haerni B (1988) Brief chemotherapy associated with extended field radiotherapy in Hodgkin's disease. Long-term results in a series of 102 patients with clinical stages I-IIIA. Eur J Cancer Clin Oncol 24:1191–1198
Lee CKK, Aeppli DM, Bloomfield CD, Levitt SH (1987) Hodgkin's disease: a reassessment of prognostic factors following modification of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:983–991
Leibenhaut MH, Hoppe RT, Efron B, Halpern J, Nelson T, Rosenberg SA (1989) Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. J Clin Oncol 7:81–91
Levitt SH, Lee CKK (1983) Radical radiation therapy in the treatment of laparotomy staged Hodgkin's disease patients. In: Amendola

BE, Amendola MA (eds) Recent trends in radiation oncology and related fields. Elsevier, Amsterdam, pp 21–38
Linch D, Winfield D, Goldstone A et al. (1993) Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. Lancet 341:1051
Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez AA, Sallan SE, Sanders SP (1991) Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood (see comments). N Engl J Med 324:808–815
Lister T, Crowther D, Sutcliffe S (1989) Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7:1630
Loeffler M, Bosteanu O, Hasenclever D et al. (1998) Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's disease Overview Study Group. J Clin Oncol 16:818–829
Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M et al. (1997) Dose-response relationship of complimentary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol 15:2275–2287
Longo D, Glatstein E, Duffey P et al. (1991) Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of earlystage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 9:960–971
Longo DL (1990) The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Semin Oncol 17:716–735
Longo DL, Young RC, DeVita VT (1982) Chemotherapy for Hodgkin's disease. Cancer Treatm Rep 66:925–936
Lukes RJ, Buttler JJ (1966) The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 26:1063–1081
Lukes RJ, Buttler JJ, Hicks EB (1966) Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer 19:317–344
Macdonald DA, Ding K, Gospodarowicz MK et al. (2007) Patterns of disease progression and outcomes in a randomized trial testing ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 18:1680–1684
MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, Vaughan-Hudson B, Easterling MJ, Vaughan-Hudson G, Jelliffe AM (1989) Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. Cancer 64:1686–1693
Mattaei D, Kliem G, Döler W et al. (1993) Vergleichende Betrachtung von Paraaortalfeldern im Rahmen der Deutschen Hodgkin-Studie. Strahlentherapie Onkol 169:590–594
Mauch P (1998) What is the role for adjuvant radiation therapy in advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol 16:815–817
Mauch P, Goodman R, Hellman S (1978) The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. Cancer 42:1039–1045
Mauch P, Larson D, Osteen R et al. (1990) Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. J Clin Oncol 8:257
Mauch P, Tarbell N, Skarin A, Rosenthal D, Weinstein H (1987) Wide-field radiation therapy alone or with chemotherapy for Hodgkin's disease in relapse from combination chemotherapy. J Clin Oncol 5:544–549
Mauch P, Tarbell N, Weinstein H et al. (1988) Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. J Clin Oncol 6:1576–1583
Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC et al. (1996) Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's diasease: long-term analysis of risk factors and outcome. Blood 87:3625–3632
Mauch PM, Kalish LA, Markus KC et al. (1995) Long term survival in Hodgkin's disease: Relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. Cancer J Sci Am 1:33–42
Mefferd JM, Donaldson SS, Link MP (1989) Pediatric Hodgkin's disease: Pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:679–685
Mendenhall NP, Cantor AB, Barre DM, Lynch JWL Jr, Million RR (1994) The role of prognostic factors in treatment selection for early-stage Hodgkin's disease. Am J Clin Oncol 17:189–195
Meyer RM, Gospadorowicz MK, Connors JM et al. (2005) Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 23:4634–4642
Miettinen M, Franssila KO, Saxen E (1983) Hodgkin's disease, lymphocyte predominance nodular. Increased risk of subsequent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 51:2293
Munker R, Hasenclever D, Bosteanu O, Hiller E, Diehl V (1995) Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. J Clin Oncol 13:403
Musshoff K, Boutis L (1967) Die Frage der Heilbarkeit der Lymphogranulomatose, beurteilt nach den Behandlungsergebnissen der Freiburger Medizinischen Klinik. Verh Dt Ges Inn Med 73:322–329
Musshoff K, Boutis L (1968) Therapy results in Hodgkin's disease. Cancer 21:1100–1113
Musshoff K, Weidkuhn V, Bammert J, Felker HU (1985 a) Diagnostik und Therapie der Hodgkin'schen Erkrankung in Freiburg im Breisgau 1964–1976. 1. Mitteilung: Ergebnisse des Gesamtkollektivs. Strahlentherapie 161:581–595
Musshoff K, Weidkuhn V, Bammert J, Felker HU (1985 b) Diagnostik und Therapie der Hodgkin'schen Erkrankung in Freiburg im Breisgau 1964–1976. 2. Mitteilung: Ergebnisse der Behandlungsperiode 1971–1976 im Vergleich zur Periode 1964–1971. Strahlentherapie 161:596–614
Naida JD, Eisbruch A, Schoeppel SL, Sandler HM, Turrisi AT, Lichter AS (1996) Analysis of localization errors in the definition of the mantle field using a beams eye view treatment planning system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35:377–382
Nissen N, Nordentoft A (1982) Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. Cancer Treat Rep 66:799–803
Nogová L, Reineke T, Josting A, et al. (2005) Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma–comparison of outcomes. Eur J Haematol 66 Suppl:106–110
Nogová L, Reineke T, Eich HT, et al. (2005) Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol 16 :1683–1687
Noordijk E, Carde P, Hagenbeek A (1997) A combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials »H7-VF« and »H7-U«. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:173 (abst)
Noordijk E, Kluin-Nelemanns J (1997) Stage I or II Hodgkin's disease: more chemotherapy and less irradiation. Ned Trijdschr Geneeskd 142:1281
Noordijk EM, Carde P, Mandard AM et al. (1994) Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage

Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group and Pierre-et Marie-Curie. Ann Oncol 5 (Suppl 2):107–112
Nordentoft A (1972) Radiotherapy in 50 cases of Hodgkin's disease in stages I and II. Report from the Lymphogranulomatosis Committee. Ugeskr Laeger 134:2383–2385
Pavlovsky S, Maschio M, Santarelli MT et al. (1988) Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I/II Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 80:1466
Pavlovsky S, Schvartzman E, Lastiri F et al. (1997) Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable-prognosis untreated Hodgkin's disease. J Clin Oncol 15:2652–2658
Peters MV (1966) Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease. Cancer Res 26:1232–1243
Peters MV (1950) A study in survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am J Roentgenol 63:299–311
Peters MV, Middlemiss K (1958) A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. Am J Roentgenol 79:114–121
Podoloff DA (1996) Diffuse lung uptake of Ga-67 in treated lymphoma: Another milestone on the road to understanding. Radiology 199:318–320
Press OW, Leblanc M, Lichter AS et al. (2001) Phase III randomized Intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. J Clin Oncol 22:4238–4244
Prosnitz LR, Curtis AM, Knowlton AH, Peters LM, Farber LR (1980) Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: significance of large mediastinal masses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:809–813
Prosnitz LR, Wu JJ, Yahalom J (1996) The case for adjuvant radiation therapy in advanced Hodgkin's disease. Cancer Invest 14:361–370
Pusey W (1902) Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to x-ray: a preliminary report. JAMA 38:166–169
Radford JA, Crowther D, Rohariner AZS et al. (1995) Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChIVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. J Clin Oncol 13:2379
Raemaekers J, Burgers M, Henry-Amar M et al. (1997) Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABVD chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial. The EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et Marie-Curie. Ann Oncol 8 (Suppl 1):111–114
Raemaekers J. (2010) EORTC/GELA/IIL randomized intergroup trial in early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with stages I/II Hodgkin's lymphoma. Presented at the 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, October 24–26
Reed D (1902) On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp rep 10:133
Regula DP, Hoppe RT, Weiss LM (1988) Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. N Engl J Med 318:214
Roach M, Brophy N, Cox R, Varghese A, Hoppe RT (1990) Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol 8:623
Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 141:259
Röntgen WG (1895) Über eine neue Art von Strahlen. Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 30:132–141
Rosenberg SA (1996) The management of Hodgkin's disease: Half a century of change. Ann Oncol 7:555–560
Rosenberg SA, Kaplan HS (1985) The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:5
Rosenberg SA, Kaplan HS (1970) Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. Calif Med 113:23–38
Rosenthal SR (1936) Significance of tissue lymphocytes in the prognosis of lymphogranulomatosis. Arch Pathol 21:628
Rostock R, Giangreco A, Wharam M, Lenhard R, Siegelman SS, Order SE (1982) CT scan modification in the treatment of mediastinal Hodgkin's disease. Cancer 49:2267–2275
Rubin P, Casarett G (1968) Clinical radiation pathology. WB Saunders, Philadelphia
Rueffer U, Josting A, Franklin J et al. (2004) Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. Ann Oncol 15 (7): 1079–1085
Sadural E (1995) Haematological malignancies during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 38:535
Salloum E, Doria R, Schubert W et al. (1996) Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. J Clin Oncol 14:2435–2443
Santoro A (1997) Annual Conference of ECCO. Hamburg (abstr.)
Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P et al. (1987) Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J Clin Oncol 5:27–37
Santoro A, Bonfante V, Viviani S et al. (1996) Subtotal nodal (STNI) vs. involved field (IFRT) irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease (HD). Proc Am Soc Clin Oncol 15:415
Santoro A, Viviani S, Villarreal C et al. (1986) Salvage therapy in Hodgkin's disease irradiation failures: superiority of doxorubicin-containing regimens over MOPP. Cancer Treat Rep 70:343
Santoro A, Viviani S, Zucali R et al. (1983) Comparative results and toxicity of MOPP vs ABVD combined with radiotherapy (RT) in PS IIB, III (A, B) Hodgkin's disease (HD). Annual Meeting American Society of Clinical Oncology, San Diego, CA
Schewe K, Reavis J, Kun L, Cox J (1988) Total dose, fraction size, and tumor volume in the local control of Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:25–28
Schmitz N, Sextro M, Pfistner B (1999) HDR-1: high-dose therapy (HDT) followed by hematopoetic stem cell tranplantation (HSCT) for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD): final results of a randomized GHSG and EBMT trial (HD-R1). Proc Am Soc Clin Oncol 18 (Suppl 5):18
Schmoll H (1982) Review of etoposide single-agent activity. Cancer Treatment Rev 9 (Suppl):21–30
Schomberg PJ, Evans RG, O'Connel MJ et al. (1984) Prognostic significance of mediastinal mass in adult Hodgkin's disease. Cancer 53:324–328
Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. (2008) Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood 111 (1):109–111
Senn N (1903) Therapeutical value of roentgen ray in treatment of pseudoleukemia. NY Med J 77:665–668
Shahidi M, Kamangari N, Ashley S et al. (2006) Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. Radiother Oncol 78:1–5
Shore T, Nelson N, Weinerman B (1990) A meta-analysis of stages I and II Hodgkin's disease. Cancer 65:1155–1160

Sienawski M, Franklin J, Nogova L et al. (2007) Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 25 (15):2000–2005
Sommers R, Tubiana M, Henry-Amar M (1989) EORTC lymphoma cooperative group studies in clinical stage I-II Hodgkin's disease 1963–1987. Rec Results Cancer Res 117:175–181
Specht L (1996) Prognostic factors in Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 6:146
Specht L, Gray R, Clarke M, Peto R (1998) The influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early stage Hodgkin's disease: a metaanalysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. J Clin Oncol 16:830–843
Specht L, Nissen N (1989) Hodgkins disease and age. Eur J Haematol 43:127
Specht LK, Hasenclever D (1999) Prognostic factors of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (eds) Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 295–326
Stein H, Schwarting R, Dallenbach F, Dienemann D (1989) Immunology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Recent Results Cancer Res 117:14–27
Sternberg C (1898) Über eine eigenartige unter dem Bilde der pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Ztschr Heilk 19:21
Straus DJ, Myers L, Passe S (1980) The eight-drug/radiation therapy program (MOPP/ABVD/RT) for advanced Hodgkin's disease – a follow-up report. Cancer 46:233–239
Straus DJ, Yahalom J, Gaynor J et al. (1992) Four cycles of chemotherapy and regional radiation therapy for clinical earlystage and intermediate-stage Hodgkin's disease. Cancer 69:1052–1060
Sutcliffe S, Gospodarowicz M, Bergsagel D et al. (1985) Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. J Clin Oncol 3:393
Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, Hudson BV, Bennett MH, Lennan KAM (1992) Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. Br J Med 304:1137–1143
Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson V et al. (1993) Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease and splenectomy. Br J Cancer 68:1006–1011
Tarbell N, Thompson L, Mauch P (1990) Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:275
Tesch H, Diehl V, Lathan B et al. (1998) Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbacine and prednison scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 92:4560
Thompson DE, Mabuchi K, Ron E et al. (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. Radiat Res 137:17. Published erratum appears in Radiat Res 139:129
Torti FM, Portlock CS, Rosenberg SA, Kaplan HS (1981) Extralymphatic Hodgkin's disease. Prognosis and response to therapy. Am J Med 70:487–492
Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P (1989) Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. Blood 73:47
Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M et al. (1984) Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. Cancer 54:885–894
Tubiana M, Mathe G, Laugier A (1968) Current clinical trials in the radiotherapy of Hodgkin's disease. Cancer Res 26:1277–1278
Tucker M (1993) Second cancers following Hodgkin's disease. Hematol Clin North Am 7:389
Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA (1988) Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. N Engl J Med 318:76
Tucker MA, Jones PH, Boice JD et al. (1991) Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. Cancer Res 51:2885
Uematsu M, Tarbell NJ, Siver B et al. (1993) Wide-field radiation therapy with or without chemotherapy for patients with Hodgkin's disease in relapse after initial combination chemotherapy. Cancer 72:207
Valagussa P (1993) Second neoplasms following treatment of Hodgkin's disease. Curr Opin Oncol 5:805
Van Leeuwen F, Sommers R, Taal B (1989) Increased risk of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma and leukemia following Hodgkin's disease. J Clin Oncol 7:1046
Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeck A et al. (1994) Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. J Clin Oncol 13:312–325
Van Leeuwen FE, Swerdlow AJ, Valagussa P (1999) Second Cancers after treatment of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armittage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (eds) Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 607–633
Vaughan-Hudson B, Maclennan KA, Bennett MH, Easterling MJ, Hudson GV, Jelliffe AM (1987) Systemic disturbance in Hodgkin's disease and its relation to histopathology and prognosis (BNLI report no. 30). Clin Radiol 38:257–261
Vijayakumar S (1992) What dose in Hodgkin's disease? A review of dose-response data. Onkologie 15:190–196
Vijayakumar S, Myrianthopoulos L (1992) An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. Radiother Oncol 24:1–13
Vijayakumar S, Rosenberg I, Brandt T, Spelbrink D, Rubin S (1992) Quantification of doses to mediastinal lymph nodes in Hodgkin's disease. Med Dosimetry 17:87–94
Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. (1996) Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. J Clin Oncol 14:1421
Westling P (1965) Studies of the prognosis in Hodgkin's disease. Acta Radiol 245:5
Wiernik P, Lichtenfeld D (1975) Combined modality therapy for localized Hodgkin's disease. Oncology 32:208–213
Wilks S (1865) Case of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. Guy's Hosp Rep 11:56–67
Wirth A, Corry J, Laidlaw C, Matthews J, Liew KH (1997) Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:599–607
Zietman AL, Linggood RM, Brookes AB, Convey K, Piro A (1991) Radiation therapy in the management of early stage Hodgkin's disease. Cancer 68:1869
Zittoun R, Audebert A, Hoerni B et al. (1985) Extended versus involved field irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. J Clin Oncol 3:207–214

Zu Non-Hodgkin-Lymphome

Aviles A, Delgado S, Fernandez R et al. (2002) Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. Eur J Haematol 68:144–149

Aviles A, Delgado S, Nambo MJ et al. (1994) Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients with stage IV diffuse large cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:799–803

Bay JY, Gomez F, Sebban C et al. (1998) The International Prgnostic Index correlates to survival in patients withaggressive lymphoma in relapse. Analysis of the PARMA trial. Blood 92:3562–3568

Besa PC, McLaughlin PW, Cox JD et al. (1995) Long term assesment of patterns of treatment failure and survival in patients with stage I and II follicular lymphoma. Cancer 75:2361–2367

Bhatia S, Arnold C, Paulino AC et al. (2002) Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:818–823

Bischof M, Zierhut D, Gutwein S et al. (2001) Die Venenverschlusskranheit nach infradiaphragmaler total lymphatischer Bestrahlung. Strahlenther Onkol 177:296–301

Bischof M, Karagiozidis M, Krempien R et al. (2007) Radiotherapy for orbital lymphoma: outcome and late effects. Strahlentherapie Onkologie 183:17–22

Bolek TW, Moyses HM, Marcus RB Jr et al. (1999) Radiotherapy in the management of orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:31–36

Bunn PA, Hoffmann SJ, Norris D et al. (1994) Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sézary Syndrome). Ann Internal Med 121:592–602

Coiffier B, Lepage E, Briere J (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients. N Engl J Med 346:235–242

DeAngelis LM (1995) Current management of the primary central nervous system lymphoma. Oncology 9:63–71

De Angelis LM, Seiferheld W, Schold SC (2002) Radiation therapy oncology group study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: RTOG-study 93-10. J Clin Onc 20:4643–4648

Esik O, Ikeda H, Mukai K et al. (1996) A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas. Radiother Oncol. 38:13–18

Fitzpatrick PJ, Macko S. (1984) Lymphoreticular tumors of the orbit. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:333–340

Funk A, Hensley F, Krempien R et al. (2008) Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Dermatol 18:308–312

Galieni P, Polito E, Leccisotti A et al. (1997) Localized orbital lymphoma. Haematologica 82:436–439

Goffinet DR, Glatstein E, Fuks Z (1976) Abdominal irradiation in non-Hodgkin´s lymphoma. Cancer 37:2797

Haas RL, Poortmans P, de Jong D et al. (2003) High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphoma. J Clin Onc 21:2474–2480

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J (2000) Lymphoma classification from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol 11:3–10

Held G, Schubert J, Rübe C et al. (2006) Fortschritte in der Behandlung der diffus-großzelligen Lymphome. Onkologe 12:619–627

Hiddemann W, Unterhalt M, Wandt H (1999) Myeloablative radiochemotherapy followed by blood-stemcell-transplantation significantly prolongs the disease-free interval in patients with low-grade lymphomas as compared to standard maintenance with interferon alpha: results of a prospective randomized trial of the GLSG. Blood 94 (Suppl.):610A

Jones GW, Tadros A, Hodson DJ et al. (1994) Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 to 35 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:839–845

Koch P, Berdel WE, Willich N et al. (2001) Grading in marginal-zone lymphomas. J Clin Oncol 18:2788

Koch P, Lehnert T, Willich N (2001) Gastrointestinale Lymphome. Onkologe 7:982–989

Koch P, Valle F del, Berdel WE et al. (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin´s lymphoma I: anatomical and histological distribution, clinical features and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study (GIT NHL 01/ 92). J Clin Oncol 19:3861–3873

Korfel A, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M, Thiel E (2001) Primäre ZNS-Lymphome des immunkompetenten Patienten. Onkologe 7:990–997

Lawrence T, Urba W, Steinberg S et al. (1988) Retrospective analysis of stage I and II indolent lymphomas at the National Cancer Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:417–424

Le QT, Eulau SM, George TI et al. (2002) Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:657–663

Levitt S, Bloomfield C, Fizzera G et al. (1980) Curative radiotherapy for localized diffuse histiocytic lymphoma. Cancer Treat Rep 64:175–177

MacManus MP, Bowie CA, Hoppe RT (1998) What is the prognosis for patients who relapse after primary radiation therapy for early-stage low-grade follicular lymphoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:365–371

Martinet S, Ozsahin M, Belkacemi Y et al. (2003) Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: a Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:892–898

Micaily B, Moser C, Vonderheid EC et al. (1990) The radiation therapy of early stage cutaneous T-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:1333–1339

Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P et al. (2006) Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. In J Radiat Oncol Biol Phys 66:1168–1177

NHL, Lymphoma, pathologic, Classification, Project (1982) National cancer institute sponsored study of classification of Non-Hodgkin´s Lymphomas. Cancer 49:2112–2135

O´Brien P, Roos D, Pratt G et al. (2000) Phase II multicenter study of brief single agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 18:519–526

Parsonett J, Hansen S, Rodriguez L (1994) Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267–1271

Pelloski CE, Wilder RB, Ha CS et al. (2001) Clinical stage IEA-IIEA orbital lymphomas: outcomes in the era of modern staging and treatment. Radiother Oncol 59:145–151

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A et al. (2006) CHOP-like chemotherapy plus Rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good- prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 7:379–391

Poortmanns PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H et al. (2003) High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidation radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: EORTC phase-II trail 20962. J Clin Onc 21:4483–4488

Rappaport H (1966) Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor pathology. Sect. II. Armed Forces Institute of Pathology, Washington,DC.

Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW (1984) Combined malignant lymphoma of the eye and CNS. J Neurosurg 61:369–373

Rübe C, Nguyen P, Klöss M et al. (2001) Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHL B-94 trial of the DSHNHL. Ann Haematol 80 (Suppl.):84–85

Sack H, Hoederath M, Stuschke W et al. (1998) Strahlenbehandlung von follikulären Keimzentrumslymphomen. Strahlenther Onkol;174:178–185

Schelgel U, Korfel A, Thiel E et al. (2009) Primäre ZNS-Lymphome. Onkologe 15:211–221

Schmidberger H, Hess CF, Rübe C (2001) Stellenwert der Strahlentherapie bei nodalen Non-Hodgkin Lymphomen in lokalen und fortgeschrittenen Stadien. Onkologe 7:960–968

Stansfield AG, Diebold J, Noel H (1988) Kiel Classification. Lancet 1:292–293

Stuschke M, Hoederath A, Sack H et al. (1997) Extended field and total central lymphatic radiotherapy for early stages nodal centroblastic-centrocytic lymphoma: results of a prospective multicenter study. Cancer 80:2273–2284

Sweet D, Kinzie J, Gaeke M et al. (1981) Survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. Blood 58:1218–1223

Shipp MA, Harrington DP et al. (1993) The International Non-Hodgkin´s Lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin´s lympoma. N Engl J Med 329:987–949

Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE et al. (1984) Autopsy findings in the aquired immune deficiency syndrome. JAMA 1984 252:1152–1159

Wilder RB, Tucker SL, Chul S et al. (2001) Radiation therapy after partial response to CHOP chemotherapy for aggressive lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:743–749

Wilder RB, Tucker SL, Chul S, Rodriguez MA et al. (2001) Dose response analysis for radiotherapy delivered to patients with intermediate-grade and large-cell immunoblastic lymphomas that have completely responded to CHOP-based induction chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:17–22

Woodman R, Shin K, Pineo G et al. (1985) Primary non-Hodgkin´s lymphoma of the brain: a review. Medicine 64:425–430

Ysebaert L, Truc G, Dalac S et al. (2004) Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1128–1134

Weichteilsarkome des Erwachsenenalters

D. Schulz-Ertner

31.1 Inzidenz und Pathogenese – 855

31.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik – 855

31.3 Histologie – 856

31.4 Grading und Staging – 857

31.5 Prognostische Faktoren – 858

31.6 Therapierichtlinien – 858

31.7 Operation – 858
31.7.1 Amputation – 859
31.7.2 Kompartmentresektion – 859
31.7.3 Weite Resektion – 860
31.7.4 Lymphknotendissektion – 860
31.7.5 Metastasenchirurgie – 860

31.8 Chemotherapie – 860
31.8.1 Anwendungsgebiete – 860
31.8.2 Chemotherapeutika – 861
31.8.3 Radiochemotherapie – 861
31.8.4 Palliative Chemotherapie – 862

31.9 Radiotherapie – 862

31.10 Bestrahlungstechnik – 864

31.11 Adjuvante Radiotherapie – 864
31.11.1 Postoperative Radiotherapie – 864
31.11.2 Präoperative Radiotherapie – 865
31.11.3 Intraoperative Radiotherapie – 866
31.11.4 Brachytherapie – 866
31.11.5 IORT – 867
31.11.6 Definitive Radiotherapie – 867
31.11.7 IMRT – 868
31.11.8 Teilchenstrahlen – 868
31.11.9 Nebenwirkungen der Radiotherapie – 869

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_31, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

31.12 Nachsorge – 870

31.13 Metastasierte Weichteilsarkome – 870

31.14 Therapie von Lokalrezidiven – 870

31.15 Besonderheiten – 870

31.15.1 Retroperitoneale Weichteilsarkome – 870
31.15.2 Weichteilsarkome des Kopf-Hals-Bereichs – 872
31.15.3 Uterine Sarkome – 873
31.15.4 Gastrointestinale Stromatumoren – 874
31.15.5 Desmoide – 874

Literatur – 875

Überblick

Weichteilsarkome stellen eine heterogene Tumorgruppe dar.

Prognostisch relevant ist neben der Größe und der Lage in Bezug zur oberflächlichen Muskelfaszie v. a. das histopathologische Grading.

Auch lymphogene Metastasen und Fernmetastasen korrelieren mit dem Überleben. Weichteilsarkome werden am besten multidisziplinär behandelt. Die funktionserhaltende weite Resektion in Kombination mit einer adjuvanten Radiotherapie stellt die Methode der Wahl bei der Behandlung von Weichteilsarkomen in der Primärtherapie dar. Die Radiotherapie kann als präoperative oder postoperative Radiotherapie zum Einsatz kommen. Zunehmend erfolgt auch der Einsatz von intraoperativen Techniken wie der Brachytherapie oder der intraoperativen Radioherapie (IORT). In der Primärtherapie zeigen sich v. a. für große hochmaligne Weichteilsarkome der Extremitäten Vorteile für eine adjuvante Chemotherapie im Rahmen von Studien. Da die aggressiven anthrazyklinhaltigen Chemotherapieregimes mit einer deutlichen Toxizität behaftet sind und in mehreren Studien kein eindeutiger Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, kann zum jetzigen Zeitpunkt eine generelle Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie in der Primärtherapie nicht gegeben werden. Patienten mit lokal fortgeschrittenen hochmalignen Tumoren sollten nach Möglichkeit in Studien zur adjuvanten Chemotherapie eingebracht werden.

31.1 Inzidenz und Pathogenese

Weichteilsarkome sind im Erwachsenenalter mit einer mittleren Inzidenz von 4 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr in Europa selten. Es zeigt sich weder eine Prädisposition einer bestimmten Altersgruppe noch eine Bevorzugung eines Geschlechts.

Neben einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen, einer Exposition gegenüber Thorotrast, Vinylchlorid und Arsen und bestimmten viralen Infektionen wie HIV (Olsson 2004) stellen verschiedene genetisch bedingte Syndrome Risikofaktoren für das Auftreten von Weichteilsarkomen dar. Zu nennen sind insbesondere

- die Neurofibromatose von Recklinghausen Typ I,
- das Retinoblastom,
- das Li-Fraumeni-Syndrom,
- das Gardnersyndrom sowie
- die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP; Olsson 2004; Cance et al. 1990; Wong et al. 1997; Li u. Fraumeni 1982).

Umweltfaktoren wie Herbizide und Chlorophenole sowie hormonelle Faktoren im Kindes- und Jugendalter werden ebenfalls diskutiert (Smith et al. 1984). Des Weiteren sind Immundefizite mit dem Auftreten von Weichteilsarkomen assoziiert (McClain et al. 1995). Das Auftreten von Lymphangiosarkomen auf dem Boden von chronischen Lymphödemen z. B. nach Mastektomie und adjuvanter Radiotherapie eines Mammakarzinoms (Stewart-Treves-Syndrom), nach Filarieninfektion oder aber bei hereditären Lymphödemen ist ebenfalls beschrieben.

31.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Weichteilsarkome können grundsätzlich in allen Körperregionen auftreten und imponieren zumeist als schmerzlose Schwellung, die häufig von den Patienten erst spät bemerkt wird.

Prädilektionsstellen sind die Extremitäten, wo etwa 50 % aller Weichteilsarkome ihren Ursprung haben. Häufigste Lokalisation überhaupt sind die unteren Extremitäten, wo zwei Drittel aller Extremitätentumoren entstehen. Retroperitoneale und viszerale Weichteilsarkome machen etwa 30 % aus, Weichteilsarkome des Kopf-Hals-Bereichs etwa 5 %.

Bei Erstdiagnose liegen bei etwa 25 % der Patienten bereits Fernmetastasen vor. Während eine Fernmetastasierung bei niedriggradigen Tumoren mit unter 15 % selten anzutreffen ist, treten bei mehr als 50 % aller Patienten mit malignen Weichteilsarkomen Fernmetastasen auf. Die hämatogene Metastasierung ist hier vorherrschend. Etwa 70 % der Fernmetastasen betreffen die Lunge, die Leber ist v. a. bei abdominellen Primärtumorlokalisationen betroffen. Seltener treten Knochenmetastasen auf. Auch das Risiko für Lymphknotenmetastasen ist mit unter 5 % sehr niedrig. Mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist lediglich bei

- Rhabdomyosarkomen,
- Epitheloidzellsarkomen,
- Angiosarkomen und
- Synovialsarkomen.

Die Lokalisationsdiagnostik spielt für die Operationsplanung und auch für die Planung einer Radiotherapie eine große Rolle. Bei der Darstellung der Primärtumorregion interessieren v. a. die Größe und die anatomische Lage mit den Nachbarschaftsbeziehungen des Tumors zu Knochen, Gefäß- und Nervenstrukturen sowie die Lokalisation in Bezug auf die verschiedenen Muskelkompartimente. Zur Darstellung der Primärtumorregion wird in der Regel eine Computertomographie und/oder eine MRT angefertigt.

Typische für die Darstellung von Weichteilsarkomen verwendete MRT-Sequenzen sind T2w, fettsupprimierte T2w sowie T1w mit und ohne Kontrastmittel.

Durch eine CT lässt sich eine knöcherne Beteiligung oder Infiltration sicherer beurteilen. Ein Grading ist anhand der Schnittbilddiagnostik nicht möglich.

Zum Ausschluss von Lungenmetastasen wird eine CT des Thorax empfohlen, wobei bei sehr kleinen oberflächlichen Tumoren aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Metastasierung eine Röntgenuntersuchung der Lunge ausreichend ist. Eine Sonographie der Tumorregion inklusive der regionären Lymphknotenstationen sowie des Oberbauches komplettiert die Staging-Untersuchungen. Fakultativ können eine Knochenszintigraphie, eine PET und eine Angiographie durchgeführt werden.

Vor Beginn der Therapie sollte eine definitive pathohistologische Diagnose angestrebt werden. Hierzu wird in der Regel eine diagnostische Biopsie durchgeführt, die meistens als Inzisionsbiopsie erfolgt. Die Planung der Schnittführung hierfür hat so zu erfolgen, dass bei einer nachfolgenden definitiven Tumorresektion der Zugang im zu resezierenden Bereich liegt. Auch die Drainagekanäle werden bei der definitiven Resektion mitreseziert und sollten daher in der Nähe der Inzision liegen. Bei sehr kleinen Tumoren in gut zugänglichen Lokalisationen kann auch eine Exzisionsbiopsie unter Einhaltung des erforderlichen Sicherheitssaumes durchgeführt werden.

Cave

Da ausreichend Gewebe für eine repräsentative Beurteilung nötig ist, sind die True-cut-Nadelbiopsie und die Feinnadelbiopsie bei der histologischen Sicherung von Primärtumoren nicht so gut geeignet.

31.3 Histologie

Es kann eine Vielzahl histologischer Subtypen nach dem Typ des Ausgangsgewebes unterschieden werden.

In Anlehnung an die WHO-Klassifikation 2002 werden die in Tab. 31.1 aufgeführten Hauptdifferenzierungen und Typen von malignen Weichteiltumoren unterschieden. Dermatofibrosarcoma protuberans, intrakranielle Sarkome und Weichteilsarkome im Bereich von parenchymatösen Organen wie z. B. gastrointestinale Stromatumoren (GIST) werden in der Klassifikation nicht berücksichtigt.

Die häufigsten Subtypen im Extremitätenbereich sind die malignen fibrösen Histiozytome (MFH) und Liposarkome. Bei den abdominellen Tumoren herrschen Liposarkome und Leiomyosarkome vor. Im Kopf-Hals-Bereich sowie im Bereich der Mamma finden sich gehäuft Angiosarkome, die sich in vielen Fällen multifokal ausbreiten. Eine Sonderstellung haben

Tab. 31.1 Histologische Klassifikation von Weichteilsarkomen

Adipozytisch	Liposarkom (Subtypen: hochdifferenziert, myxoid, pleomorph)
Fibroblastisch / myofibroblastisch	Tiefe Fibromatosen (Desmoidtumoren), Fibrosarkome, Dermatofibrosarcoma protuberans, inflammatorisch-myofibroblastischer Tumor, Hämangioperizytom
Fibrohistiozytär	pleomorphes fibröses Histiozytom, plexiformes fibrohistiozytäre Tumoren, Riesenzelltumoren
Vaskulär	Angiosarkom, Kaposi-Sarkom, epitheloides Hämangioendotheliom
Muskulär	Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkome
Vaskulär	Hämangioendotheliome, Angiosarkome, Kaposi-Sarkome, Maligne Hämangioperizytome
Andere	Extraskelettale Osteosarkome/ Chondrosarkome, Alveoläre Weichteilsarkome, epitheloide Sarkome, extraskelettale Ewing-Sarkome, synoviale Sarkome, maligne Mesenchymome

- gastrointestinale Stromatumoren (GIST),
- aggressive Fibromatosen oder Desmoidtumoren sowie
- Uterussarkome.

Sie werden daher am Ende des Kapitels gesondert besprochen.

Die histologische Zuordnung der Weichteilsarkome zu verschiedenen histologischen Kategorien erfolgt bei der histologischen Gewebeuntersuchung durch die Identifikation der geweblichen Differenzierung anhand reproduzierbarer morphologischer Merkmale. Die konventionelle Übersichtshistologie am HE-Schnitt wird in der Regel durch histochemische (PAS-Reaktion) und immunhistochemische Zusatzuntersuchungen (v. a. Desmin, Vimentin, Keratin, S-100) ergänzt.

Tipp

Durch molekularbiologische Zusatzuntersuchungen (FISH, RT-PCR) können subtypspezifische genetische Translokationen und chromosomale Aberrationen detektiert werden und zur Subtypdiagnose mit herangezogen werden.

Tab. 31.2 TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome. (Nach UICC, 7. Aufl., 2010)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor bis 5 cm in größter Ausdehnung
T1a	Oberflächlicher Tumor
T1b	Tiefer Tumor
T2	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T2a	Oberflächlicher Tumor
T2b	Tiefer Tumor
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetasasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 31.3 Histopathologisches Grading von Weichteilsarkomen. (Nach Guillou et al. 1997)

Tumordifferenzierung	
Score 1	Sarkome mit histotypischer Differenzierung
Score 2	Sarkome mit zytotypischer Differenzierung
Score 3	Undifferenzierte oder gering differenzierte Sarkome, Sarkome mit bekannt schlechter Prognose
Mitosezahl (1 HPF = 0,1734 mm²)	
Score 1	0–9/10 HPF
Score 2	10–19/10 HPF
Score 3	20/10 HPF
Tumornekrosen	
Score 0	Keine Nekrosen
Score 1	< 50 % Nekrosen
Score 2	> 50 % Nekrosen
Malignitätsgrad 1	Scoresumme 2 oder 3 (hochdifferenziert)
Malignitätsgrad 2	Scoresumme 4 oder 5 (mäßig differenziert)
Malignitätsgrad 3	Scoresumme 6, 7 oder 8 (undifferenziert)

Anwendung finden molekularbiologische Untersuchungen v. a. bei der Diagnose von Ewing-Sarkomen und PNET sowie bei Synovialsarkomen.

Bei der Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren erlaubt die Analyse der c-Kit-Mutationen Rückschlüsse auf die Prognose und die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf eine Therapie mit Imatinib.

31.4 Grading und Staging

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) 2010 und des American Joint Committee on Cancer (AJCC), (Tab. 31.2). Retroperitoneale Sarkome, mediastinale Sarkome und Weichteilsarkome des Beckens werden als tiefe Tumoren definiert.

Die Klassifikation berücksichtigt zum einen die Größe, die Lage und den Malignitätsgrad des Primärtumors und zum anderen das Vorliegen von Metastasen. Tumoren bis zu einem Durchmesser von 5 cm werden als T1-Tumoren bezeichnet, größere Tumoren als T2-Tumoren. Nach ihrer Lagebeziehung zur oberflächlichen Muskelfaszie werden Tumoren als oberflächlich (a) oder tief (b) bezeichnet. Liegen Fernmetastasen vor, liegt unabhängig von Tumorgröße, -lage und Grading ein Stadium M1 bzw. ein Stadium IV vor. Die Klassifikation des AJCC kommt nicht zur Anwendung bei Kaposi-Sarkomen, Desmoiden, Dermatofibrosarkoma protuberans, Angiosarkomen und Sarkomen mit Ursprung in der Dura mater, im Gehirn, in parenchymatösen oder Hohlorganen (ausgenommen Sarkome der Brust).

Uterussarkome und gastrointestinale Stromatumoren werden separat klassifiziert.

Für das histopathologische Grading wird zunehmend das dreistufige System der French Federation of Cancer Centres (FNCLCC) verwendet, das v. a. in Europa weit verbreitet ist und die zelluläre Differenzierung, die Mitosezahl und das Ausmaß der Nekrosen berücksichtigt (Tab. 31.3).

Während in der dreistufigen Einteilung G1-Tumoren als niedrigmaligne und G2/3-Tumoren als hochmaligne Weichteilsarkome behandelt werden, werden in der aktuellen vierstufigen Klassifikation der WHO G1-Tumoren (hochdifferenziert) und G2-Tumoren (mäßig diffe-

Tab. 31.4 Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation und dem Grading nach UICC, 7. Auflage, 2010

Stadium IA	T1a/b, NX/0, M0	Niedriggradig
Stadium IB	T2a/b, NX/0, M0	Niedriggradig
Stadium IIA	T1a/b, NX/0, M0	Hochgradig
Stadium IIB	T2a, NX/0, M0	Hochgradig
Stadium III	T2b, NX/0, M0 Jedes T, N1, M0	Hochgradig Jedes G
Stadium IV	Jedes T, jedes N, M1	Jedes G

renziert) den niedriggradigen Weichteilsarkomen und G3-Tumoren (schlecht differenziert) sowie G4-Tumoren (undifferenziert) den hochmalignen Weichteilsarkomen zugeordnet. Unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation ergibt sich für die Gruppierung der Stadien Tab. 31.4.

31.5 Prognostische Faktoren

In einer Reihe von Studien wurden verschiedene patientenbezogene, tumorbezogene und therapieassoziierte Faktoren auf ihren Einfluss auf die Lokalkontrolle, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben untersucht.

In den meisten Studien wurden für die Lokalkontrolle folgende wichtige prognostische Faktoren identifiziert:

- Tumorgröße,
- Grading,
- Patientenalter,
- positive Schnittränder und
- das Vorliegen eines bereits rezidivierten Tumors (Le et al. 1997; Dinges et al. 1994; Pisters et al. 1996).

Auch die Lokalisation des Primärtumors spielt eine große Rolle für die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit. Retroperitoneale Tumoren und Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zeichnen sich im Vergleich zu Extremitätentumoren durch eine deutlich schlechtere lokale Kontrollwahrscheinlichkeit aus. Dies ist sicher auch dadurch bedingt, dass Tumoren in diesen Lokalisationen häufig nicht oder nur mit unzureichenden Sicherheitsabständen operativ entfernt werden können.

Cave

Die Radiotherapie ist durch die engen Nachbarschaftsbeziehungen zu strahlensensiblen Strukturen hier häufig limitiert.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist der histologische Subtyp.

Liposarkome haben eine höhere lokale Kontrollwahrscheinlichkeit als maligne fibröse Histiozytome. Auch neurogene Sarkome und Fibrosarkome sind mit einer vergleichsweise hohen Lokalrezidivrate behaftet (Pisters et al. 1996; Spiro et al. 1997).

Das Gesamtüberleben wird wesentlich durch das Auftreten von Fernmetastasen bestimmt. Hier sind als wichtige prognostische Faktoren v. a. zu nennen:

- Tumorgröße,
- Grading und
- Infiltrationstiefe (Coindre et al. 1996; Ueda et al. 1988; Zagars et al. 2003).

31.6 Therapierichtlinien

Die Therapie von Weichteilsarkomen sollte immer interdisziplinär erfolgen, weil nur so optimale Ergebnisse erzielt werden können. Da die Qualität der Therapie stark von der Expertise des jeweiligen Therapeuten und von der optimalen Abstimmung der Therapiemaßnahmen zwischen Chirurg, Strahlentherapeut und internistischem Onkologen abhängt, wird generell die Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen in hierauf spezialisierten Einrichtungen empfohlen. Abb. 31.1 beschreibt das multimodale Therapiekonzept unter Berücksichtigung der individuellen Tumorausdehnung.

31.7 Operation

Die komplette Entfernung des Tumors stellt bei der Behandlung von Weichteilsarkomen die vordringliche Therapiemaßnahme dar. Angestrebt werden sollten hierbei:

- mikroskopisch freie Tumorränder und
- ein Sicherheitsabstand von zumindest 1–2 cm von normalem umgebenden Gewebe.

Da die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit und auch das Gesamtüberleben bei positiven Schnitträndern wesentlich schlechter ist, sollte in diesem Falle immer eine Nachresektion angestrebt werden. Lediglich in kritischen Tumorlokalisationen (retroperitoneal, Kopf-Hals-Bereich, paraspinal, Schädelbasis) kommt es häufiger zu der Situation, dass eine komplette Resektion nicht möglich ist. In diesen Fällen kommt der Radiotherapie eine umso wichtigere Rolle zu, die hier mit einer erhöhten Gesamtdosis erfolgen muss, damit eine Heilungschance gewahrt werden kann.

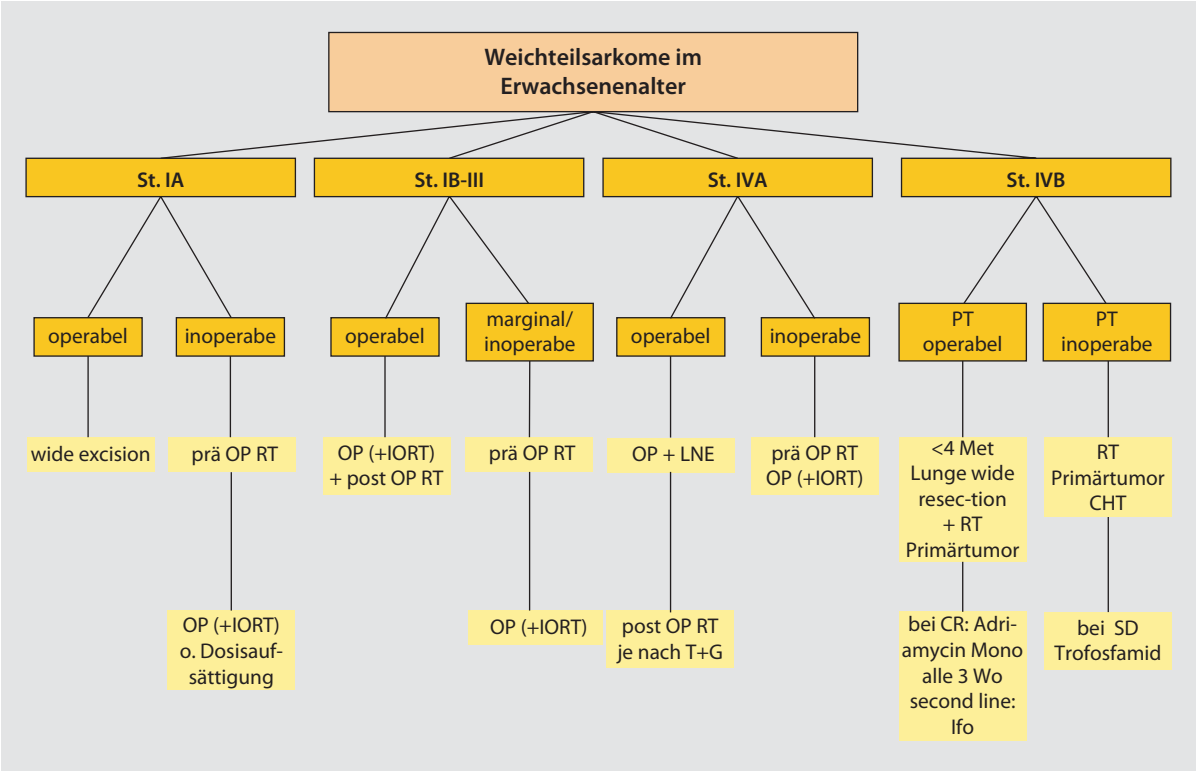


Abb. 31.1 Entscheidungsstammbaum bei der Therapie von Sarkomen im Erwachsenenalter

Unterschieden werden folgende onkologisch radikale Resektionsformen:

- die weite Resektion (»wide excision«),
- die Kompartmentresektion und
- die Amputation.

Die Wahl der Resektionsform hängt ab von

- Größe,
- Lokalisation und
- zu erwartender Funktionalität.

Über die Resektionsform muss vor dem Eingriff anhand der präoperativen Bildgebung entschieden werden. Hierbei wird v. a. berücksichtigt,

- dass der Tumor möglichst mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm entfernt werden soll,
- dass das umgebende Gewebe sowie der Tumor selbst möglichst wenig traumatisiert wird um eine Tumorzellaussaat zu vermeiden und
- dass die bestmögliche Funktionalität und Lebensqualität für den Patienten erreicht wird.

31.7.1 Amputation

Die Amputation von Gliedmaßen kommt heute nur noch im Einzelfall zur Anwendung, wenn die Resektion eines Extremitätentumors lediglich als R2-Resektion durchgeführt werden könnte oder aber wenn auch unter Ausschöpfung aller plastischen Rekonstruktionsverfahren ein kompletter Funktionsverlust der Extremität zu erwarten ist.

Heute werden etwa 80 % der Patienten extremitätenerhaltend operiert. In einer randomisierten Studie, die eine Amputation mit einer funktionserhaltenden Operation und adjuvanter Radiotherapie verglich, konnten vergleichbare Lokalkontroll- und Überlebensraten erreicht werden (Rosenberg et al. 1982).

31.7.2 Kompartmentresektion

Bei der Kompartmentresektion erfolgt die komplette Entfernung der tumorbefallenen Kompartimente. Die Narben von Inzisionsbiopsie und eventuellen Voroperationen

sowie alle Drainagekanäle werden mitreseziert. Da eine Kompartmentresektion funktionell häufig ungünstiger als eine weite Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie ist, wird eine Kompartmentresektion nur selten durchgeführt.

31.7.3 Weite Resektion

Bei der weiten Resektion wird der Tumor in toto mit einer Manschette gesunden Gewebes von 1–2 cm in der Tiefe reseziert. Auch hier werden Narben und Drainagekanäle mitreseziert. Da aufgrund der Neigung zu diskontinuierlicher Ausbreitung von Weichteilsarkomen ein Verbleib von mikroskopischen Residuen nicht sicher ausgeschlossen werden kann, ist in der Regel eine adjuvante Radiotherapie indiziert.

Tipp

Die Markierung des Tumorbettes sowie von Stellen mit knappem Sicherheitsabstand mit Clips ist während der Operation sinnvoll, da sie die Zielvolumendefinition für die postoperative Strahlentherapie erleichtert.

Bei einer adäquaten weiten Resektion ist der Tumor während der gesamten Prozedur nicht sichtbar, es werden negative Schnittränder erreicht. Grenzen die Schnittränder an die Pseudokapsel oder gar den Tumor selbst, liegt keine weite Resektion, sondern eine marginale Resektion vor. Konnte nur eine marginale Resektion erzielt werden, ist auch nach adjuvanter Strahlentherapie von einer erhöhten Lokalrezidivrate auszugehen, sodass immer die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden muss.

31.7.4 Lymphknotendissektion

Eine Lymphknotendissektion wird nur selten durchgeführt, da eine lymphogene Metastasierung selten ist. Selbst bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen lag die Rate für einen Lymphknotenbefall in der Serie von Weingrad et al. lediglich bei 8,4 %. Erhöht war sie v. a. bei

- Synovialsarkomen,
- Rhabdomyosarkomen und
- Epitheloidsarkomen (Weingrad u. Rosenberg 1978).

Lediglich bei diesen Subtypen mit höherem lymphogenen Metastasierungsrisiko kann eine systematische Lymphknotendissektion erwogen werden. In allen anderen Fällen ist eine Monoblockentfernung lediglich bei klinisch verdächtigen Lymphknoten oder enger Nachbarschaft zur regionären Lymphknotenstation sinnvoll.

31.7.5 Metastasenchirurgie

Bei Knochenmetastasen besteht eine Operationsindikation v. a. bei pathologischen Extremitätenfrakturen. Aber auch die prophylaktische Stabilisierung bei drohenden pathologischen Frakturen im Bereich der Extremitäten sowie der Wirbelsäule kann unter palliativer Zielsetzung sinnvoll sein, da so Komplikationen, die mit einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden sind, vermieden werden können.

31.8 Chemotherapie

31.8.1 Anwendungsgebiete

Die Rolle der Chemotherapie ist bei der Behandlung von chemotherapiesensiblen Weichteilsarkomen wie dem Rhabdomyosarkom unbestritten. Sie hat hier einen festen Stellenwert im Gesamtbehandlungskonzept. Auch bei Osteosarkomen und Ewing-Sarkomen wird eine Polychemotherapie als neoadjuvante Chemotherapie im Rahmen von pädiatrisch-onkologischen Protokollen regelmäßig eingesetzt. Jugendliche und Erwachsene mit den entsprechenden Weichteilsarkomsubtypen können analog dieser Protokolle behandelt werden. Bei den als weniger chemotherapiesensibel einzuschätzenden Weichteilsarkomen des Erwachsenenalters ist der Nutzen einer Chemotherapie in der Primärtherapie bei lokalisierten Tumoren nicht gesichert. Allerdings konnte in einer Reihe von kleineren prospektiven randomisierten Studien ein Vorteil für die Lokalkontrolle und das krankheitsfreie Überleben bei lokal fortgeschrittenen hochmalignen Weichteilsarkomen gefunden werden. Das Gesamtüberleben konnte dagegen nur in wenigen Studien beeinflusst werden. Ein Problem der meisten Studien ist die kleine Patientenzahl und die Inhomogenität des Patientenkollektivs. Auch wenn in mehreren Studien und Metaanalysen der Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie bei Hochrisikopatienten bestätigt werden konnte, so bleibt die Unsicherheit bezüglich

- des zu verwendenden Chemotherapieregimes,
- der Dosierung der Chemotherapeutika und
- der optimalen Sequenz für die Anwendung von Chemotherapie, Operation und Radiotherapie.

Für die Beurteilung der Studienergebnisse zur Chemotherapie ist v. a. die Patientenselektion wichtig, da unterschiedliche histologische Subtypen unterschiedlich sensibel auf eine Chemotherapie reagieren.

31.8.2 Chemotherapeutika

Chemotherapeutische Agenzien mit der höchsten Aktivität bei Weichteilsarkomen sind Doxorubicin und Ifosfamid mit Ansprechraten von im Mittel 20%. Eine geringere Aktivität haben DTIC (Dacarbacin), Vincristin und Gemcitabin gezeigt. Häufig in Studien verwendete Kombinationen sind CYVADIC (Cyclofosfamid, Vincristin, Doxorbucin, DTIC), MAID (Mesna, Ifosfamid, Dacarbacin, Adriamycin), AI (Adriamycin, Ifosfamid) und AD. Vor allem mit den aggressiveren Schemata MAID und AI konnten hohe Ansprechraten erzielt werden, die Toxizität ist jedoch immer auch zu berücksichtigen. Bei Leiomyosarkomen wird häufig Gemcitabine mono eingesetzt, Dacarbacin kann in der Second-line-Therapie verabreicht werden. Bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Dermatofibrosarcoma protuberans gilt Imatinib als Standardtherapie.

In 2 Metaanalysen, die randomisierte Studien zur adjuvanten doxorubicinhaltigen Chemotherapie beim Weichteilsarkom im Erwachsenenalter einschlossen, konnte für eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie zwar eine Verbesserung des metastasenfreien Überlebens gefunden werden, das Gesamtüberleben konnte jedoch nicht signifikant verbessert werden (Tierney et al. 1995, Sarcoma Metaanalysis Collaboration 1997). In einer aktuellen Metaanalyse zur Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid wurde ein Überlebensvorteil von 11 % berechnet (Pervaiz 2008). In einer von Bramwell et al. publizierten EORTC-Studie profitierten v. a. Patienten mit Weichteilsarkomen des Körperstammes, der Kopf-Hals-Region sowie Patienten mit Tumoren einer Größe unter 8 cm von einer adjuvanten Chemotherapie mit CYVADIC bezüglich der Lokalkontrolle. Dieser Vorteil war jedoch nicht bei Patienten nachweisbar, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten (Bramwell et al. 1994). Allerdings lagen die lokalen Kontrollraten für das Gesamtkollektiv unter den erwarteten Raten. Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie der EORTC (EORTC 62931) konnte durch eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid gegenüber keiner adjuvanten Chemotherapie weder eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens noch des Gesamtüberlebens erreicht werden. Nach 5 Jahren lag das Gesamtüberleben im Chemotherapiearm bei 66,5 % und im Kontrollarm bei 67,8 % (Woll 2012). In dieser Studie wurde eine Ifosfamiddosis von 5 g/m^2 verabreicht. In einer anderen Studie mit einer Ifosfamiddosis von 9 g/m^2 konnten das progressionsfeie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden (Frustaci 2001). Aufgrund der uneinheitlichen Studienergebnisse zur adjuvanten Chemotherapie bei Weichteilsarkomen sollte diese lediglich bei Tumoren > 5 cm G2/3 erwogen werden und mit einer Ifosfamiddosis von ≥ 9 g/m^2 nach Möglichkeit im Rahmen von Studien erfolgen.

31.8.3 Radiochemotherapie

Neben der adjuvanten Chemotherapie wurden in den letzten Jahren auch zunehmend Studien zur kombinierten Radiochemotherapie initiiert.

Tipp

Gerade die präoperative kombinierte Radiochemotherapie stellt bei großen und / oder inoperablen High-grade-Weichteilsarkomen einen interessanten Therapieansatz dar.

In einer Reihe von kleineren Studien zur präoperativen Radiochemotherapie konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden (Eilber et al. 1988; DeLaney et al. 2003). So konnten Delaney et al. mit einem multimodalen Therapiekonzept, bestehend aus 3 Zyklen einer präoperativen Chemotherapie (MAID) und einer in den Chemotherapiepausen im Split-course-Verfahren (2 × 22 Gy) applizierten Radiotherapie, eine lokale Kontrollrate von 92 % nach 5 Jahren und ein Gesamtüberleben von 87 % erzielen. In einer historischen Kontrollgruppe lagen lokale Kontrollrate und Gesamtüberleben dagegen lediglich bei 86 % und 58 %. Die hämatologische Toxizität war jedoch bei 25 % der Patienten sehr ausgeprägt und auch die Rate an Wundheilungsstörungen war mit 29 % sehr hoch (DeLaney et al. 2003). Bei dieser Studie handelte es sich um eine Matched-pair-Analyse mit einer historischen Kontrollgruppe, sodass eine prospektiv-randomisierte Studie zur Bestätigung der günstigen Ergebnisse einer kombinierten Radiochemotherapie nötig ist.

Auch die neoadjuvante regionale Applikation von Melphalan und TNF-α hat im Rahmen von klinischen Phase-II-Studien zu Tumorremissionen geführt (Eggermont et al. 1996; Wendtner et al. 2001). Durch die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie konnten in einer multizentrischen randomisierten Phase III Studie im Vergleich zu einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie mit Etoposid, Ifosfamid und Adriamycin signifikant höhere Raten für das Ansprechen, das Lokalrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erzielt werden (Issels et al. 2010). Den guten Ergebnissen stehen jedoch erhöhte Raten für schwere Hämatotoxizität und Wundheilungsstörungen gegenüber, sodass die kombinierte Radiochemotherapie außerhalb von Studien kein Standard ist.

Sie kann jedoch gemäß aktueller Leitlinien nach interdisziplinärer und individueller Indikationsstellung bei Hochrisikopatienten mit lokalisierten Weichteilsarkomen eingesetzt werden. Hierbei soll insbesondere berücksichtigt werden, dass bestimmte Sarkomtypen wie Synovialsarkome und bestimmte Liposarkome eine überdurchschnittliche Chemosensitivität aufweisen (Casali et al. 2008).

31.8.4 Palliative Chemotherapie

Während bei Sarkomen im Kindesalter auch im metastasierten Stadium von einer potenziell kurablen Situation auszugehen ist, ist der Therapieansatz bei metastasierten Weichteilsarkomen des Erwachsenenalters in der Regel palliativ. In der palliativen Situation wird eine Monotherapie mit einem Anthrazyklin empfohlen. Auch Ifosfamid kann als Monotherapie gegeben werden. Ein Vorteil für eine Kombinationstherapie ist bisher nicht belegt.

Für junge Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit gutem Ansprechen auf eine Kombinationschemotherapie kommt auch eine Dosisintensivierung der Chemotherapie im Rahmen von Hochdosischemotherapieprotokollen in Betracht. Mit einer dosisintensivierten Kombination aus Anthrazyklin und Ifosfamid bzw. Ifosfoamid, Etoposid und Cisplatin sind hohe Ansprechraten dokumentiert (Steward et al. 1993; Blay et al. 2000). In der Serie von Blay et al. konnte bei 20 Patienten mit einer Hochdosischemotherapie nach 5 Jahren eine Rate von 21 % für das progressionsfreie Überleben und von 23 % für das Gesamtüberleben erreicht werden. Der marine Wirkstoff Trabectedin (Ecteinascidia turbinata) hat in ersten Phase II Studien Wirksamkeit bei chemothereapierefraktären Patienten mit metastasierten und lokal fortgeschrittenen Liposarkomen und Leiomyosarkomen gezeigt (Demetri et al. 2009) und kann als Second-lineTherapie bei diesen Tumoren empfohlen werden. Des Weiteren werden derzeit mTOR-Inhibitoren getestet.

Cave
Eine Hochdosischemotherapie sollte nur in klinischen Studien zur Anwendung kommen.

31.9 Radiotherapie

Nach einer Amputation oder aber einer Kompartmentresektion mit ausreichenden Sicherheitsabständen ist eine adjuvante Radiotherapie in der Regel nicht indiziert. Durch eine adjuvante Radiotherapie kann eine mutilierende Operation jedoch bei vergleichbaren Kontrollraten bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten vermieden werden. In einer prospektiv-randomisierten Studie führte die extemitätenerhaltende Operation mit adjuvanter Radiotherapie im Vergleich zu einer Amputation zu vergleichbaren Ergebnissen bei Patienten mit hochmalignen Extremitätentumoren. Das krankheitsfreie Überleben war mit 71 % vs. 78 % nach 5 Jahren vergleichbar und auch die Gesamtüberlebensraten unterschieden sich mit 83% vs. 88 % nicht signifikant (Rosenberg et al. 1982). Eine Übersicht über die Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung von Weichteilsarkomen findet sich in einem systematischen Review der Literatur von Strander et al. In die Analyse wurden 5 randomisierte Studien, 6 prospektive Studien, 25 retrospektive Studien und 3 weitere Arbeiten eingeschlossen. Durch eine adjuvante Radiotherapie kann nach einer funktionserhaltenden Resektion bei bis zu 90 % der Patienten eine lokale Kontrolle erreicht werden. Auch nach inkompletter Resektion verbessert eine adjuvante Radiotherapie die Lokalkontrolle, die Kontrollraten sind jedoch trotz Radiotherapie deutlich schlechter als nach einer kompletten Resektion. So beobachteten Le Vay et al. bei 321 adjuvant bestrahlten Patienten nach weiter Resektion eine Lokalrezidivrate von 7 % nach 5 Jahren, nach einer Resektion mit marginalen Rändern lag die Lokalrezidivrate bei 17 %, nach R0-Resektion bei 13 % und nach R1-Resektion bei 24 % (Le Vay et al. 1993). Eine Übersicht über die Ergebnisse nach Radiotherapie in Abhängigkeit vom Resektionsstatus findet sich in Tab. 31.5.

Die weite Tumorresektion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1–2 cm in Kombination mit einer adjuvanten Radiotherapie stellt in der Primärbehandlung des lokalisierten Weichteilsarkoms ab dem Stadium IB die Therapie der Wahl dar. Die Effektivität einer adjuvanten Radiotherapie in Form einer Photonentherapie oder Brachytherapie ist in 3 prospektiv randomisierten Studien belegt, die eine Kombination aus Operation und Radiotherapie mit einer alleinigen Operation verglichen (Rosenberg et al. 1982; Yang et al. 1998; Pisters et al. 1996).

Die Indikation für die adjuvante Radiotherapie bei Tumoren, die komplett reseziert wurden, wird immer wieder kritisch diskutiert. Insbesondere bei niedrigmalignen Tumoren wurde bisher kein Überlebensvorteil nach adjuvanter Radiotherapie nachgewiesen. In einer randomisierten Phase-III-Studie zur postoperativen LDR-Brachytherapie nach einer Operation konnte ein Vorteil für die adjuvante Brachytherapie lediglich für hochmaligne Weichteilsarkome nachgewiesen werden. Die lokale Kontrollrate konnte hier nach 5 Jahren von 66 % auf 89 % gesteigert werden. Bei den niedrigmalignen Weichteilsarkomen ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Lokalkontrolle, es wurden allerdings lediglich 45 Patienten mit niedrigmalignen Tumoren eingeschlossen. Die lokalen Rezidivraten waren sowohl in der Brachytherapiegruppe als auch in der unbestrahlten Gruppe mit 27 % und 22 % verhältnismä-

Tab. 31.5 Lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei Patienten mit Weichteilsarkomen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Autor, Jahr	(*n*)	Resektionsstatus	Lokalkontrolle nach 5 Jahren (%)
Abbatucci et al. 1990	130	R0	88,7
		R+	58,5
Fein et al. 1995	43	R0, marginal	100
	18	R+	56
Pisters et al. 1996	777	R0	80
	242	R1	59,9
Zagars et al. 2003	807	R0	88
	182	R+	64
Sadoski et al. 1993	104	R0	97
	28	R+	82
Keus et al. 1994	117	R0, marginal	92
		R+	74
Tanabe et al. 1994	71	R0	91
		R1	62
Herbert et al. 1993	37	R0	100
	19	R1	55
Ravaud et al. 1992	134	R0	76,8
Slater et al. 1986	72	R2	28
Tepper u. Suit 1985	51	R2	33

ßig hoch, sodass eine zusätzliche perkutane Radiotherapie diskutiert werden muss (Pisters et al. 1994). In einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie zur adjuvanten perkutanen Radiotherapie nach weiterer Resektion konnte sowohl für hochmaligne als auch für niedrigmaligne Weichteilsarkome ein Vorteil für die Lokalkontrolle nach adjuvanter Radiotherapie nachgewiesen werden (Yang et al. 1998). Bei hochmalignen Weichteilsarkomen lag die Lokalkontrollrate nach 10 Jahren bei 80 % nach alleiniger Operation und bei 100 % nach Operation mit adjuvanter Radiotherapie. Für niedrigmaligne Weichteilsarkome lagen die Kontrollraten bei 67% vs. 96%. Darüber hinaus dokumentieren eine Reihe retrospektiver Studien zur adjuvanten Radiotherapie von niedrigmalignen Weichteiltumoren einen Vorteil (Marcus et al. 1993; Choong et al. 2001), sodass die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie in den meisten Zentren auch für das Stadium IB gesehen wird. Das Ziel der adjuvanten Radiotherapie bei niedrigmalignen Tumoren ist es, das Auftreten eines Lokalrezidivs mit den entsprechenden Folgen einer erneuten Resektion mit Beeinträchtigung der Funktionalität und der Lebensqualität sicher zu verhindern. Sie ist v. a. bei großen und tief gelegenen Tumoren gerechtfertigt, bei denen ein Lokalrezidiv möglicherweise nicht mehr funktionserhaltend zu operieren ist. Die mit Operation und adjuvanter Radiotherapie erzielten lokalen Kontrollraten liegen bei niedrigmalignen Weichteilsarkomen zwischen 85 % und 100 % (Marcus et al. 1993; Dinges et al. 1994; Le Vay et al. 1993; Baldini et al. 1999; Ravaud et al. 1992).

Gerade in jüngster Zeit wird diskutiert, ob eine adjuvante Radiotherapie auch bei kleinen hochmalignen Extremitätentumoren erforderlich ist, die mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand entfernt werden konnten. In einer Studie von Alektiar et al. lag die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren bei bestrahlten Patienten bei 84 %, bei nichtbestrahlten Patienten bei 80 % (Alektiar et al. 2002). Nachdem in der randomisierten Studie des NCI ein signifikanter Vorteil für eine adjuvante Radiotherapie in dieser Gruppe nachgewiesen werden konnte, besteht für eine alleinige Resektion in dieser Patientengruppe keine ausreichende Evidenz, sodass hierfür keine generelle Empfehlung gegeben werden kann. Vielmehr hängt das Lokalrezidivrisiko von einer Reihe prognostischer Faktoren ab. Eine Subgruppe von Patienten, bei der auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden kann, ist anhand der bislang vorliegenden Daten aus randomisierten Studien nicht

Tab. 31.6 Ergebnisse nach einer funktionserhaltenden Operation und adjuvanter Radiotherapie in Abhängigkeit vom Grading

Autor, Jahr	(*n*)	Lokalisation	Grading	Therapie	Lokalkontrolle (%)
Yang et al. 1998	91	Extremitäten	High	OP OP plus RT	80 100
	50	Extremitäten	Low	OP OP plus RT	67 96
Pisters et al. 1996	45	Extremitäten und Stamm	Low	OP OP plus BT	74 64
	119	Extremitäten und Stamm	High	OP OP plus BT	70 91
Alektiar et al. 2000	110	Extremitäten	High	OP OP plus BT (plus RT)	56 76
Mollabashy et al. 2002	108	Extremitäten und Stamm	Low	OP OP plus RT	95,2 98,5

OP Operation. *RT* Radiotherapie. *BT* Brachytherapie.

definierbar. Tab. 31.6 fasst die Ergebnisse nach Operation und adjuvanter Radiotherapie bei Patienten mit Weichteilsarkomen zusammen.

31.10 Bestrahlungstechnik

Für Extremitätensarkome ist eine konventionelle Radiotherapie mit Photonen oder Elektronen in der Regel ausreichend. Die Radiotherapie kann, eingebettet in multimodale Therapiekonzepte, als präoperative oder postoperative Radiotherapie perkutan erfolgen. In bestimmten Lokalisationen bietet die Anwendung von Präzisionstechniken wie der IMRT Vorteile. Dies gilt insbesondere für retroperitoneale und paraspinale Tumoren sowie für Weichteilsarkome im Kopf-Hals-Bereich.

Die meisten Tumoren werden nach 3-D-Bestrahlungsplanung auf der Basis postoperativer CT-Bilder mittels Konformationsstrahlentherapie behandelt. Die perkutane Radiotherapie kann zur schonenden Dosisaufsättigung durch eine intraoperative Radiotherapie (IORT) oder Brachytherapie ergänzt werden.

Tipp

IORT und Brachytherapie eignen sich hervorragend für die intraoperative Dosisaufsättigung im Tumorbett.

Die prä- oder postoperativ perkutan einzustrahlende Dosis kann hierdurch niedriger gehalten und die Toxizität reduziert werden.

31.11 Adjuvante Radiotherapie

31.11.1 Postoperative Radiotherapie

Eine postoperative Radiotherapie wird nach einer weiten Resektion möglichst innerhalb von 4 Wochen initiiert. Die Wundheilung sollte abgeschlossen sein. Eingeschlossen werden:

- das Tumorbett,
- die Narbenregion und
- die Drainagekanäle.

Zur Schonung von nichtbefallenen Muskelkompartimenten ist gerade im Extremitätenbereich auf eine reproduzierbare Lagerung zu achten, die eine gute Separierung der betroffenen Muskellogen von den nichtbetroffenen Regionen ermöglicht. Eine ausführliche Beschreibung der für verschiedene Lokalisationen verwendeten Patientenlagerung für die Radiotherapie von Weichteilsarkomen im Extremitätenbereich findet sich bei Tepper et al. (1982). Bei der Zielvolumendefinition und der Dosisverschreibung werden der Operations- und der Histologiebericht berücksichtigt.

Das Planungsvolumen für die postoperative Radiotherapie umfasst die Resektionshöhle mit einem Sicherheitsabstand von 1,5 cm radial und 4 cm longitudinal unter Einschluss der Narben, zuzüglich eines Sicherheitssaumes von 1 cm für Lagerungsungenauigkeiten, der bei Verwendung von Präzisionstechniken reduziert werden kann (Abb. 31.2).

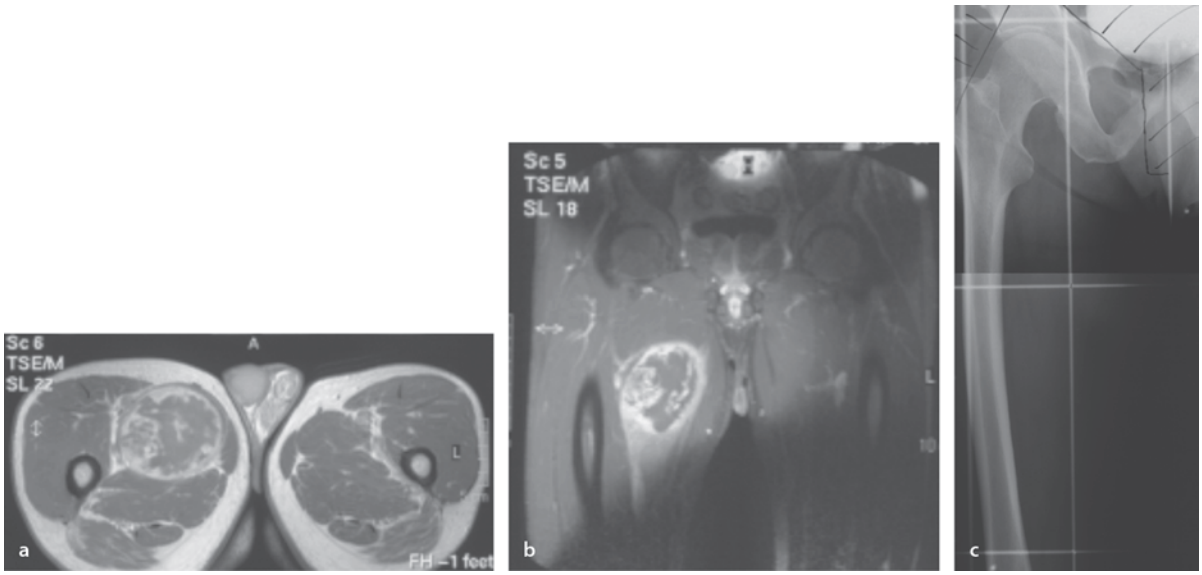


Abb. 31.2 Postoperative Bestrahlung bei einem Patienten mit Rhabdomyosarkom des rechten Oberschenkels. **a** axiale und **b** koronare Schichten der präoperativen T1w-MRT nach Kontrastmittelgabe, **c** Simulatorplanung nach Tumorresektion; es kommen 2 anterior-posterior opponierende Bestrahlungsfelder zur Anwendung

Tipp

Zur Vermeidung von schweren Lymphödemen sollte mindestens ein Drittel der Querschnittsfläche einer Extremität ausgespart bleiben.
Auch benachbarte Gelenke sollten möglichst nicht mehr als 45 Gy erhalten, damit Gelenkkontrakturen vermieden werden können.

Die Radiotherapie erfolgt in Shrinking-field-Technik mit Einschränkung des Bestrahlungsvolumens nach 45–50 Gy. Homogene Dosisverteilungen werden in der Regel über opponierende Stehfelder oder aber durch die Verwendung von Mehrfeldertechniken auf der Basis einer 3-dimensionalen CT-gestützten Bestrahlungsplanung erreicht. Die Resektionshöhe mit einem Sicherheitsabstand von 1,5 cm radial und 2 cm longitudinal wird anschließend bis zu einer Gesamtdosis von 60–66 Gy in einer konventionellen Fraktionierung von 1,8–2 Gy pro Tag bei 5 Fraktionen pro Woche aufgesättigt. Alternativ wird die perkutane Bestrahlung durch eine IORT des Tumorbettes ergänzt.

Tipp

Die initiale Tumorausdehnung sollte zur Erleichterung der Zielvolumendefinition intraoperativ mit Clips markiert werden.

Bei Dosisaufsättigung im Tumorbett durch eine intraoperative Radiotherapie (IORT) oder Brachytherapie) werden die perkutan einzustrahlenden Gesamtdosen entsprechend reduziert.

In 2 Studien zur Hyperfraktionierung konnte kein Vorteil einer hyperfraktionierten Radiotherapie gegenüber einer konventionell fraktionierten Radiotherapie bei Patienten mit Weichteilsarkomen nachgewiesen werden (Jacob et al. 1999; Péchoux et al. 1999). Ähnliches gilt für die hypofraktionierte Radiotherapie. Ashby et al. (1986) applizierten in 7 wöchentlichen Fraktionen Einzeldosen von 6,6 Gy und konnten keine Verbesserung der lokalen Kontrollraten im Vergleich zu Serien mit konventioneller Fraktionierung erzielen.

31.11.2 Präoperative Radiotherapie

Bei der präoperativen Radiotherapie werden der postoperativen Radiotherapie vergleichbare Kontrollraten erzielt. Durch eine präoperative Radiotherapie soll bei großen nur marginal operablen Tumoren eine präoperative Tumorverkleinerung erreicht werden. Auch die intraoperative Aussaat von Tumorzellen wird möglicherweise durch die Devitalisierung der Tumorzellen verringert. Die präoperative Radiotherapie bietet den Vorteil, dass geringere Gesamtdosen benötigt und die Zielvolumina kleiner gehalten werden können. Das Planungsvolumen umfasst den in der MRT (T1w post KM) sichtbaren Tumor mit einem radialen Sicherheitsabstand von 1,5 cm, einem lon-

gitudinalen Sicherheitsabstand von 4 cm sowie das in der T2-Wichtung der MRT sichtbare Tumorödem und wird ergänzt durch einen Sicherheitssaum von 1 cm für Lagerungsungenauigkeiten, der wiederum bei Verwendung von Präzisionstechniken reduziert werden kann. Es werden in Abhängigkeit davon, ob eine intraoperative Radiotherapie mittels IORT oder Brachytherapie geplant ist, präoperative Gesamtdosen von 45–50,4 Gy verschrieben. Nach inkompletter Resektion muss ggf. eine postoperative Dosisaufsättigung auf 60–66 Gy durchgeführt werden. Auf der anderen Seite kann nach einer präoperativen Radiotherapie die histopathologische Beurteilbarkeit deutlich beeinträchtigt sein. Die Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen ist nach präoperativer Radiotherapie erhöht. Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigen jedoch, dass die Rate für radiogene Spätreaktionen, die sich auf die Funktionalität und die Lebensqualität nachhaltig auswirken, häufiger nach postoperativer Radiotherapie zu beobachten sind und mit der perkutan applizierten Gesamtdosis korrelieren. Ein Vorteil für eine präoperative Radiotherapie ergibt sich v. a. bei sehr großen Weichteilsarkomen, die primär nicht oder nur marginal reseziert werden könnten. Häufig kann hierdurch eine präoperative Tumorreduktion erreicht werden, die dann eine funktionserhaltende Resektion ermöglicht. Des Weiteren erscheint eine präoperative Radiotherapie bei Tumoren in Lokalisationen sinnvoll, die eine Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand nicht erlauben, wie z. B. retroperitoneale Tumoren. Neben dem Vorteil der Tumorreduktion und Verhinderung einer intraoperativen Tumorzellverschleppung hat die präoperative Radiotherapie hier v. a. den Vorteil, dass das Zielvolumen kleiner gehalten werden kann und die Zielvolumendefinition erleichtert wird.

Tipp

Damit optimale Voraussetzungen für eine Operation erreicht werden können, wird die Operation 2–4 Wochen nach Abschluss der präoperativen Radiotherapie terminiert.

In einer prospektiv-randomisierten Multicenterstudie wurden 190 Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten entweder präoperativ oder postoperativ bestrahlt. Die lokalen Kontrollraten waren mit 93 % in beiden Armen vergleichbar (O'Sullivan et al. 2002; O'Sullivan et al. 2003). Nach einer Metaanalyse der 5 in ◘ Tab. 31.7 aufgeführten Studien, sind prä-und postoperative Radiotherapie gleich effektiv. Die Lokalkontrolle ist jedoch tendenziell besser nach einer präoperativen Radiotherapie (Al-Absi 2010).

Große intraabdominelle Tumoren fungieren oft als natürliche Platzhalter und ermöglichen eine bessere Schonung des Dünndarms. Bei der postoperativen Radiotherapie von intraabdominellen Tumoren kommen häufig Dünndarmschlingen im Bereich des ehemaligen Tumorbetts zu liegen und sind nicht selten dort adhärent, sodass eine Schonung bei der postoperativen Radiotherapie nur schwer möglich ist.

Eine Zusammenstellung der Therapieergebnisse nach prä- und postoperativer Radiotherapie findet sich in ◘ Tab. 31.7.

31.11.3 Intraoperative Radiotherapie

Vor allem bei Risikopatienten lässt sich die Dosis im Risikobereich unter selektiver Schonung von besonders sensiblen Normalgewebsstrukturen wie Darm oder peripheren Nerven und die lokale Kontrollrate durch eine Dosiseskalation im Tumorbett erhöhen.

Möglich ist dies durch die Integration eines Teils der Bestrahlung in die operative Phase als sog. intraoperative Radiotherapie (IORT) oder Brachytherapie mit präoperativer oder postoperativer perkutaner Dosisaufsättigung. Eine alleinige IORT ohne perkutane Dosisaufsättigung ist unter kurativer Zielsetzung in der Primärtherapie von Weichteilsarkomen nicht sinnvoll, kann jedoch im Einzelfall in der Rezidivsituation bei bereits erfolgter Radiotherapie in der Primärsituation erwogen werden.

31.11.4 Brachytherapie

Während des operativen Eingriffs können nach Entfernung des Tumors Führungssonden in das Tumorbett bzw. in einen Resttumor eingebracht werden und im Afterloadingverfahren mit radioaktiven Quellen, zumeist Iridium-192, beschickt werden.

Die Bestrahlung erfolgt hierbei frühestens am 6. postoperativen Tag nach Abschluss der Wundheilung (Ormsby et al. 1989). Das Zielvolumen für die Brachytherapie umfasst das Tumorbett mit einem 2 cm messenden Sicherheitsabstand in longitudinaler Richtung und 1–2 cm in lateraler Richtung. Auch die Verwendung von flexiblen Moulagen zur Oberflächentherapie im Tumorbett kann erfolgen. Zur intraoperativen Dosisaufsättigung nach präoperativer perkutaner Radiotherapie oder aber vor einer postoperativen perkutanen Strahlentherapie kommen bei der Boostbestrahlung mittels HDR-Brachytherapie Dosen von 15–20 Gy zur Anwendung, die durch eine perkutane Dosis von 45–50 Gy ergänzt werden (Delannes et al. 2000). In einigen Zentren wird auch eine LDR-Brachytherapie als alleinige Radiotherapiemethode zur Applikation der gesamten Radiotherapiedosis eingesetzt. Hierbei werden typischerweise 45–50 Gy in 4–6 Tagen appliziert. Vorteil einer alleinigen

Tab. 31.7 Prä- vs. postoperative Radiotherapie

Autor, Jahr	*n*	Therapie	Lokalkontrolle nach 5 Jahren (%)	Wundheilungsstörungen (%)
Lindberg et al. 1981	300	Postoperative Radiotherapie	78	6,5
Herbert et al. 1993	74	Präoperative Radiotherapie	82	10
Suit et al. 1988	200	Präoperative Radiotherapie	97	
		Postoperative Radiotherapie	91	
Cheng et al. 1996	112	Präoperative Radiotherapie	83	31
		Postoperative Radiotherapie	91	8
O'Sullivan et al. 2002	190	Präoperative Radiotherapie	93	35
		Postoperative Radiotherapie	93	17
Zagars et al. 2003	517	Präoperative Radiotherapie	85	5[a]
		Postoperative Radiotherapie	75	9[a]
Virkus et al. 2002	109	Präoperative Radiotherapie	86	22

a Spättoxizität nach 10 Jahren.

Tab. 31.8 Therapieergebnisse nach alleiniger LDR-Brachytherapie mit 192Ir oder in Kombination mit einer perkutanen Radiotherapie bei primären und rezidivierten G2/3-Weichteilsarkomen der Extremitäten sowie des Rumpfes

Autor, Jahr	Brachytherapie	Perkutane Radiotherapie	*(n)*	Lokalkontrolle nach 5 Jahren (%)
Pisters et al. 1996	LDR	–	78	82
Habrand et al. 1991	LDR	–/+	50	65
Shiu et al. 1984	LDR	–	33	82
Alektiar et al. 2002	LDR	–	202	84
O'Connor et al. 1993	LDR	+	68	91
Schray et al. 1990	LDR	+	63	58/63
Delannes et al. 2000	LDR	+	58	89

Brachytherapie ist v. a. die kurze Behandlungszeit. Die Qualität der Strahlentherapie hängt jedoch wesentlich von der Geometrie der Implantate ab (Tab. 31.8).

31.11.5 IORT

Voraussetzung für die IORT mit Elektronen ist die Verfügbarkeit eines Linearbeschleunigers im Operationssaal. Bei der IORT wird der Elektronenstrahl eines für intraoperative Bestrahlungen ausgelegten Linearbeschleunigers mit Hilfe von Tuben gebündelt und bis unmittelbar auf das zu bestrahlende Tumorbett geleitet (Abb. 31.3). Es kommen unterschiedlich geformte Tuben zur Anwendung, die entsprechend der Form des Tumorbettes ausgewählt werden. Die Elektronenenergie wird unter Berücksichtigung der präoperativen Bildgebung und der intraoperativen Verhältnisse der gewünschten Eindringtiefe angepasst. Auch bei der IORT mit Elektronen werden einmalige Dosen von 12–18 Gy für die Boostbestrahlung des Tumorbettes verschrieben. Eine perkutane Dosisaufsättigung unter Einschluss von adäquaten Sicherheitsabständen ist notwendig und muss die während der IORT eingestrahlte Dosis berücksichtigen.

31.11.6 Definitive Radiotherapie

Weichteilsarkome sind bezüglich ihrer Strahlensensibilität epithelialen Tumoren vergleichbar (Ruka et al. 1996).

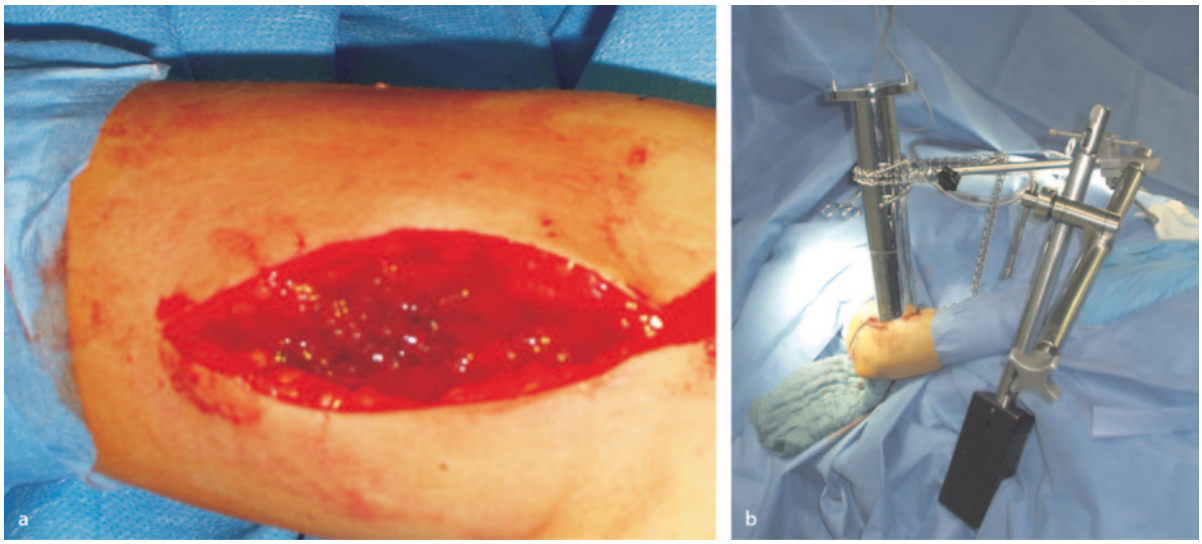


Abb. 31.3 Intraoperative Radiotherapie nach R0-Resektion eines Leiomyosarkoms im Bereich des rechten Ellenbogens mit einem Tubus von 5 cm Durchmesser, **a** Operationssitus vor Einbringen des Tubus, **b** nach Einbringen des Rundtubus

Während nach einer mikroskopisch kompletten Resektion im Sinne einer »wide excision« und adjuvanter Radiotherapie mit Gesamtdosen von 60–66 Gy Lokalkontrollraten von bis zu 90 % erreicht werden, ist im Falle einer inkompletten Resektion mit Lokalrezidivraten von 60–90 % zu rechnen, sodass immer eine Nachresektion angestrebt werden sollte. Bei makroskopischen Tumorresiduen sind dagegen Gesamtdosen von über 70 Gy erforderlich, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für schwere radiogene Nebenwirkungen verbunden sind.

Cave
Die primäre Radiotherapie kann daher nur im Einzelfall bei Inoperabilität empfohlen werden.

Die mit der primären Radiotherapie erzielten Kontrollraten sind zudem v. a. bei großen Tumoren auch bei hohen Gesamtdosen mit 28–33 % nach 5 Jahren sehr schlecht (Tepper u. Suit 1985; Slater et al. 1986). Bei retroperitonealen Tumoren, die nicht komplett entfernt werden können, wird in der Regel ein multimodales Vorgehen mit neoadjuvanter Radiotherapie, weitgehender Resektion und ggf. intraoperativer Dosisaufsättigung gewählt. Für die perkutane Dosisaufsättigung werden moderne radiotherapeutische Techniken eingesetzt, die eine lokale Dosiseskalation im makroskopischen Tumor ermöglichen.

31.11.7 IMRT

Bei komplex geformten Tumoren in kritischen Tumorlokalisationen kann eine intensitätsmodulierte Radiotherapie sinnvoll sein.

Hiermit lässt sich gerade im Kopf-Hals-Bereich oder bei retroperitonealen Tumoren die Dosis besser auf den Tumor oder das Tumorbett fokussieren, während benachbarte strahlensensible Strukturen besser geschont werden können.

Tipp

Bei aufgrund ihrer Lokalisation inoperablen oder nur inkomplett resektablen Tumoren kann unter Verwendung von IMRT häufig eine Dosiseskalation im makroskopischen Tumor erreicht werden.

Abb. 31.4 zeigt die Dosisverteilung für einen IMRT-Plan bei einem Patienten mit einem paraspinalen Weichteilsarkom.

31.11.8 Teilchenstrahlen

Hoch-LET-Strahlen wie Neutronen oder Kohlenstoffionen haben bei verschiedenen gegenüber Photonen relativ unsensiblen Tumoren eine erhöhte biologische Wirksamkeit. Für Weichteilsarkome konnte bei Verwendung von Neutronen in mehreren retrospektiven Studien ein Vorteil für die Lokalkontrolle nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse der Daten von insgesamt 932 mit Neutronen bestrahlten Patienten aus verschiedenen europäischen Neutronenzentren fanden Schwarz et al. lokale Kontrollraten von 41,7–56 % nach 5 Jahren nach R2-Resektion. Vor allem bei R2-resezierten G1-Tumoren konnte nach Neutronentherapie eine mit 66 % sehr hohe Lokalkontrollrate nach 5 Jahren erzielt werden. Nachteil der Neutronen-

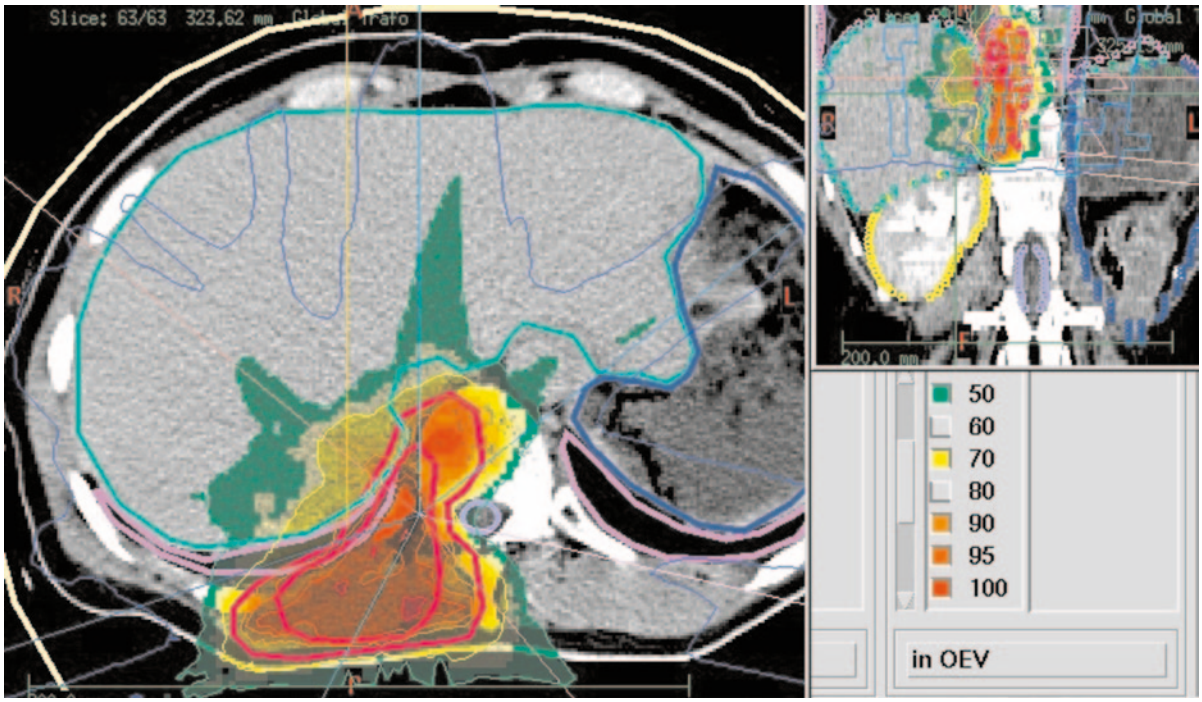


Abb. 31.4 Dosisverteilung für eine IMRT bei einem Patienten mit paraspinalem Weichteilsarkom. Der Tumor konnte nicht komplett reseziert werden, sodass das Tumorbett als Boost-Volumen definiert wurde und eine höhere Gesamtdosis erhielt (»Integrated-boost-Konzept«)

therapie ist die erhöhte Rate an schweren Spätnebenwirkungen wie Fibrosen, pathologischen Knochenfrakturen und Kontrakturen. Schwere Grad-3- und -4-Spätnebenwirkungen traten bei 7–28 % der mit Neutronen bestrahlten Patienten auf (Schwarz et al. 1998). Die relativ große Varianz ergibt sich daraus, dass an einigen Neutronenzentren eine modernere Technologie verwendet wurde. Ein wesentlicher Einflussfaktor ist auch das Bestrahlungsvolumen. Vor allem bei sehr großen Behandlungsvolumina waren die Nebenwirkungen sehr ausgeprägt.

Tipp

Kohlenstoffionen lassen sich bei ebenfalls erhöhter relativer biologischer Wirksamkeit besser fokussieren als Neutronen und bieten sich für die Boostbestrahlung von makroskopischen Resttumoren an.

Die klinische Erfahrung mit der Kohlenstoffionentherapie ist jedoch bei der Behandlung von Weichteilsarkomen noch sehr begrenzt, sodass eine generelle Empfehlung nicht abgegeben werden kann.

31.11.9 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Hier sollen insbesondere die Nebenwirkungen genannt werden, die nach Radiotherapie von Extemitätensarkomen auftreten. In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation können Nebenwirkungen an allen in das Bestrahlungsfeld eingeschlossenen Normalgewebsstrukturen auftreten. Bei den akuten radiogenen Nebenwirkungen nach der Behandlung von Extremitätentumoren sind v. a. das Hauterythem, Epitheliolysen und Verfärbungen der Haut zu nennen. In Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes können Blutbildveränderungen auftreten. In einer randomisierten Studie zur prä- vs. postoperativen Strahlentherapie wurden im präoperativen Radiotherapiearm mit 35 % vs. 17 % signifikant mehr Wundheilungsstörungen beobachtet (O'Sullivan et al. 2002).

Als Spätnebenwirkungen sind v. a. Fibrosen, Ödeme und Gelenkkontrakturen zu nennen, die zu einer deutlichen Bewegungseinschränkung führen können. Diese waren in einer Auswertung der Langzeitergebnisse der NCIC Studie nach postoperativer Radiotherapie häufiger als nach präoperativer Radiotherapie (Davis et al. 2005).

Cave

Während die Rate an Wundkomplikationen bei einer präoperativen Radiotherapie etwas höher ist, sind Spättoxizitäten wie Fibrosen, Hautulzerationen und Lymphödeme signifikant häufiger nach einer postoperativen Radiotherapie.

Die Rate pathologischer Knochenfrakturen nach Radiotherapie liegt bei unter 10% (Alektiar et al. 2000; Lin et al. 1998), eine Schädigung peripherer Nerven tritt bei weniger als 5% der Patienten auf.

31.12 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt bei hochmalignen Weichteilsarkomen in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate und beinhaltet

- Anamnese,
- klinische Untersuchung,
- Kontrolle des Lokalbefundes mittels Sonographie und MRT (CT),
- Thoraxröntgenbild und
- Toxizitätserfassung.

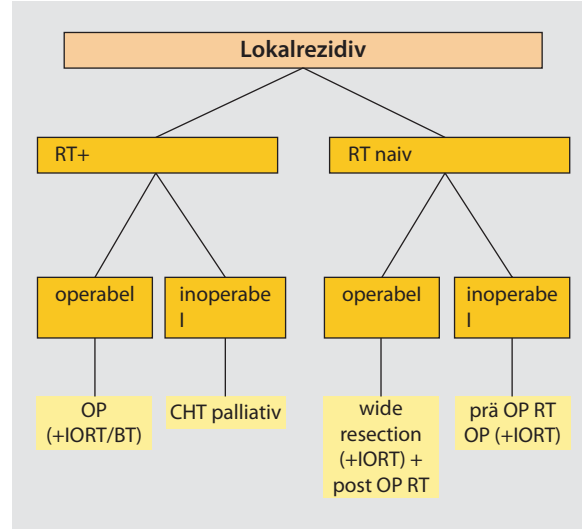
Ab dem 3. Jahr werden die Intervalle für hochmaligne Tumoren auf 6-monatige Kontrollen verlängert, nach 5 Jahren auf jährliche Kontrollen. Bei niedrigmalignen Tumoren sind zunächst 6-monatige, später jährliche Kontrollen ausreichend.

31.13 Metastasierte Weichteilsarkome

Insbesondere bei Lungen- oder Lebermetastasen wird bei geringer Anzahl eine Resektion angestrebt, wenn diese vollständig möglich erscheint. Bei Inoperabilität oder hohem Risiko für eine Operation wird in der Regel eine palliative Chemotherapie erwogen. Mit einer chirurgischen Resektion von Fernmetastasen können 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 30 % erzielt werden. Auch mit einer Chemotherapie lassen sich 25–50 % der Patienten in eine Remission bringen. Bei Progression unter Chemotherapie kann auf ein anderes Schema gewechselt werden.

31.14 Therapie von Lokalrezidiven

Lokalrezidive werden analog zur Therapie von Primärtumoren möglichst komplett reseziert. Ist in der Primärtherapie keine Radiotherapie erfolgt, sollte diese adjuvant eingeleitet werden. Bei strahlentherapeutischer Vorbelastung kann unter Berücksichtigung der strahlentherapeutischen Vorbelastung und der aktuellen Rezidivsituation (Größe, Lokalisation, Schnittränder) eine intraoperative Radiotherapie (IORT) oder aber eine Brachytherapie erwogen werden. Therapiemöglichkeiten bei Lokalrezidiv fasst ◘ Abb. 31.5 zusammen.



◘ **Abb. 31.5** Behandlung des Lokalrezidivs beim Weichteilsarkom

31.15 Besonderheiten

31.15.1 Retroperitoneale Weichteilsarkome

Therapieformen

Retroperitoneale Weichteilsarkome machen etwa 15 % aller Weichteilsarkome aus. Therapie der Wahl ist die komplette Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand. Bedingt durch die häufig komplexe Anatomie und die zumeist lokal fortgeschrittene Ausdehnung mit Fehlen anatomischer Begrenzungen ist eine onkologisch komplette Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand nur selten möglich. Resektabilität (R0/1) besteht bei 40–50 % der Patienten (Storm u. Mahvi 1991; Catton et al. 1994). Auch nach alleiniger kompletter Resektion sind die lokalen Rezidivraten mit 72 % nach 5 Jahren und 91 % nach 10 Jahren sehr hoch (Storm u. Mahvi 1991). Aus diesem Grunde sollte nach Möglichkeit eine neoadjuvante Radiotherapie erfolgen. ◘ Abb. 31.6 zeigt einen Entscheidungsstammbaum für die Therapie retroperitonealer Weichteilsarkome und Weichteilsarkome des Körperstammes sowie der Kopf-Hals-Region.

Die mit einer Standardtherapie bestehend aus einer kompletten Resektion (R0/1) und konventioneller postoperativer Radiotherapie erzielbaren 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 54–60 % (Tepper et al. 1994; Sindelar et al. 1993; Catton et al. 1994), während bei alleiniger Operation das 5-Jahres-Gesamtüberleben lediglich 30 % beträgt (Cody et al. 1981). Nach R2-Resektion und postoperativer Radiotherapie liegt die 5-Jahresrate für das Gesamtüberleben lediglich bei 15 % (Catton et al. 1994). Das Gesamtüberleben ist v. a. durch das Auftreten lokoregionaler

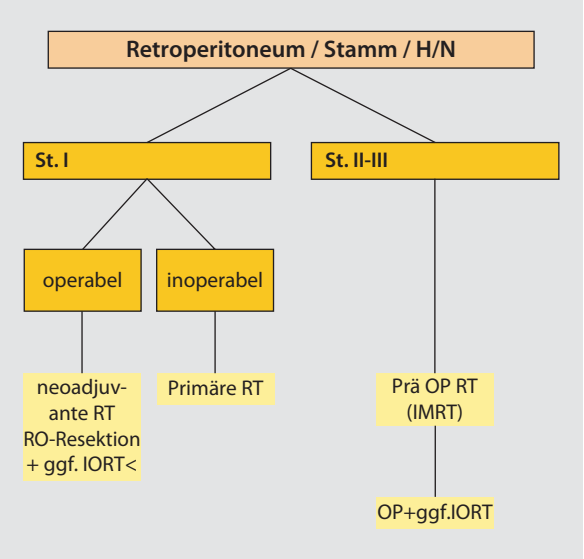


Abb. 31.6 Therapie bei retroperitonealen Sarkomen und Sarkomen des Stammes sowie des HNO-Bereichs

Rezidive bestimmt, für eine adjuvante Chemotherapie konnte im Rahmen von Studien bei den retroperitonealen Weichteilsarkomen kein Vorteil nachgewiesen werden.

Cave
Berücksichtigt man zusätzlich auch die nicht unerhebliche Toxizität einer adjuvanten Chemotherapie, kann diese nicht empfohlen werden. Sie sollte Studien vorbehalten bleiben.

Die lokalen Kontrollraten belaufen sich bei Verwendung konventioneller Radiotherapietechniken nach 5 Jahren nach R0/1-Resektion auf etwa 50 %, nach R2-Resektion liegen sie bei 10–20 %. Die Radiotherapie ist nach Heslin et al. (1997) der einzige prognostische Faktor, der die lokoregionale Kontrolle signifikant beeinflussen kann. Sie ist in konventioneller Technik allerdings auf eine Dosis von 40–50 Gy limitiert, bedingt durch die Toleranzdosen von Dünndarm, Leber, Nieren und Rückenmark.

Die präoperative Strahlentherapie bietet hier den Vorteil, dass die Bestrahlungsfelder im Vergleich zur postoperativen Radiotherapie klein gehalten werden können, eine Tumorzellverschleppung intraoperativ eingedämmt werden und der Tumor selbst als Abstandhalter zu Risikoorganen verwendet werden kann. Vielfach lässt sich bei primärer Inoperabilität bei sehr großen Tumoren durch eine strahlentherapieinduzierte Tumorverkleinerung überhaupt erst eine Operabilität erreichen. Nicht zuletzt gestaltet sich bei der präoperativen Radiotherapie auch die Zielvolumendefinition einfacher. Mittels IORT kann während der Operation ein IORT-Boost von 10–20 Gy auf das Tumorbett appliziert werden, wenn die Resektion nur marginal erfolgen konnte. Hierdurch lässt sich die applizierte Gesamtdosis im Tumorbett deutlich steigern. In verschiedenen kleineren Studien ließen sich durch eine Dosiseskalation mit IORT hohe lokale Kontrollraten von bis zu 83 % nach 5 Jahren erzielen (Gieschen et al. 2001). Out-field-Rezidive außerhalb des IORT-Feldes stellen das Hauptproblem dar.

Toxizitäten

Nach einer konventionellen Radiotherapie von retroperitonealen Weichteilsarkomen liegt die Rate an schweren akuten radiogenen Enteritiden bei 26–60 % (Catton et al. 1994; Sindelar et al. 1993). Schwere gastrointestinale Spättoxizitäten treten nach konventioneller Radiotherapie bei 22–50 % der Patienten auf (Sindelar et al. 1993; Catton et al. 1994). Bei Verwendung von intraoperativen Techniken zur Boostapplikation lässt sich die radiogene gastrointestinale Toxizität deutlich verringern. So lag die Rate schwerer akuter Enteritiden nach einer IORT mit 20 Gy und einer postoperativen Dosisaufsättigung mit 35–40 Gy in der Studie von Sindelar et al. lediglich bei 7 %, die Rate schwerer Spättoxizitäten im Gastrointestinaltrakt bei lediglich 20 %. Eine schwere Neuropathie trat in dieser Serie nach IORT-Boost bei 33 % der Patienten auf und war damit relativ hoch, die Rate an Wundheilungsstörungen war ebenfalls erhöht. Mittlerweile ließ sich zeigen, dass die Neurotoxizität nicht erhöht ist, wenn die mittels IORT applizierte GD 15 Gy nicht überschreitet (Shaw et al. 1990). Im Heidelberger Kollektiv der mit IORT und postoperativer Radiotherapie (12–15 Gy IORT plus 40–45 Gy EBRT) behandelten Patienten lag die Rate für das Gesamtüberleben nach R0/1-Resektion bei 52 %, die lokoregionäre Kontrolle betrug 60 % (Lehnert et al. 2000). Alektiar et al. konnten bei 32 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York mit Operation, IORT (12–15 Gy) und postoperativer Radiotherapie (45–50,4 Gy) behandelten Patienten nach 5 Jahren eine lokale Kontrollrate von 62 % und ein Gesamtüberleben von 45 % erreichen. In der Serie von Alektiar et al. traten als Spätkomplikationen bei 18 % der Patienten gastrointestinale Stenosen > Grad 2 auf, eine gastrointestinale Fistelbildung (> Grad 2) trat bei 9 % der Patienten auf, eine periphere Neuropathie wurde bei 6 %, eine Hydronephrose bei 3 % und Wundkomplikationen bei 3 % der Patienten beobachtet (Alektiar et al. 2000).

Tipp

Durch die Anwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie für die perkutane Radiotherapie lassen sich möglicherweise in Zukunft die Toxizitätsraten weiter senken, weil sich Risikoorgane besser schonen lassen.

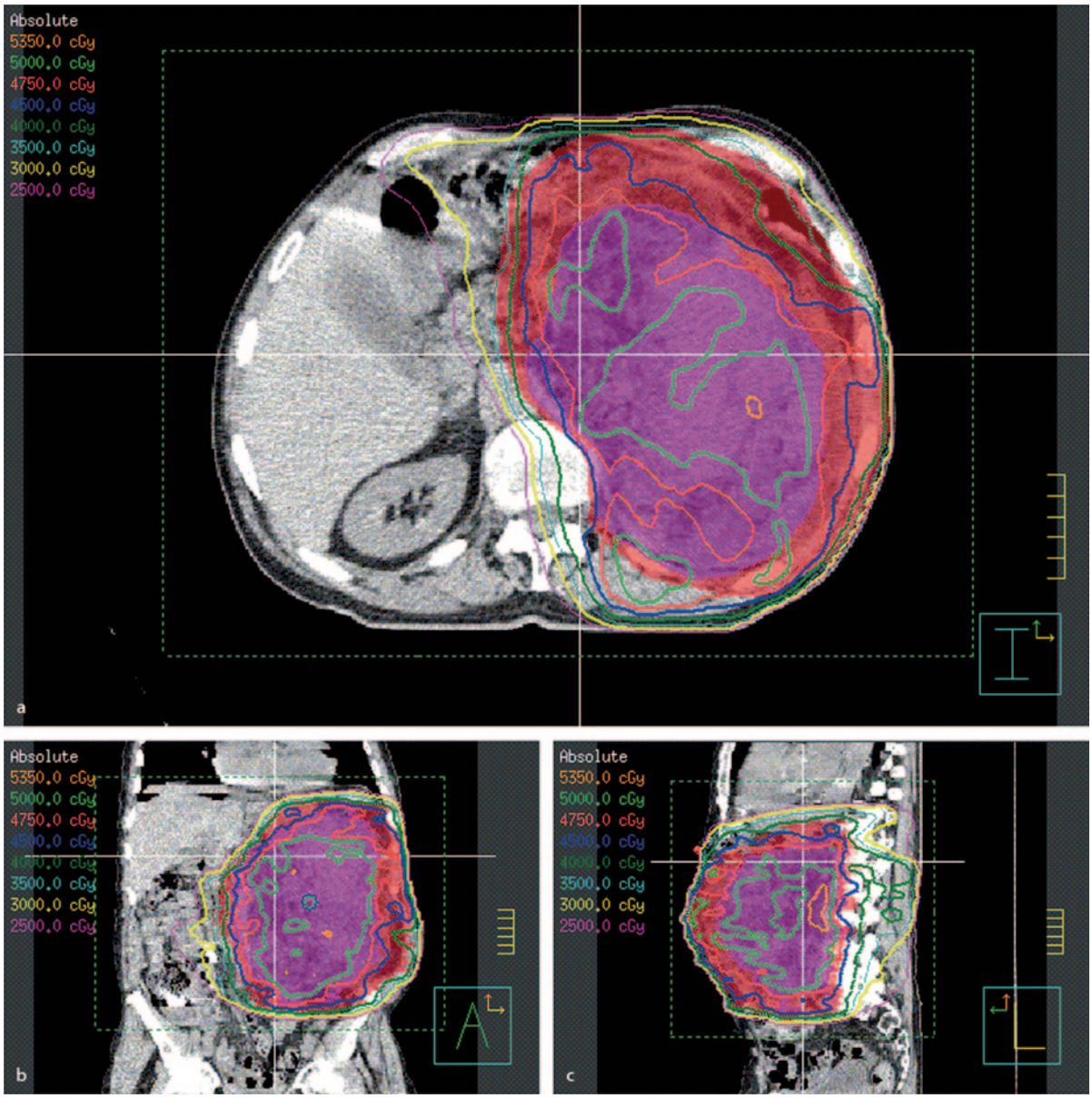


Abb. 31.7 **a** axiale Dosisverteilung **b** koronare Dosisverteilung, **c** sagittale Dosisverteilung

Abb. 31.7 zeigt eine Dosisverteilung für eine IMRT bei einem Patienten mit retroperitonealem Weichteilsarkom, der eine präoperative Radiotherapie mittels IMRT erhielt.

31.15.2 Weichteilsarkome des Kopf-Hals-Bereichs

Weichteilsarkome des Kopf-Hals-Bereichs machen etwa 5–10 % aller Weichteilsarkome aus. Grundsätzlich gelten für Weichteilsarkome dieser Region die gleichen Therapiegrundsätze wie für Weichteilsarkome anderer Körperregionen.

Cave
Die lokale Therapie ist jedoch hier durch die engen Nachbarschaftsbeziehungen zu strahlensensiblen Strukturen häufig beeinträchtigt.

Dies trifft sowohl für die Operation als auch für die Radiotherapie zu.

Le Vay et al. konnten zeigen, dass die Lokalkontrollrate für Weichteilsarkome der Kopf-Hals-Region mit 59 % nach 5 Jahren deutlich schlechter ist als bei Tumoren des

Tab. 31.9 Therapieergebnisse bei der Behandlung von Weichteilsarkomen der Kopf-Hals-Region

Autor, Jahr	*n*	OP	RT	CHT	Lokalkontrollrate (%/Jahre)	Gesamtüberleben (%/Jahre)
Penel et al. 2004	28	19	14	9	38/2	56/2
Barker et al. 2003	44	40	15	1	57/5	61/5
Willers et al. 1995	57	44	57	7	24/5	31/5
Tran et al. 1992	164	134	65	38	40[a]	66/5
Dudhat et al. 2000	72	72	38	4	55/5	60/5
Le Vay et al. 1994	52	52	42	12	59/5	46/5
Kraus et al. 1994	60	27	9	5	70/5	71/5
Le et al. 1997	65	54	51	14	66/5	56/5

[a]Prozentangabe ohne Jahresangabe.
OP Operation, *RT* Radiotherapie, *CHT* Chemotherapie, *n* Patientenzahl.

Rumpfes mit 62 % und v. a. auch als bei Extremitätentumoren mit 78 % (Le Vay et al. 1993). Die lokalen Kontrollraten und die Raten für das Gesamtüberleben liegen nach 5 Jahren bei etwa 55 %. Während bei niedrigmalignen Tumoren (G1) lokale Kontrollraten von 80–92 % erzielt wurden, lagen die Kontrollraten für hochmaligne Tumoren (G3) zwischen 52 % und 60 %. Die Kontrollraten hängen des Weiteren vom Resektionsstatus ab. Nach R0-Resektion liegen die Kontrollraten bei bis zu 90 % (Kraus et al. 1994; Le et al. 1997), während sie nach R1-Resektion bei 76 % und nach R2-Resektion bei lediglich 33 % liegen (Le et al. 1997). Nach alleiniger Operation wurde von Le et al. eine lokale Kontrollrate von 59 % erzielt, die lokale Kontrollrate im selben Kollektiv lag nach Operation und adjuvanter Radiotherapie bei 77 % (Le et al. 1997).

Histologisch finden sich überproportional häufig Angiosarkome und maligne Schwannome, die prognostisch ungünstig sind. Die häufigste Rezidivlokalisation ist das Lokalrezidiv. Eine Radiotherapie wurde in den meisten veröffentlichten retrospektiven Studien nicht regelmäßig verabreicht, sie wird jedoch von den meisten Autoren empfohlen.

Tab. 31.9 gibt einen Überblick über die Therapieergebnisse bei Patienten mit Weichteilsarkomen der Kopf-Hals-Region.

31.15.3 Uterine Sarkome

Uterine Sarkome machen lediglich 3–5 % aller uterinen Tumoren aus. Sie haben in Abhängigkeit von der Ausdehnung eine sehr schlechte Prognose mit Überlebensraten von 50–75 % im Stadium I und 0–20 % in fortgeschritteneren Stadien (Kahanpää et al. 1986; Nordal u. Thorensen 1997). Die Stadieneinteilung erfolgt nach FIGO bzw. TNM (Tab. 31.10).

Tab. 31.10 Kurzgefasste TNM-Klassifikation. (Nach UICC, 7. Auflage, 2010)

T1	begrenzt auf Uterus
T2	innerhalb des Beckens
T3	Abdominelle Strukturen
T4	Schleimhaut Blase / Rektum
N1	regionärer LK-Befall
M1	Fernmetastasen

Therapie der Wahl ist die Operation. Die Rolle der adjuvanten Radiotherapie ist nicht klar definiert.

Tipp

Durch eine Radiotherapie lässt sich die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit verbessern.

So lag die lokale Kontrollwahrscheinlichkeit in einer 103 Patienten mit uterinen Sarkomen umfassenden nicht randomisierten Studie nach 5 Jahren bei 76 % nach Operation mit adjuvanter Radiotherapie und bei 36 % nach alleiniger Operation. Das Gesamtüberleben konnte durch eine adjuvante Radiotherapie in dieser Studie ebenfalls verbessert werden und lag bei 73 % mit Radiotherapie vs. 37 %

Tab. 31.11 Kurzgefasste TNM-Klassifikation der GIST. (Nach UICC, 7. Auflage, 2010)

T1	bis 2 cm
T2	> 2–5 cm
T3	> 5–10 cm
T4	> 10 cm
N1	regionärer LK-Befall

ohne Radiotherapie (Ferrer et al. 1999). In einer aktuellen prospektiven Phase III Studie konnte durch eine adjuvante Radiotherapie zwar eine höhere Lokalkontrollwahrscheinlichkeit erzielt werden, das Gesamtüberleben wurde jedoch nicht signifikant beeinflusst (Reed et al. 2008). Die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie sollte daher individuell diskutiert werden. Stromatumoren haben generell eine bessere Prognose als Leiomyosarkome und Müllersche Mischtumoren (Ferrer et al. 1999). Bei malignen Müller-Mischtumoren und Leiomyosarkomen liegt die Inzidenz für positive pelvine und paraaortale Lymphknoten bei 20–45 % (Chen et al. 1989; Wheelock et al. 1985). Die Rate für das Gesamtüberleben lag in der Studie von Ferrer et al. nach 5 Jahren bei 56 %.

Im Falle einer Radiotherapie erfolgt diese unter Einschluss der pelvinen Lymphknotenstationen mit 45–50 Gy in konventioneller Fraktionierung und kann in Abhängigkeit von der lokalen Ausdehnung durch einen Brachytherapie-Boost ergänzt werden.

31.15.4 Gastrointestinale Stromatumoren

Weichteilsarkome des Gastrointestinaltrakts und des gastrointestinalen Stromas sind sehr selten. Maligne gastrointestinale Stromatumoren (GIST) können vom Ösophagus bis zum Rektum überall im Gastrointestinaltrakt auftreten, ihr Ursprung liegt jedoch meistens im Bereich des Magens und des Dünndarms. Sie sind mesenchymaler Herkunft und können immunhistochemisch von anderen Sarkomtypen unterschieden werden. GIST exprimieren per definitionem einen Wachstumsfaktorrezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität (CD117), der c-kit genannt wird. Etwa 70 % exprimieren CD34. Eine Größe von über 5 cm und eine hohe mitotische Aktivität mit einer Mitoserate von über 5/50 HPF sind prädiktiv für Malignität. Aber auch mitotisch inaktive intestinale Tumoren können metastasieren (Miettinen u. Lasota 2003) (Tab. 31.11).

Eine Operation ist die Therapie der Wahl bei gastrointestinalen Stromatumoren (Pidhorecky et al. 2000; Ng et al. 1992). Nach kompletter Resektion können Überlebensraten von bis zu 75 % für Tumoren im Stadium I (T1-T2, N0, M0) erzielt werden, im Gesamtkollektiv liegen die Überlebensraten nach 5 Jahren je nach Stadium zwischen 7 und 75 % (Ng et al. 1992). Mit Imatinibmesylat, einem Tyrosinkinaseinhibitor, ließ sich in einer klinischen Phase-I-Studie eine Ansprechrate von 69 % bei Patienten mit metastasierten Tumoren erzielen (Van Oosterom et al. 2001). Sunitinib kommt als second line Therapie in Frage.

31.15.5 Desmoide

Desmoide sind seltene Weichteiltumoren, die sich durch ein lokal aggressives Wachstumsmuster auszeichnen, jedoch nicht zur Fernmetastasierung neigen (Reitamo et al. 1986). Man unterscheidet extraabdominelle Desmoide von intraabdominellen Desmoiden und Bauchwanddesmoiden. Nach einer alleinigen operativen Resektion liegen die lokalen Rezidivraten zwischen 35 % und 78 %.

Tipp

Nach einer R0-Resektion wird eine adjuvante Radiotherapie von den meisten Autoren nicht für erforderlich gehalten.

Die lokale Rezidivrate ist v. a. nach inkompletter Resektion sehr hoch, sodass hier eine postoperative Radiotherapie empfohlen wird (Miralbell et al. 1990; Plukker et al. 1995; Rock et al. 1984; Ballo et al. 1998; Kamath et al. 1996; Spear et al. 1998). Diese kommt auch bei inoperablen Tumoren zur Anwendung. In einer von Kirschner et al. veröffentlichten Metaanalyse konnte die Lokalrezidivrate nach mikroskopisch inkompletter Resektion durch eine postoperative Radiotherapie um 40 % gesenkt werden (Kirschner u. Sauer 1993). Die bei einer Radiotherapie verschriebenen Dosen liegen zwischen 50 und 60 Gy in Abhängigkeit vom Resektionsstatus und werden in konventioneller Fraktionierung verabreicht. Je nach Lokalisation kann auch bei Desmoidtumoren eine IORT zu lokalen Tumoraufsättigung sinnvoll sein. Die lokalen Kontrollraten nach Operation und Radiotherapie lagen im Heidelberger Kollektiv bei 73 % nach 5 Jahren (Schulz-Ertner et al. 2002).

Desmoidtumoren sind mit der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) assoziiert. Bei FAP-Patienten stellen Desmoidtumoren eine wesentliche Todesursache dar (Arvanitis et al. 1990). Die Inzidenz von Desmoidtumoren bei Patienten mit FAP liegt zwischen 10 % und 17 % (Clark u. Phillips 1996; Kadmon et al. 1995), wobei die intraabdominelle Lokalisation hier prädominant ist. Vorangegangene Operationen, Schwangerschaften und eine positive Familienanamnese gelten als prädisponierende Faktoren (Lofti et al. 1989; Kadmon et al. 1995). Auch bei intraabdominellen Desmoiden kann eine Radiatio erwogen werden,

da langsame Remissionen nach Radiotherapie auch bei Verwendung relativ niedriger Gesamtdosen beschrieben wurden (Greenberg et al. 1981; Leibel et al. 1983; Schulz-Ertner et al. 2002) und bei Inoperabilität kaum kurative Therapieansätze vorhanden sind.

Cave

Gerade bei intraabdominellen Desmoiden sollte man die Radiotherapie aufgrund des erst nach mehreren Monaten zu erwartenden Ansprechens frühzeitig erwägen.

Bei Vorliegen von Symptomen einer Obstruktion kann nicht mit einer schnellen Besserung nach Radiotherapie gerechnet werden.

Literatur

Abbatucci JS, Mandard AM, Boulier JC et al. (1990) End results in 130 cases of soft tissue sarcomas of the limbs and trunk walls, treated by a systematic radio-surgical association. Multivariate analysis of prognostic factors. Chir Organi Mov LXXV, Suppl 1:146–149. Cappelli editore, Bologna

Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. (2010) A systematic review and meta-analysis of oncologic out come of pre- and postoperative radiation in localised resectable soft-tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 17(5):1367–1374

Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ et al. (2000) Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(4):1051–1058

Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ et al. (2002) Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol 9(1):48–56

Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW et al. (1990) Mortality in patients with familiar adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 33:639–642

Ashby MA, Ago CT, Harmer CL (1986) Hypofractionated radiotherapy for sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12(1):13–17

Baldini EH, Goldberg J, Jenner C et al. (1999) Long-term out-comes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. J Clin Oncol 17(10):3252–3259

Ballo MT, Zagars GK, Pollack A (1998) Radiation therapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:1007–1014

Barker JL Jr, Paulino AC, Feeney S et al. (2003) Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck: an institutional review. Cancer J 9(1):49–57

Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I et al. (2000) High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. J Clin Oncol 18(21):3643–3650

Bramwell V, Rouesse J, Steward W et al. (1994) Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma – reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 12(6):1137–1149

Cance W, Brennan M, Dudas M et al. (1990) Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. N Engl J Med 323:1457–1462

Casali PG, Jost L, Sleijfer S et al (2008) Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 19(Suppl II):89–93

Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C et al. (1994) Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29(5):1005–1010

Chen SS (1989) Propensity of retroperioneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcomas of the uterus. Gynecol Oncol 32(2):215–317

Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR et al. (1996) Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. J Surg Oncol 61(2):90–99

Choong PFM, Petersen IA, Nascimento AG et al. (2001) Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity? Clin Orthop 387:191–199

Clark SK, Phillips RKS (1996) Desmoids in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 83:1494–1504

Cody HS 3rd, Turnbull AD, Fortner JG et al. (1981) The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. Cancer 47(9):2147–2152

Coindre JM, Terrier P, Bui NB et al. (1996) Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol 14(3):869–877

Creech J, Makk L (1973) Liver disease among polyvinyl chloride production workers. Ann NY Acad Sci 246:88–97

Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. (2005) Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. Radiother Oncol 75(1):48–53

DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD et al. (2003) Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(4):1117–1127

Delannes M, Thomas L, Martel P et al. (2000) Low-dose intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47(1):165–169

Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. (2009) Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol 27(25):4188–4196

Dinges S, Budach V, Feldmann HJ et al. (1994) Local recurrences of soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of prognostic factors in 102 cases after surgery and radiation therapy. Eur J Cancer 30A(11):636–642

Dudhat SB, Misry RC, Varughese T et al. (2000) Prognostic factors in head and neck soft tissue sarcomas. Cancer 89:868–873

Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Lienard D et al. (1996) Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-α in combination with interferon-gamma and melphalan in nonresectable extremity soft tissue sarcomas. A multicenter trial. J Clin Oncol 14(10):2653–2665

Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF et al. (1988) A randomized prospective trial using postoperative adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high-grade soft-tissue sarcoma. Am J Clin Oncol 11(1):39–45

Fein DA, Lee WR, Lanciano RM et al. (1995) Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(4):969–976

Ferrer F, Sabater S, Farrus B et al. (1999) Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Group Oncologic Catala-Occita. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(1):47–52

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. (2001) Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girale: results of the Italian randomised cooperative trial. J Clin Oncol 19(5): 1238–1247

Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD et al. (2001) Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(1):127–131

Greenberg HM, Goebel R, Weichselbaum RR et al. (1981) Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:305–310

Guillou L, Coindre JM, Bonichon F et al. (1997) Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 15:350–362

Habrand JL, Gerbaulet A, Pejovic MH et al. (1991) Twenty years experience of interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20(3):405–411

Herbert SH, Corn BW, Solin LJ et al. (1993) Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. Cancer 72(4):1230–1238

Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E et al. (1997) Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. J Clin Oncol 15(8):2832–2839

Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner CM et al. (2001) Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent highrisk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. Eur J Cancer 37:1599–1608

Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al. (2010) Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol 11(6):561–570

Jacob R, Gilligan D, Robinson M et al. (1999) Hyperfractionated radiotherapy for soft tissue sarcoma: result of the second study of hyperfractionated radiotherapy. Sarcoma 3:157–168

Kadmon M, Möslein G, Buhr HJ et al. (1995) Desmoide bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP). Chirurg 66:997–1005

Kahanpää KV, Wahlström T, Gröhn P et al. (1986) Sarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. Obstet Gynecol 67:417–424

Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB et al. (1996) Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:325–328

Keus RB, Rutgers EJ, Ho GH et al. (1994) Limb-sparing therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. Eur J Cancer 30A(10):1459–1463

Kirschner MJ, Sauer R (1993) Die Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung von Desmoidtumoren. Strahlenther Onkol 169:77–82

Kraus DH, Dubner S, Harrison LB et al. (1994) Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. Cancer 74(2):697–702

Le QT, Fu KK, Kroll S et al. (1997) Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37(5):975–984

Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F et al. (2000) Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis. Eur J Surg Oncol 26 (Suppl A):S21–24

Leibel SA, Wara WM, Hill DR et al. (1983) Desmoid tumors: local control and patterns of relapse following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1167–1171

Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C et al. (1993) Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27(5):1091–1099

Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C et al. (1994) An assessment of prognostic factors in soft-tissue sarcoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120(9):281–986

Li FP, Fraumeni FJ Jr (1982) Prospective study of a family cancer syndrome. JAMA 247(19):2692–2694

Lin PP, Schupak KD, Boland PJ et al. (1998) Pathologie femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma. Cancer 82(12):2356–2365

Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM et al. (1981) Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer 47(10):2391–2397

Lofti AM, Dozois RR, Gordon H et al. (1989) Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. Int J Colorect Dis 4:30–36

Marcus SG, Merino MJ, Glatstein E et al. (1993) Long-term outcome in 87 patients with low-grade soft-tissue sarcoma. Arch Surg 128:1336–1343

McClain KL, Leach CT, Jenson HB et al. (1995) Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. N Engl J Med 332(1):12–18

Miettinen M, Lasota J (2003) Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. Pol J Pathol 54(1):3–24

Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ et al. (1990) Fibromatosis: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys18:535–540

Mollabashy A, Virkus WW, Zlotecki RA et al. (2002) Radiation therapy for low-grade soft tissue sarcoma. Clin Orthop 397:190–195

Ng EH, Pollock RE, Munsell MF et al. (1992) Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. Ann Surg 215(1):68–77

Nordal RR, Thorensen SO (1997) Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer 33:907–911

O'Connor MI, Pritchard DJ, Gunderson LL (1993) Integration of limb-sparing surgery, brachytherapy, and external beam irradiation in the treatment of soft-tissue sarcomas. Clin Orthop 289:73–80

Olsson H (2004) An updated review of the epidemiology of soft tissue sarcomas. Acta Orthop Scand Suppl. 75(311):16–20

Ormsby MV, Hilaris BS, Nori D et al. (1989) Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas. Ann Surg 210(1):93–99

O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet 359:2235–2241

O'Sullivan B, Ward I, Catton C (2003) Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. Curr Oncol Rep 5(4):274–281

Péchoux CL, Deley MCL, Delaloge S et al. (1999) Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: results with two different total dose, fractionation, and overall treatment time schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(4):879–986

Penel N, Van Haverbeke C, Lartigau E et al. (2004) Head and neck soft tissue sarcomas of adult: prognostic value of surgery in multimodal therapeutic approach. Oral Oncology 40:890–897

Pervaiz N, Colterjohn N, Farrkhyar F et al. (2008) Systematic meta-analysis of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 113:573–581

Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG et al. (2000) Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behaviour, and management. Ann Surg Oncol 7(9):705–712
Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM et al. (1994) A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremities and superficial trunk. J Clin Oncol 12(6):1150–1155
Pisters PW, Harrison LB, Leung DH et al. (1996) Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 14(3):859–868
Plukker JT, van Oort I, Vermey A et al. (1995) Aggressive fibromatosis (non-familial desmoid tumor): therapeutic problems and the role of adjuvant radiotherapy. Br J Surg 82:510–514
Ravaud A, Bui NB, Coindre JM et al. (1992) Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. Br J Cancer 66(5):961–969
Reed NS, Mangioni C, Malmström H (2008) Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment for Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer 44(6):808–818
Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P (1986) The desmoid syndrome, new aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. Am J Surg 151:230–237
Rock MG, Pritchard DJ, Reiman HM et al. (1984) Extraabdominal desmoid tumors. J Bone Jt Surg 66A:1369–1374
Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E et al. (1982) The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Ann Surg 196:305–315
Ruka W, Taghian A, Gioioso D et al. (1996) Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. J Surg Oncol 61(4):290–294
Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A et al. (1993) Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. J Surg Oncol 52(4):223–230
Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised respectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet 350:1647–1654
Schray MF, Gunderson LL, Sim FH et al. (1990) Soft tissue sarcoma. Integration of brachytherapy, resection, and external irradiation. Cancer 66(3):451–456
Schulz-Ertner D, Zierhut D, Mende U et al. (2002) The role of radiation therapy in the management of desmoid tumors. Strahlenther Onkol 178:78–83
Schwarz R, Krüll A, Lessel A et al. (1998) European results of neutron therapy in soft tissue sarcomas. Recent Results Cancer Res 150:100–112
Shaw EG, Gunderson LL, Martin JK et al. (1990) Peripheral nerve and urethral tolerance to intraoperative radiation therapy: clinical and dose-response analysis. Radiother Oncol 18(3):247–255
Shiu MH, Turnbull AD, Nori D et al. (1984) Control of locally advanced extremity soft tissue sarcomas by function-saving resection and brachytherapy. Cancer 53(6):1385–1392
Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW et al. (1993) Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized clinical trial. Arch Surg 128(4):402–410
Slater JD, McNeese MD, Peters LJ et al. (1986) Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12(10):1729–1734
Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA, Howard JK (1984) Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. J Natl Cancer Inst 73(5):1111–1117
Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ et al. (1998) Individualizing management of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:637–640
Spiro IJ, Gebhardt MC, Jennings LC et al. (1997) Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissue managed by radiation and surgery. Semin Oncol 24(5):540–546
Steward WP, Verweij J, Somers R et al. (1993) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows safe escalation of dose intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 11:15–21
Storm FK, Mahvi DM (1991) Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg 214(1):2–10
Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncologica 42(5/6):516–531
Suit HD, Mankin HJ, Wood WC et al. (1988) Treatment of patients with stage M0 soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 6:854–864
Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM et al. (1994) Influence of sugical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. Cancer 73(6):1652–1659
Tepper J, Rosenberg SA, Glatstein E (1982) Radiation therapy technique in soft tissue sarcomas of the extremity-policies of treatment at the National Cancer Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8(2):263–273
Tepper JE, Suit HD, Wood WC et al. (1994) Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10(6):825–830
Tepper JE, Suit HD (1985) Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. Cancer 56(3):475–479
Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB (1997) Sarcoma Metaanalysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet 350:1647–1654
Tran LM, Mark R, Meier R et al. (1992) Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies. Cancer 70(1):169–177
Ueda T, Aozasa K; Tsujimoto M et al. (1988) Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcoma. Cancer 62(7):1444–1450
Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. (2001) Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet 358(9291): 1421–1423
Virkus WW, Mollabashy A, Reith JD et al. (2002) Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. Clin Orthop Rel Res 397:177–189
Weingrad DN, Rosenberg SA (1978) Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. Surgery 84:231–240
Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Baumert J et al. (2001) Treatment of primary, recurrent or inadequately resected highrisk soft-tissue sarcomas (STS) of adults: results of a phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia. Eur J Cancer 37:1609–1616
Wheelock JB, Krebs H-B, Schneider V et al. (1985) Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. Am J Obstet Gynecol 151:1016–1022
Willers H, Hug EB, Spiro IJ et al. (1995) Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33(3):585–593
Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. (2012) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamid, and lenogastrim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 13(10): 1045–1054

Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH et al. (1997) Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 278(15):1262–1267

Yang JC, Chang AE, Baker AR et al. (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 16(1):197–203

Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT et al. (2003) Preoperative vs. Postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(2):482–488

Hauttumoren

W. Haase, K. Reisner, J. Claßen

32.1 Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom – 880
32.1.1 Inzidenz, Epidemiologie und Ätiologie – 880
32.1.2 Klinisches Bild und Ausbreitung – 881
32.1.3 Stadieneinteilung und Prognose – 882
32.1.4 Behandlungsmodalitäten und Bestrahlungsindikationen – 883
32.1.5 Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten – 885
32.1.6 Klinische und physikalische Bestrahlungsplanung – 888
32.1.7 Dosierung und Fraktionierung – 893
32.1.8 Behandlungsergebnisse – 894
32.1.9 Rezidivbehandlung nach Strahlentherapie – 897

32.2 Weitere Tumorarten der Haut – 897
32.2.1 Präkanzerosen – 897
32.2.2 Malignes Melanom – 898
32.2.3 Merkelzellkarzinom – 902
32.2.4 Kaposi-Sarkom – 904

32.3 Akute Nebenwirkungen und Strahlenfolgen – 905

32.4 Nachsorge – 906

Literatur – 907

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_32, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Im Anfang des 21. Jahrhunderts sind Hautkarzinome weltweit die häufigsten Tumorerkrankungen. Sie haben in den letzten Jahrzehnten konstant an Häufigkeit zugenommen. Allein im Jahre 2008 wird in Deutschland die Zahl der Hautkrebs-Primärerkrankungen auf 160.000–170.000 geschätzt (Robert Koch Institut 2012). Hautkrebs ist mittlerweile nicht nur ein Problem des hohen Alters, z. B. liegt das mittlere Erkrankungsalter beim malignen Melanom heute deutlich unter 60 Jahren. Als wichtigster ätiologischer Faktor für den Anstieg der Hautkarzinome wird die erhöhte UV-Lichteinstrahlung - z. B. durch ein verändertes Freizeitverhalten – angenommen. Obwohl es eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten der Hauttumore gibt, bleiben Chirurgie und Strahlentherapie die wesentlichen therapeutischen Maßnahmen in der kurativen Behandlung. Trotz der sehr hohen Inzidenz an Hautkarzinomen gibt es nur wenige prospektiv randomisierte Studien, die für eine evidenzbasierte Therapie entscheidend sein könnten.

Bei der Radiotherapie von Hauttumoren wurden in den vergangenen Jahrzehnten Behandlungskonzepte auf rein empirischer Basis entwickelt. Die längsten Erfahrungen bestehen in der Dermatoröntgentherapie. Seit Jahrzehnten werden von strahlentherapeutisch tätigen Dermatologen und Radiotherapeuten Strahlenqualitäten mit Röhrenspannungen von 10–60 kV angewandt. Zur Planung soll die geschätzte Tiefenausdehnung der Geschwulst mit der Gewebehalbwerttiefe (GHWT) der angewandten Strahlung übereinstimmen. Die GHWT entspricht dem Verlauf der 50 %-Isodose im Gewebe. Dadurch ergibt sich eine nach den heutigen Richtlinien intolerabel inhomogene Dosisverteilung im Zielvolumen. Allerdings reichen 96 % der oberflächlichen kleinen Hautkarzinome nur bis zu einer Tiefe von 3–5 mm. Nach Suter (1988) beruht die hohe Effektivität in der Dermatoröntgentherapie auf einer Überschätzung der tatsächlichen Tumorinfiltration durch entzündliche Umgebungsreaktionen (1,5fache der tatsächlichen Tumordicke). Die über Jahrzehnte nachgewiesenen sehr guten Erfolge rechtfertigten den Einsatz der Dermatoröntgentherapie bei kleinen Tumoren mit geringer Tiefenausdehnung. In den meisten dermatologischen Kliniken hat sich das Vorgehen zugunsten der chirurgischen Therapien verlagert. Nur in wenigen dermatologischen Zentren gibt es noch strahlentherapeutische Geräte und ausreichende Erfahrungen in den verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten wie der Grenz-, Nah- und Weichstrahltherapie, um diese an jüngere Kollegen weiterzugeben.

Viele strahlentherapeutische Onkologen wählen Röntgenstrahlen im höheren kV-Bereich von 75–225 kV, um eine möglichst homogene Dosisauslastung der gesamten Tumorausdehnung in die Tiefe zu erreichen. Goldschmidt (1991) weist darauf hin, dass der Einsatz höherenergetischer Röntgenstrahlen auch dadurch zu erklären ist, dass Radioonkologen in der Regel größere und tiefer infiltrierende Hauttumoren behandeln als die, die von den Dermatologen therapiert werden. In vielen Fällen ist der Strahlentherapeut die letzte Anlaufstelle vernachlässigter Hauttumoren. Während Geräte zur Oberflächentherapie kaum mehr zur Verfügung stehen und neue Geräte von der Industrie nicht mehr ausreichend angeboten werden, ist die Elektronentherapie mit unterschiedlichen Energien in nahezu allen Strahlentherapie-Abteilungen möglich. Der Einsatz der Elektronenstrahlung zur Behandlung der Hautkarzinome hat entscheidende Vorteile, weswegen diese Therapiemodalität bevorzugt eingesetzt werden sollte.

Basalzell- und Plattenepithelkarzinome haben wegen ihrer hohen Inzidenz die größte Bedeutung in der klinischen Praxis. Daher werden die Grundprinzipien der Therapie, die sich für alle malignen Hauttumoren ähneln, am Beispiel dieser beiden Tumorarten eingehend erörtert. Ein weiterer Abschnitt beschäftigt sich mit speziellen Tumorentitäten der Haut, die wegen ihres unterschiedlichen Wachstumsverhaltens und ihrer Rezidiv- und Metastasierungsneigung besondere Therapiestrategien erfordern. Abschließend wird auf mögliche Therapiefolgen und auf eine tumorartspezifische Nachkontrolle der Therapieergebnisse eingegangen.

32.1 Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom

32.1.1 Inzidenz, Epidemiologie und Ätiologie

Das Basalzellkarzinom (Basaliom, BCC) ist das häufigste, das Plattenepithelkarzinom (Spinaliom, spinozelluläres Karzinom, SSC) das zweithäufigste Hautkarzinom. Die Inzidenz nimmt weltweit seit 1964 mit 3–8 % pro Jahr zu. Jährlich werden 0,9-1,2 Mio. neue Fälle allein in den USA diagnostiziert - 18-20 mal mehr als maligne Melanome (Diepgen u. Mahler 2002) - und 2000 Tote an nicht-melanomatösen Hautkarzinomen registriert (Tsang u. O'Sullivan 2001). Die für 2010 in USA geschätzte Fallzahl liegt bei mehr als 2 Mio. und die Behandlungskosten in der Medicare-Patientengruppe überschreitet 400 Mio. USD (Bichakjian et al. 2013). In Europa sind 10 %, in Australien 50 % aller Krebserkrankungen Hautkarzinome. Während in Europa 100 Basalzellkarzinome und 20–30 spinozelluläre Karzinome pro 100.000 Einwohner diagnostiziert werden, liegt die Inzidenz in Australien bei 900 bzw. bei 250 pro 100.000. Sie hat von 1985–2002 um 133 % bzw. 35 % zugenommen (Staples 2003). Das Durchschnittsalter der Patienten liegt zwischen 50 und 70 Jahren. Die Häufigkeit

des Auftretens bei Männern und Frauen ist bei Basaliomen gleich und bei Spinaliomen 2:1. Mehr als 90 % der Tumoren entwickeln sich in sonnenexponierten Körperregionen wie im Kopf-Hals-Bereich und an den Armen. Insbesondere in den beiden ersten Lebensjahrzehnten ist UV-Einstrahlung der wichtigste ätiologische Faktor für Karzinome im Alter. Weitere Faktoren sind exogene Noxen wie Arsen, Teer, ionisierende Strahlung, hochdosierte PUVA (Psoralene plus UV-A)-Therapie und chronische Reizungen in Narbengewebe. Auch genetische Faktoren wie Albinismus, blonder Pigmentationstyp, Xerodermia pigmentosa und das Gorlin-Goltz-Syndrom begünstigen die Entwicklung maligner Hauttumoren (Ping et al. 2001). Immunsuppression nach Organtransplantation erhöht die Inzidenzrate für Basalzellkarzinome auf das 10fache und für Plattenepithelkarzinome auf das 250fache im Vergleich zur Normalbevölkerung (Menaker u. Chiu 2001). Basaliome wachsen ohne erkennbare Vorstufen, während Plattenepithelkarzinome aus Präkanzerosen (aktinische oder Arsenkeratosen, Morbus Bowen) oder auf vorgeschädigter Haut entstehen können.

32.1.2 Klinisches Bild und Ausbreitung

Basalzellkarzinome sind in ihrem klinischen Erscheinungsbild vielgestaltig. Sie entwickeln sich über Monate und Jahre und gehen in langen Verläufen in ulzerierende Läsionen (Ulcus rodens) über, die auch tiefe Gewebsstrukturen zerstören können (Ulcus telebrans). Wenn lebenswichtige Strukturen erreicht werden, sind letale Verläufe möglich (Hauschild et al. 2013). Die häufigsten klinischen Varianten sind

- das noduläre (solide),
- das superfizielle und
- das sklerodermiforme bzw. morpheaforme Wachstum.

Besonders sklerodermiforme Basaliome wachsen unregelmäßig und fingerartig in der Dermis.

Die laterale subklinische Tumorausdehnung ist abhängig von

- der Histologie,
- der Morphologie,
- der Lokalisation,
- der Tumorgröße und
- dem Tumorstatus.

Erforderliche Sicherheitsabstände für eine tumorrandfreie Exzision (95 %ige Wahrscheinlichkeit) werden in Tab. 32.1 angegeben.

Das klinische Bild des spinozellulären Karzinoms ist nicht so variabel. Es kann sich aus geröteten Flecken oder hyperkeratotischen Herden entwickeln. Meist handelt es sich um einen Tumor mit Krustenauflage oder Ulzeration. Der Tumor wächst infiltrierend und destruierend. Aufgrund unterschiedlicher Differenzierungsmuster werden mehrere eigenständige Formen des Plattenepithelkarzinoms aufgeführt (Breuninger et al. 2013):

- spindelzelliges (aggressives Verhalten),
- akantolytisches (pseudoglanduläres),
- verruköses (gut differenziert, prognostisch günstig),
- Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung,
- lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom.

Tiefe Infiltrationen in das subkutane Fettgewebe sind für Basalzellkarzinome nur bei längerem oder vereinzelt aggressivem Wachstum, bei Plattenepithelkarzinomen aber häufig vorzufinden.

Tumoren in den embryonalen Verschmelzungsebenen des Gesichtes neigen zu deutlich tieferer Infiltration als in anderen Regionen.

Diese Verschmelzungsebenen (sog. H-Zone) liegen

- in der Nasolabialfalte,
- im inneren Augenwinkel,
- entlang der unteren Orbita,
- in der präaurikulären Region sowie
- im retroaurikulären Sulkus.

Bei Erreichen von Knochen und Knorpel breitet sich der Tumor entlang des Perichondriums und des Periostes aus. Direkte Knocheninvasion ist für Basalzellkarzinome selten, für Plattenepithelkarzinome aber nicht ungewöhnlich. Mohs (1978) beschrieb eine perineurale Infiltration bei 1 % von 1686 Basaliomen und bei 2,5 % von 807 Spinaliomen. Entsprechende Beschwerden der Patienten mit Gefühlsstörungen und Nervenschmerzen sind erste Hinweise. Bei Verdacht wird ein lokales MRT empfohlen.

Lymphknotenmetastasen von Basalzellkarzinomen sind mit unter 0,1 % extrem selten, für Plattenepithelkarzinome werden 2–5 % angegeben. In einer prospektiven

Tab. 32.1 Sicherheitsabstände für tumorfreie Exzision von Basalzellkarzinomen (95 %ige Wahrscheinlichkeit). (Nach Breuninger u. Dietz 1991)

Status	Primärtumor Rezidiv	7 mm 15 mm
Größe	< 10 mm > 20 mm	5 mm 15 mm
Histologie	Solide sklerodermiform	5 mm 10 mm
Größe (sklerodermiform)	< 10 mm > 20 mm	7 mm 15 mm

Studie lag die regionale Metastasierungsrate bei 4 % (26 von 615) (Brantsch et al. 2008). Diese Zahlen gelten für immunkompetente Patienten mit kleinen (< 2 cm) und zuvor unbehandelten Karzinomen. Dem gegenüber steht eine deutlich höhere und vielfach unterschätzte Metastasierungsrate der sog. High-risk-Karzinome. Abhängig von Tumorgröße, Infiltrationstiefe, Grading und Lokalisation werden deutlich höhere Raten beschrieben (Tab. 32.2). Plattenepithelkarzinome der Stirn, der Schläfe, des Augenliedes, der Wange und der Ohrmuschel metastasieren bevorzugt in die Lymphknoten der Glandula Parotis und von dort in über 50 % in die zervikalen Lymphknoten (O`Brien 2005; Teymoortash et al. 2007; Heinis 2010).

Die **Diagnose** wird anhand des klinischen Inspektionsbefundes, des lichtmikroskopischen Ergebnisses und der Exzisionsbiopsie unter Berücksichtigung der Resektionsränder gestellt. Die Biopsie bzw. Exzision ist bei allen Hauttumoren Grundvoraussetzung vor Therapiefestlegung. Histologie und Morphologie sind entscheidend für die Sicherheitsgrenzen bei der Wahl des Bestrahlungsfeldes. Bei fortgeschrittenen Karzinomen sollte die lokale Ausdehnung auf Nachbarstrukturen durch Ultraschall, CT oder MRT überprüft werden. Bei Plattenepithelkarzinomen mit einer Infiltrationstiefe von mehr als 2 mm ist eine Ausbreitungsdiagnostik angezeigt (Korting et al. 2000) mit Sonographie, evtl. Schnittbildverfahren im Bereich des Lymphabflusses und bei Verdacht auf Fernmetastasen, besonders ossärer Beteiligung, mit einer individualisierten Bildgebung je nach Zielregionen (Breuninger et al. 2013).

Tab. 32.2 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen beim Plattenepithelkarzinom. (Nach Rowe et al. 1992)

Größe	< 2 cm ≥ 2 cm	9 % 30 %
Tiefe	< 4 mm ≥ 4 mm	 7 % 46 %
Grad	gut differenziert schlecht differenziert	9 % 33 %
Lokalisation	Ohr Lippen	11 % 14 %, 67 %[a]
Zustand	Sonnenexponierte Haut Narbe	5 % 38 %

[a] Unterlippe T_3–T_4 mit Infiltration > 6 mm Tiefe (Petrovich 1987).

32.1.3 Stadieneinteilung und Prognose

Für Karzinome der Haut gilt die Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation 2010 (UICC 2010, Tab. 32.3). für Tumoren von Augenlid, Vulva und Penis gelten eigene Klassifikationen.

In der AJCC-Klassifikation (Edge et al. 2010) wird die T-Kategorie mit 6 Hochrisiko-Eigenschaften ergänzt. Der T1-Tumor wird bei mehr als einem zusätzlichen Risiko in die T2-Kategorie eingestuft. In der N2-Einteilung werden 3 Gruppen unterschieden: einzelne ipsilaterale (>3–6 cm große) Lymphknotenmetastase, multiple ipsilaterale (<6 cm) und kontralaterale oder bilaterale (< 6 cm) Lymphknotenmetastasen. Bei keiner der Klassifizierungen werden prognostische Angaben, wie z. B. die zu erwartende Metastasierungsrate, gemacht (Breuninger et al. 2013).

Hochrisikoeigenschaften:

- Tiefe/Invasion: > 2mm Dicke, ≥ Clark-Level IV/ perineurale Invasion,
- anatomische Lokalisation: periorale Region, Ohr,
- Differenzierung: schlecht und undifferenziert.

Die NCCN Guidelines (Bichakjian et al. 2013) führen weitere klinische Eigenschaften an, die das lokale Rezidivrisiko und beim SCC das Risiko einer regionalen sowie Fernmetastasierung erhöhen. Entsprechend wird in den Therapieempfehlungen - sowohl für BCC als auch für SCC - zwischen "high risk cancer" und "low risk cancer" unterschieden.

Für das Basalzellkarzinom ist die Klassifikation im klinischen Gebrauch wenig nützlich, da die T-Klassifizierung zu grob ist und die Kategorien N und M praktisch nicht vorkommen, lymphogene Metastasierung < 0,1 %, hämatogene 0,028–0,55 % (Leiter 2013). Um eine Sicherung der Therapiequalität zu ermöglichen, sind folgende Angaben notwendig:

- klinische Tumorgröße (horizontaler Tumordurchmesser),
- Lokalisation (H-Zone = Hochrisikogebiet),
- Basaliomtyp,
- klinische Einschätzung der Tiefenausdehnung und des Sicherheitsabstandes

sowie bei postoperativer Strahlentherapie zusätzlich:

- histologische Tiefenausdehnung (vertikaler Tumordurchmesser),
- pathologischer Sicherheitsabstand,
- Status der Resektionsränder (Korting et al. 2000, Hauschild et al. 2013).

Knotig-solide und oberflächliche Basalzellkarzinome sind meist als relativ gutartig und wenig aggressiv einzuschätzen. Infiltrierende, sklerodermiforme und multifokale Basalzellkarzinome haben eine höhere Rezidivrate von 12–30 % im Vergleich zu 1–6 % bei nodulärem Wachstum. Das metatypische Basaliom bzw. basosquamöses Karzinom liegt klinisch und histologisch zwischen Basaliom

Tab. 32.3 Stadieneinteilung der Hautkarzinome. (Nach der UICC-Klassifizierung 2010)

Stadium	Primärtumor (T)		Reg. Lymphknotenmet. (N)		Fernmet. (M)
0	Tis	Karzinoma in situ	N0	keine	M0 keine
I	T1	Ausdehnung ≤ 2 cm	N0	keine	M0 keine
II	T2	Ausdehnung > 2 cm	N0	keine	M0 keine
III	T3	infiltriert in tiefere extra- dermale Strukturen: Skelettmuskel, Knochen, Knorpel, Kiefer, Orbita	N0	keine	M0 keine
	T1, T2, T3		N1	einzeln ≤ 3 cm	M0 keine
IV	T1, T2, T3		N2 N3	einzeln > 3–6 cm multiple ≤ 6 cm > 6 cm	M0 keine
	T4	infiltriert in Schädelbasis, Achsenskelett	Jedes N		M0 keine
	Jedes T		Jedes N		M1 Fernmetastasen

Für Primärtumoren in Grenzzonen zwischen zwei Regionen sind die drainierenden Lymphknoten jeder der beiden Regionen als regionär anzusehen: z. B. ist das 4 cm breite Gebiet entlang der Mittellinie im Kopf/ Halsbereich als Grenzzone zu betrachten.

und Plattenepithelkarzinom. Es neigt zu aggressiverem und schnellerem Wachstum mit einer höheren Inzidenz von Metastasen, weswegen es in den NCCN-Leitlinien zu den Plattenepitelkarzinomen zählt (Bichakjian et al. 2013).

Auch für die Plattenepithelkarzinome gilt die TNM-Klassifikation für eine Prognoseeinschätzung als nicht ausreichend. Die rein klinische Klassifizierung wird ergänzt durch histopathologische Parameter wie

- Differenzierungsgrad,
- histologischen Tumortyp und
- histologisch messbare Tumordicke.

Schlecht differenzierte Plattenepithelkarzinome haben eine doppelt so hohe Rezidiv- und eine dreifach erhöhte Metastasierungsrate. Eine bessere Einschätzung des Metastasierungsrisikos ist durch die pT-Klassifizierung mit Hinzunahme der Tumordicke möglich (Garbe 1998, Tab. 32.4).

Tab. 32.4 pT-Klassifitierung. (Garbe 1998)

pT1-3a	Tumordicke ≤ 2 mm; Metastasierungsrisiko 0 %,
pT1-3b	Tumordicke > 2–6 mm; Risiko etwa 6 %,
pT1-3c	Invasion der Subkutis bzw. Tumordicke > 6 mm; Risiko etwa 20 %,
pT4a	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen ≤ 6 mm; Risiko etwa 25 %,
pT4b	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen > 6 mm; Risiko bis 40 %.

Noch nicht aufgenommen in die internationale Klassifikation ist das desmoplastische Plattenepithelkarzinom mit sehr hoher Rezidivrate von 25–80 % und Metastasierungstendenz von 50 % (Salomon et al. 2011).

Der nachgewiesene Befall regionärer Lymphknoten hat eine hohe prognostische Bedeutung. Die 5-Jahres-Überlebensrate von über 80 % für Lymphknoten negative Patienten (Andruchow et al. 2006) sinkt auf ca. 25-50 % für Patienten mit lokoregionär metastasiertem Plattenepithelkarzinom (Rowe et al 1992, Heinis 2010).

Wird eine postoperative Strahlentherapie geplant (R2-, R1-Resektion oder perineurale Invasion), sollten folgende Parameter zur prognostischen Einschätzung und Sicherung der Therapiequalität vorliegen:

- Lokalisation,
- klinische Tumorgröße,
- Tumordicke
- histologischer Tumortyp und Differenzierungsgrad,
- Infiltrationstiefe,
- Status der Resektionsränder,
- therapeutischer Sicherheitsabstand,
- präexistente Hautläsionen,
- Primär- oder Rezidivtumor,
- Ausbreitungsstadium,
- immunsuppressive Therapie.

32.1.4 Behandlungsmodalitäten und Bestrahlungsindikationen

Für die Wahl der individuell optimalen Therapie sind die oben genannten Tumorcharakteristika und der Patientenstatus zu berücksichtigen. Patientenfaktoren beinhalten

- das Alter,
- den medizinischen Status,
- die Wünsche des Patienten.

Das Hauptziel der Therapie ist eine komplette Entfernung des Tumors bei minimaler funktionaler und kosmetischer Beeinträchtigung. Klare Richtlinien im Sinne einer evidenzbasierten Medizin für die beste Behandlung histologisch gesicherter Hauttumoren liegen nicht vor. Bei guter Auswahl der Patienten liegt die Heilungsrate aller aufgelisteten Therapiemodalitäten bei über 90 %.

Die lokale **immunologische Therapie** mit Imiquimod als 5 %ige Creme ist für aktinische Keratosen und superfizielle Basalzellkarzinome zugelassen und zeigt eine Ansprechrate von 90 % bei einer 5-Jahres-Rezidivrate von 11 % (Gollinick et al. 2008). Die **Photodynamische Therapie** wird evidenzbasiert für Präkanzerosen sowie für oberflächliche und noduläre (< 2 mm Tumordicke) Basalzellkarzinome empfohlen (Evidenz AI). Bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen werden komplette Abheilungen in 92 % sowie eine Rezidivrate von ca. 10 % erreicht - allerdings bei einer kurzen Nachbeobachtungszeit von nur 12 Monaten. Für Plattenepithelkarzinome reicht die Evidenz nicht für eine Empfehlung (Braathen et al. 2007; Szeimies et al. 2008). **Kürettage** und Elektrochirurgie ist für primäre, oberflächliche Tumoren unter 1,5 cm Durchmesser sinnvoll. Größere Tumoren sowie sklerodermiforme Basalzellkarzinome und rezidivierende Läsionen sind nicht geeignet. **Kryochirurgie** kann für die gleiche Indikation gewählt und auch bei Patienten unter Antikoagulantientherapie angewandt werden. Die **chirurgische Exzision** – die häufigst benutzte Behandlungsmodalität – hat den Vorteil der histologischen Randabklärung, der Anwendung in lokaler Anästhesie, der kurzen Therapiedauer und der schnellen Heilung. Unzureichende Sicherheitsabstände können erneut revidiert werden. Allerdings erfordert komplexes chirurgisches Vorgehen mit Geweberekonstruktion bei großen, sklerodermiformen oder schlecht differenzierten Tumoren – vor allem im Gesichtsbereich – ggf. eine Vollnarkose, einen stationären Aufenthalt und einen sehr erfahrenen Operateur. Die **mikrographische Chirurgie** ist definiert als eine sparsame chirurgische Exzision des Tumors mit einer topographischen Markierung und anschließender lückenloser histologischer Aufarbeitung der gesamten Oberfläche des entfernten Gewebes. Durch die topographische Zuordnung von subklinischen Ausläufern und ggf. Nachexzisionen bis zur nachgewiesenen Tumorfreiheit sind eine Reduzierung des Sicherheitsabstandes und damit ein besseres kosmetisches Ergebnis sowie lokale Heilung von 80–97 % zu erreichen (Hafner et al. 2011). Mit **Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs** kann das Basaliomwachstum selektiv gehemmt werden. Beim Gorlin-Goltz-Syndrom, bei ausgedehnten, nicht mehr lokal behandelbaren Basaliomen und selten auftretenden Metastasen (maximal -0.55 %) wird mit Vismodegib bei 55 % der Patienten ein Ansprechen erreicht (Hauschild et al. 2013, Leiter 2013). Weitere Studien auch im Sinne einer neoadjuvanten präoperativen Therapie sind geplant.

Die **Strahlentherapie** kann aufgrund der verfügbaren Strahlenqualitäten gezielt sowohl für großflächig ausgedehnte als auch tief infiltrierende Hauttumoren eingesetzt werden. Siehe folgende Übersicht Indikation zur Strahlentherapie.

Indikationen zur Strahlentherapie von Basalzellkarzinomen (BCC) und spinozellulären Karzinomen (SCC)

Allgemeine Indikationen:

- fehlende Einwilligung zur Operation,
- allgemeine Inoperabilität,
- hohes Risiko für Operation und /oder Anästhesie,
- hohes Alter und schlechter Allgemeinzustand,
- Neigung zu ausgeprägter Keloidbildung.

Spezielle Indikationen:

- Tumore mit Kontakt bzw. Infiltration von Knochen und Knorpel (Indikation zur Elektronentherapie),
- postoperative Bestrahlung: Exzision nicht im Gesunden (R1, R2), perineurale Tumorinfiltration,
- Lymphabflusswege bei SCC primär: bei Risiko-Tumoren ohne Lympnknotendissektion,
- adjuvant postoperativ: bei ausgedehntem Lymphknotenbefall,
- postoperative Rezidive alternativ zur mikrographischen Chirurgie (weniger Narben, bessere Kosmetik),
- Rezidive nach Bestrahlung bei Inoperabilität (protrahiert, in konventioneller Fraktionierung),
- palliativ zur Verzögerung des Tumorwachstums und Verbesserung der Lebensqualität,
- zur Besserung funktioneller Störungen und zur Schmerzlinderung (bei Osteolysen durch SCC).

Operative (mikrochirurgische) Grenzfälle – Option zur Strahlentherapie:

- ungünstige Tumorlokalisation,
- ausgedehnte oder tief infiltrierende Karzinome (Indikation zur Elektronentherapie),
- eingeschränkte kosmetische und funktionelle Erfolgsaussichten einer Operation.

Kontraindiziert ist die Strahlentherapie bei genetisch veranlagten Hautkarzinomen, wie Gorlin-Goltz-Syndrom (=Basalzellnävussyndrom) oder Xeroderma pigmentosum und bei Bindegewebserkrankungen wie z.B. bei der Sklerodermie

Die Heilungsraten der verschiedenen Behandlungsmodalitäten sind in ◘ Tab. 32.5 aufgeführt. Ein direkter Vergleich ist wegen unterschiedlicher Selektionskriterien nicht möglich. Bei richtiger Auswahl sind mit allen Methoden Heilungsraten von etwa 95 % zu erzielen

Als Grundregel kann festgehalten werden:

Tipp

Alle malignen nicht-melanozytischen Hauttumoren, die aufgrund ihrer Größe und Lage mit zumutbarer Belastung der Patienten kosmetisch befriedigend entfernt werden können, sollten primär operiert werden. Die Strahlentherapie wird eingesetzt, wenn operative Methoden nicht ausreichen oder eine Operation für die Patienten als zu belastend oder zu aufwändig angesehen werden muss.

Dies gilt v. a. für ältere und alte Menschen, die oft die ambulante - auch zeitlich ausgedehnte - Strahlentherapie einer - wenn auch nicht immer notwendigen - stationären Behandlung mit Operation und Narkose vorziehen.

Eine **Lymphknotenbestrahlung** ist primär nur bei fortgeschrittenen, prognostisch ungünstigen Plattenepithelkarzinomen sinnvoll (◘ Tab. 32.2). Eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie wegen multipler Lymphknotenmetastasen oder Kapseldurchbruch nach Entfernung positiver Parotislymphknoten durch Parotidektomie und /oder Neckdissektion verbessert die lokalen Kontrollen und das Überleben (Veness et al. 2005; Chen et al. 2007; Heinis 2010). Die elektive Neckdissektion zeigt eine Rate subklinischer Metastasen von 35 % (Veness et al 2005). Deswegen sollte bei histologisch befallenen parotidealen Lymphknoten ohne zusätzliche Neckdissektion eine Strahlentherapie der zervikalen Lymphknoten auch bei klinisch negativem Befund erfolgen.

32.1.5 Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten

Dermatoröntgentherapie

Seit Jahrzehnten werden Strahlenqualitäten mit Röhrenspannung von 10–60 kV angewandt. Zur Planung gilt dabei folgende Regel:

Tipp

Die geschätzte Tiefenausdehnung der Geschwulst soll mit der GHWT der angewandten Strahlung übereinstimmen.

◘ **Tab. 32.5** Behandlungsmöglichkeiten der Hautkarzinome. (Nach Rowe et al. 1989)

	Rezidivraten	
	< 5 Jahre	> 5 Jahre
Chirurgische Exzision	2,8 % (157/5560)	10,1 % (264/2606)
Kürettage und Elektrodesikkation	4,7 % (173/3664)	7,7 % (274/3573)
Kryochirurgie	3,7 % (90/2462)	7,5 % (20/269)
Mikrographische Chirurgie (nach Mohs)	1,4 % (5/367)	1,0 % (73/7670)
Radiotherapie	5,3 % (318/6072)	8,7 % (410/4695)

Die GHWT entspricht dem Verlauf der 50 %-Isodose im Gewebe. Einflussgrößen auf die GHWT sind:

- die Röhrenspannung,
- die Gesamtfilterung,
- der Fokus-Haut-Abstand sowie
- die Feldgröße

◘ Tab. 32.6

Bei der **Grenzstrahltherapie** von 6–12 kV beträgt die GHWT nur 0,2–1 mm. Dies ermöglicht eine risikoarme Strahlenbehandlung mit sehr hohen Einzeldosen ganz oberflächlicher dermatologischer Erkrankungen, z. B. Lentigo maligna (Panizzon 1996, 2007). Die **Nahstrahltherapie** ist wegen des kleinen Fokus-Haut-Abstandes von 1,5–5 cm und der relativ stark gefilterten Strahlung bis etwa 60 kV durch hohe Oberflächendosen, hohe Dosisleistung sowie einen steilen Dosisgradienten zur Tiefe gekennzeichnet. Die GHWT liegt bei 3-7 mm, die Feldgröße ist auf maximal 3 cm Durchmesser begrenzt. Bei der **Weichstrahltherapie** mit Röhrenspannung von 10–50 kV sind wegen des großen Fokus-Haut-Abstandes (15–30 cm) auch Felder bis zu 15 cm Durchmesser möglich. Die GHWT reicht von 0,5–18 mm. Zur Eingrenzung der Bestrahlungsfelder bei einer Sicherheitszone von 0,5–1 cm werden gerätetypische Tuben bzw. Bleifolien benutzt. Als Regel gilt:

Cave

Der Felddurchmesser soll die Hälfte des Fokus-Haut-Abstandes nicht überschreiten.

Die Tumortiefenausdehnung mit der GHWT (50 %-Isodose) gleichzusetzen und damit eine Dosisinhomogenität von 50 % im Zielvolumen zu akzeptieren, entspricht nicht den Leitlinien moderner Bestrahlungsplanung, wird aber bei kleinen Hautkarzinomen akzeptiert.

Tab. 32.6 Strahlenqualitäten in der Dermatoröntgentherapie. (Nach Braun-Falco u. Lukacs 1973)

	kV	FHA	Filter	HWD	GHWT	DL
		cm	mm	mm	mm	Gy/min
Grenzstrahltherapie	10	10	–	0,02	0,25	10
Nahstrahltherapie	50 50	2 3	0,2 1,0	0,15 0,8	3,0 7,0	80 15
Weichstrahltherapie	30 45 50 50	30 30 30 30	0,3 0,7 1,0 2,0	0,2 0,5 0,8 1,4	4,0 10,0 13,0 18,0	1 1 1 0,5

Tab. 32.7 Bestrahlungsparameter bei 75–225 kV mit FHA von 30 cm und 5 cm Tubus. (Tsang u. O'Sullivan 2001)

E kV	Filter mm	Halbschatten 50–90 %	Dosis 0,5 cm	Dosis 5 cm	Transmission bei Pb Dicke
75	1,65 Al	1 mm	86,8 %	22,1 %	1 % bei 0,95 mm
100	2,4 Al	1 mm	90,7 %	28,7 %	2 % bei 0,95 mm
225	0,9 Cu + 1,0 Al	2 mm	96,3 %	48,8 %	2 % bei 1,90 mm

Ein entscheidender Nachteil bei Röhrenspannungen unter 100 kV ist die hohe Strahlenabsorption in dichteren Materialien. Der Absorptionskoeffizient für Knochen liegt ca. 5-mal höher als der für Weichteilgewebe (Johns u. Cunningham 1983), weswegen die Therapie von Tumoren mit Kontakt zu Knochen oder Knorpel kontraindiziert ist. Aufgrund dieser Tatsachen sollte die Dermatoröntgentherapie nur bei kleinen Tumoren mit geringer Tiefenausdehnung eingesetzt werden.

Röntgentherapie mit höherer Spannung von 75–225 kV

Um eine homogenere Dosisauslastung in der Tiefe zu erreichen, werden Röntgenstrahlen im höheren kV-Bereich eingesetzt. Aufgrund des ICRU-Konzeptes sollte die Inhomogenität im Zielvolumen nicht größer als 10 % sein.

In Tab. 32.7 werden die entsprechenden Parameter für Röhrenspannung von 75–225 kV abgebildet. Aufgrund der höheren Eindringtiefe wird das Normalgewebe unterhalb des Tumors erheblich stärker belastet, wodurch Früh- und Spätreaktionen verstärkt werden können. Feldbegrenzungen werden mit 2 mm dickem Blei ausgeführt. Vorteile der Röntgentherapie sind

- die hohe Hautdosis,
- die einfache Feldbegrenzung,
- der enge Halbschatten sowie
- der einfach durchzuführende Strahlenschutz kritischer Nachbarorgane (z. B. der Linse bei Augenlidtumoren).

Auch bei den höheren Energien ist eine verstärkte Absorption der Röntgenstrahlung im Knochen (bis zum 2,5fachen) zu beachten. Wegen der hohen Strahlenbelastung gesunden Gewebes unterhalb des Zielvolumens ist bei größeren, tief infiltrierenden Tumoren der Einsatz der Elektronenstrahlung vorzuziehen.

Elektronentherapie

Zuppinger (1967) und Tapley (1976) haben als Erste auf die gewebeschonende Wirkung der Elektronenstrahlung bei Hautkarzinomen hingewiesen. Dies wurde inzwischen von weiteren Autoren (Zablow et al.1992; Griep et al.1995) und durch langjährige, bildlich dokumentierte Verlaufsbeobachtungen (Reisner u. Haase 1996, 2005) bestätigt.

Tipp

Im Vergleich zur Röntgenstrahlung ist die Elektronenstrahlung durch eine Tiefendosiskurve charakterisiert, die der Therapie oberflächlicher Tumoren entgegenkommt (Abb. 32.1).

Die Dosis steigt von der Oberfläche zunächst an (Aufbaueffekt), durchläuft ein Maximum und fällt innerhalb einer kurzen Strecke steil fast auf den Wert Null ab. Die Tiefe des Dosismaximums nimmt mit steigender Energie zu. Bei der Therapie der Hauttumoren werden niedrige Elektronenenergien von 4–12 MeV angewandt. Die Tiefenausdehnung der Elektronenstrahlung wird durch die

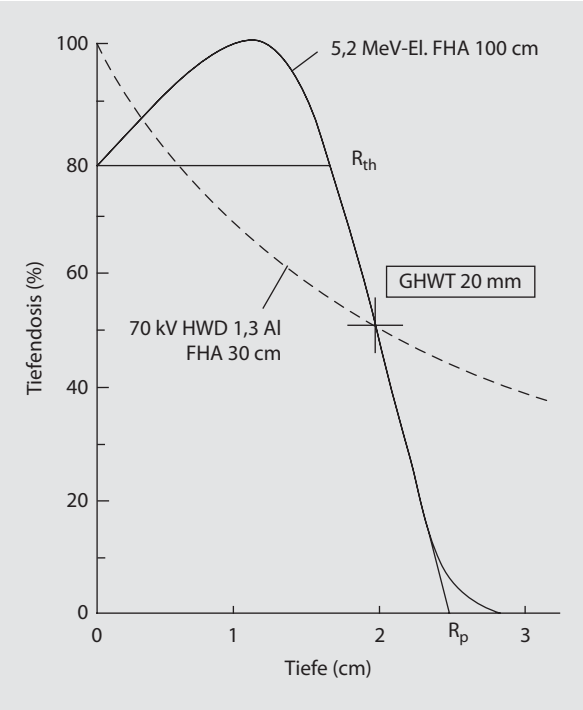


Abb. 32.1 Tiefendosisverlauf der Elektronenstrahlung mit therapeutischer (*Rth*) und praktischer Reichweite (*Rp*) im Vergleich zur Röntgenstrahlung bei gleicher GHWT (50 %-Isodose) von 20 mm. (Adaptiert nach Späth et al. 1973)

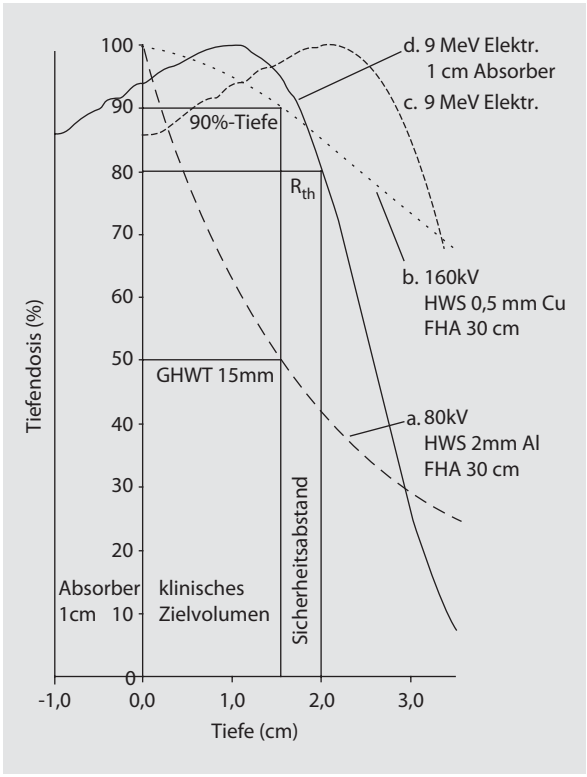


Abb. 32.2 Tiefendosiskurven unterschiedlicher Strahlenqualitäten bei einer Tumorinfiltration bis 15 mm. **a** Dermatoröntgentherapie (Tumortiefenausdehnung = GHWT = 50 %-Isodose) mit inhomogener Dosisverteilung im Zielvolumen. **b** Röntgenstrahlen im höheren kV-Bereich (Zielvolumen in der 90 %-Isodose) mit hoher Dosisbelastung des darunter liegenden Gewebes. **c, d** 9-MeV-Elektronenstrahlung ohne und mit 1-cm-Absorber (Zielvolumen und Sicherheitszone in der 80 %-Isodose) mit homogener Dosisverteilung im Zielvolumen und geringer Dosis des darunter liegenden Gewebes

therapeutische Reichweite charakterisiert – die Tiefe, in der die Dosis auf 80 % der Maximaldosis abgefallen ist. Faustregel: Therapeutische Reichweite (cm) = Elektronenenergie (MeV): 3,(■ Abb. 32.1). Die praktische Reichweite (ca. 10 % der Maximaldosis) ist eine physikalische Größe und wird bei der Dosimetrie zur Bestimmung der Elektronenenergie benutzt (Faustregel: Praktische Reichweite (cm) = Elektronenenergie (MeV): 2).

Die Isodosenkurven sind gerätespezifisch, weswegen für jeden Beschleuniger individuelle Messungen der verwendeten Energien und Feldparameter durchgeführt werden müssen.

Der Vorteil der Elektronenstrahlung gegenüber den Röntgenweichstrahlen wird beim Vergleich der Tiefendosiskurven ersichtlich (■ Abb. 32.1). Durch die homogene Dosisverteilung im oberen Verlauf der Tiefendosiskurve der Elektronenstrahlung und den steilen Dosisabfall nach der therapeutischen Reichweite wird eine homogene Dosisbelastung im Zielvolumen und eine optimale Schonung tiefer gelegener Gewebeschichten ermöglicht. Der Dosisaufbaueffekt wird durch Absorbermaterial vermindert, sodass eine hohe Oberflächendosis resultiert (■ Abb. 32.2). Durch Auswahl der entsprechenden Energie und des Absorbers kann eine hohe Hautdosis erreicht werden mit steilem Dosisabfall hinter jeder beliebigen Zielvolumentiefe von 0,5–4 cm. Die Elektronenstrahlung wird von 1 cm kompaktem Knochen durch Absorption wie von 1,65 cm Weichteilgewebe (Äquivalenz) geschwächt. Bei Einschluss von Gewebeinhomogenitäten im Bestrahlungsfeld wie Knochen oder Knorpel erfolgen deswegen nur eine begrenzte Dosisanhebung z. B. im Knochen von 10–18 % (Fehrentz et al.1973; Brady et al.1997) und eine geringe Reduzierung der Reichweite. Die Absorption der Röntgenweichstrahlung von 20-60 kV beträgt dagegen je nach Knochendichte bis zum 5fachen, die der Röntgenstrahlen höherer Energien bis zum 2,5fachen gegenüber Weichteilgewebe. Somit stellen Hauttumoren mit Knochenkontakt oder Infiltration bei Anwendung der Elektronenstrahlung keine Kontraindikation zur Strahlentherapie dar. Bei spongiösem Knochen und Knorpel ist die Absorption der Elektronenstrahlung noch geringer und nähert sich den Werten von Weichteilgewebe.

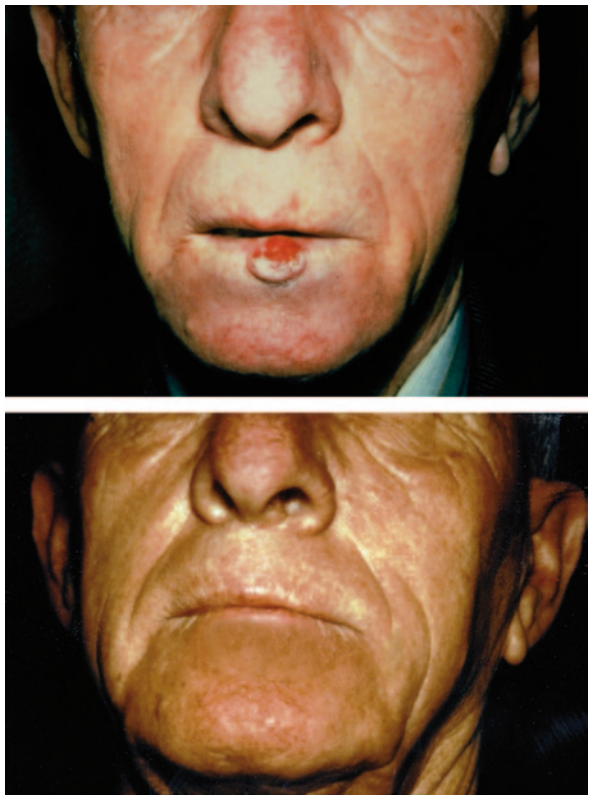


Abb. 32.3 **a** 78-Jähriger mit tief infiltrierendem, exophytischem spinozelluärem Karzinom an der Unterlippe. Therapie mit 12 MeV Elektronenstrahlung 2 cm Bolus, Aluminium-Schutz hinter der Lippe, 5×2 Gy bis 70 Gy (12 Tage Therapiepause wegen Infekt). **b** 7 Jahre nach Therapie. (Aus Reisner u. Haase 2005).

Tipp

Die Elektronenstrahlung eignet sich speziell für Hauttumoren mit Knochen- oder Knorpelkontakt und ist besonders bei dieser Indikation der Röntgenstrahlung vorzuziehen.

Je nach Histologie, Größe, Tiefenausdehnung und Lokalisation des Tumors muss über die Strahlenqualität und Therapiemodalität entschieden werden (Haase u. Reisner 1988). Die Elektronenstrahlung kann die Röntgenstrahlung ersetzen. Bevorzugt angewandt werden sollte die Elektronentherapie auf jeden Fall bei folgenden Tumorformen und Lokalisationen (Reisner u. Haase 1996, 2005; Haase u. Kamprad 2004):

- Tumoren mit Kontakt bzw. Infiltration von Knochen (Kopfhaut: ◘ Abb. 32.4; ◘ Abb. 32.7) und Knorpel (Nase, Ohr: ◘ Abb. 32.5 und 32.6),
- großflächige und /oder tief infiltrierende Karzinome mit erforderlich großen Lappenplastiken (Stirn, Nase: ◘ Abb. 32.7 und ◘ Abb. 32.5),
- funktionell oder kosmetisch mit Operation schlecht behandelbare Tumorlokalisationen (Ohr, Unterlid, innerer Augenwinkel, Lippe: ◘ Abb. 32.6, ◘ Abb. 32.8 und ◘ Abb. 32.3),
- sklerodermiform wachsende Basalzellkarzinome,
- Tumoren auf vorgeschädigter Haut (Narben: ◘ Abb. 32.9),
- postoperativ bei Resttumor (R1, R2) und perineuraler Infiltration,
- große Rezidive nach Operation.

◘ Abb. 32.2 zeigt den Vergleich der 3 Bestrahlungsmodalitäten.

Brachytherapie im Hautbereich

Das Verfahren wird bei speziellen Tumoren im Gesichtsbereich angewandt z. B. mit Oberflächen-Applikatoren, Moulagen und in Ausnahmefällen als interstitielle Therapie (Jacobs 1988). Mit speziellen, individuell angefertigten Moulagen werden in high-dose-rate Iridium 192 (Ir-192) Afterloadingtherapie (HDR-Therapie) Tumoren ≤ 4 cm mit 60-65 Gy in 33-36 Fraktionen mit 1,8 Gy ED und Tumoren > 4 cm mit einem zusätzlichen Boost von 18 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 75-80 Gy behandelt. Die 5-Jahres-Kontrollrate liegt für primäre Tumoren (73 Patienten) bei 99 % und für Rezidivtumoren (63 Patienten) bei 87 % (Guix et al. 2000). In low-dose-rate interstitieller Brachtherapie mit Ir-192-Drähten (LDR-Therapie) werden bei primären Tumoren 50-75 Gy in 79 Std. und nach Operation 50-60 Gy in 74 Std. eingestrahlt. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 55 Monaten liegt die Rezidivrate bei 7,5 % mit primärer Strahlentherapie (40 Patienten) und bei 12 % nach inkompletter Operation (20 Patienten) bzw. makroskopischem Rezidiv (37 Patienten) (Rio et al. 2005).

32.1.6 Klinische und physikalische Bestrahlungsplanung

Dokumentation

Bevor eine Strahlentherapie geplant wird, müssen Größe, Tiefenausdehnung und Ränder des Tumors sorgfältig ausgewertet werden. Die Tumorränder werden am besten mit einem Vergrößerungsglas bei hellem, evtl. ultraviolettem Licht beurteilt. Die Läsion sollte sacht palpiert und sorgfältig mit der normalen Haut verglichen werden. Bei tiefer Infiltration und/oder Fixation sind evtl. Ultraschall- oder Schnittbild-Untersuchungen angezeigt. Vor Therapiebeginn wird der Tumor ausgemessen und fotografisch dokumentiert. Im weiteren Verlauf sowie der Nachsorge sind weitere Fotodokumentationen angezeigt, um die Regression, die lokale Kontrolle sowie das kosmetische Ergebnis beurteilen zu können (Reisner u. Haase 2005).



Abb. 32.4 **a** 64-Jährige mit großflächigem, ausgedehnt ulzeriertem und am Periost fixiertem Riesenbasaliom am Hinterkopf. Eine mehrfach vorgeschlagene Operation wurde immer von der Patientin abgelehnt. Therapie mit 7 MeV Elektronenstrahlung, 4 × 3 Gy/Woche bis 54 Gy, Feldverkleinerung, Tiefenreduktion mit 1 cm Bolus, 3 × 3 Gy bis zur GD von 66 Gy. **b** 14 Jahre nach Therapie: Alopezie im Bestrahlungsfeld und kleine Narbe im Bereich des ehemaligen Periostbefalls. (Aus Reisner u. Haase 2005)

Klinisches Zielvolumen

Bei der Planung müssen sowohl die klinischen Merkmale des Tumors als auch die technischen Parameter der gewählten Strahlenqualität genau berücksichtigt werden.

Ziel der Strahlentherapie ist es, alle mikroskopischen Tumorausläufer in das klinische Zielvolumen einzuschließen. Deswegen müssen klinisch die Größe, die Lokalisation, die Histologie, die Morphologie sowie der Status Primär- oder Rezidivtumor sorgfältig berücksichtigt und die notwendigen Sicherheitsabstände eingeplant werden (Tab. 32.1). So sollte z. B. für kleine (< 2 cm) klar definierte, solide, primäre Basalzellkarzinome wie bei der chirurgischen Exzision eine minimale Sicherheitszone von 5 mm rund um die sichtbaren Tumorgrenzen eingehalten werden. Für größere, schlecht begrenzte oder sklerodermiforme Basaliome sowie für rezidivierende Tumoren sind Sicherheitsgrenzen von 10–15 mm erforderlich. Ebenso müssen die Tiefenausläufer des Tumors individuell in das klinische Zielvolumen mit eingeschlossen werden. Möglicherweise sind dazu bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT oder MRT – insbesondere bei tief infiltrierenden Tumoren im Augenbereich, der Nase oder der Nasolabialfalte – erforderlich. Beim Plattenepithelkarzinom sollte das regionäre Lymphabflussgebiet primär nur bei Risikotumoren mit hohem Metastasierungsrisiko und postoperativ adjuvant bei multiplem Lymphknotenbefall oder Kapseldurchbruch mit eingeplant werden.

Planungszielvolumen

Nach Festlegung des klinischen Zielvolumens muss für das Planungszielvolumen die gewählte Strahlenqualität und die Technik berücksichtigt werden. Kleine oberflächliche Tumoren können sowohl mit Röntgen- als auch mit Elektronenstrahlung behandelt werden. Bei der Röntgenstrahlung müssen Dosisinhomogenitäten unter Berücksichtigung des Abstands-Quadratgesetzes evtl. durch Ausgleichsfilter verringert werden, z. B. bei der Bestrahlung der Nase, um die Konturabweichungen zu korrigieren (Tsang u. O'Sullivan 2001). Die Elektronenstrahlung ist bei Tumoren ab 3 cm Größe oder 0,5 cm Dicke vorzuziehen. Während bei der Weichstrahltherapie die geschätzte Tiefenausdehnung der Geschwulst mit der GHWT (50 %-Isodose) oder bei der Röntgentherapie mit höheren Energien mit der 90 %-Isodose übereinstimmen soll, fordert der ICRU-Report 29 für Elektronenstrahlung eine Dosierung auf das Maximum, wobei das Planungszielvolumen mindestens in der 80 %-Isodose – therapeutische Reichweite – liegen muss. Wegen des steilen Dosisabfalls jenseits des



Abb. 32.5 **a** 87-Jährige mit tief infiltrierendem Basaliom an der Nasenwurzel. Therapie mit 12 MeV Elektronenstrahlung und individuell angefertigter Moulage, 5 × 2 Gy/Woche bis 50 Gy, Energiereduzierung auf 7 MeV und Feldverkleinerung bis 60 Gy, erneute Feldverkleinerung bis zu einer GD von 70 Gy. **b** 2 Jahre nach Therapie. In weiteren 6 Jahren Nase unverändert, multiple Keratosen im Gesicht, an Stirn und Kiefer neue Basaliome sowie ein Spinaliom an der Stirn. Erneute Behandlungen

Dosismaximums ist hinter dem klinischen Zielvolumen ein Sicherheitsabstand zur Tiefe von 5–10 mm erforderlich (Abb. 32.2). Die Oberflächendosis der Elektronenstrahlung variiert je nach Elektronenenergie, Feldgröße und Einstrahlwinkel.

Dosisaufbaueffekt

Tipp

Um die Hautoberfläche in den Bereich der Maximaldosis einzubeziehen, muss der Dosisaufbaueffekt der Elektronenstrahlung verändert werden.

Eine Verlagerung ist durch wasseräquivalente Absorber wie Plexiglas (5 mm Plexiglas entsprechen 5,7 mm Wasser) oder Superflap möglich. Plexiglas wird in den Tubus, Superflab direkt auf das Bestrahlungsfeld gelegt. Die Absorberdicke sollte nicht stärker als die Hälfte der praktischen Reichweite der jeweiligen Elektronenenergie sein, um eine Verminderung der Maximaldosis durch verstärkte Elektronenstreuung zu vermeiden. Die Tiefendosiskurve wird bei Verwendung eines Absorbers parallel in Richtung der Hautoberfläche verschoben, ohne dass sich die Form verändert. Die verringerte therapeutische Reichweite muss beachtet und die Elektronenenergie angepasst werden (Abb. 32.2). Alternativ zu dieser einfachen und gut praktikablenTechnik wird auch Vorschaltmaterial hoher Dichte eingesetzt, z. B. Tantalumdrahtgitter, Zinn-, Blei- oder dünne Kupferfolien direkt auf die Hautoberfläche gelegt. Durch Sekundärelektronen wird eine hohe Oberflächendosis mit nur minimalem Dosisverlust in die Tiefe erreicht (Tsang u. O'Sullivan 2001).

Feldgröße und Feldgrenzen

Bei der Feldgrößenwahl des Planungszielvolumens muss der größere Halbschatten der Elektronenstrahlung und die Einengung sowohl der 80 %-Isodose (um 5–7,5 mm) als auch der tieferen Isodosen bei schrägem Einstrahlwinkel berücksichtigt werden (Tapley 1976). Die Feldgröße

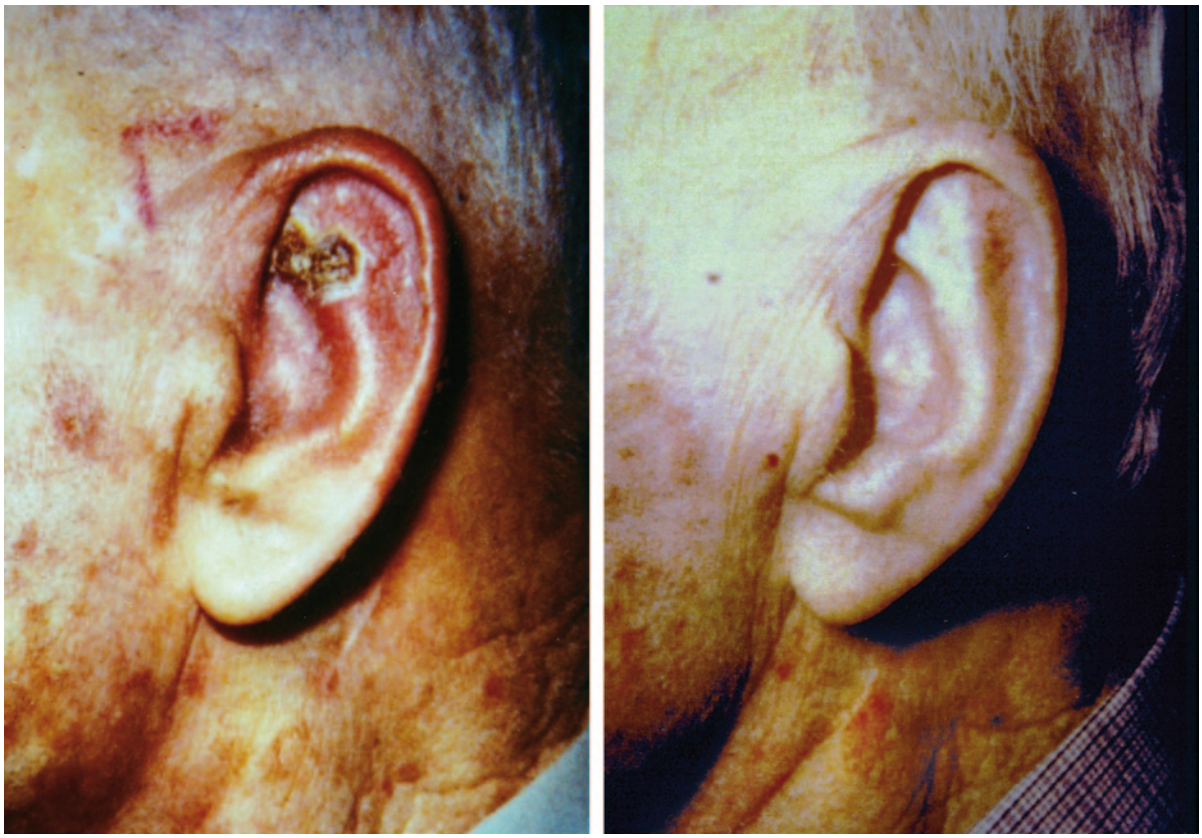


Abb. 32.6 **a** 87-Jähriger mit teils solidem, teils zystisch ulzerierendem, die Ohrmuschel infiltrierendem Basaliom. Therapie mit 12 MeV Elektronenstrahlung, 2 cm Bolus, Aluminiumschutz hinter dem Ohr, 5×2,5 Gy bis 40 Gy, Energiereduzierung auf 7 MeV, Feldverkleinerung, 4×2 Gy bis zur GD von 64 Gy. **b** 2,5 Jahre nach Therapie. (Aus Reisner u. Haase 2005)

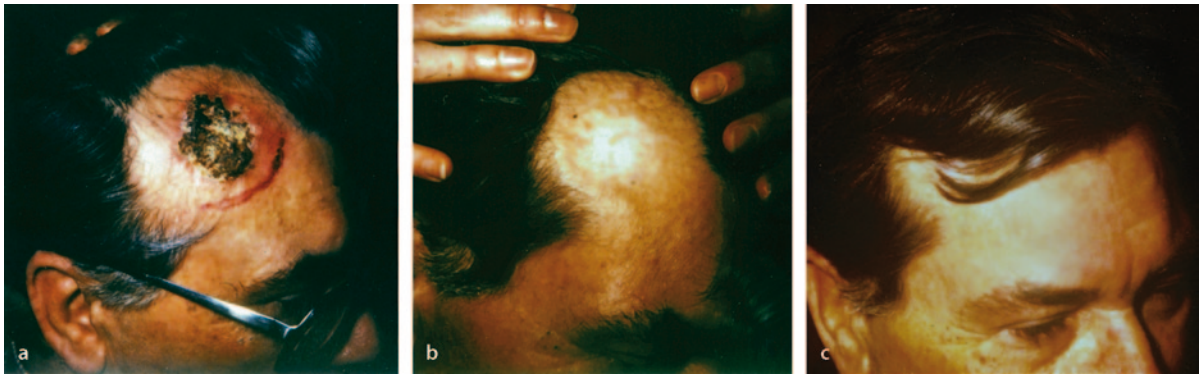


Abb. 32.7 **a** 63-Jähriger mit großflächigem ulzeriertem Basaliom am Vorderhaupt rechts. Therapie mit 10 MeV Elektronenstrahlung und 2 cm Bolus, 5×2 Gy bis zu einer GD von 60 Gy. **b** 4 Jahre nach Therapie: Alopezie im Bestrahlungsfeld. **c** Alopezie kann mit dem Haupthaar überdeckt werden

sollte deswegen unabhängig von der einzuplanenden Sicherheitszone um 0,5 cm erweitert werden. Feldgrenzen werden durch Blei oder Bleilegierungen individuell geformt. 4 mm Blei absorbieren 98 % der 9-MeV- und 3 mm Blei 98 % der 7-MeV-Elektronenstrahlung (Tapley 1976; Brady et al.1997). Bei unzureichender Dicke des Materials wird die Dosis an der Hautoberfläche unter der Abdeckung (durch vorausgerichtete Streu- und Bremsstrahlen) nicht verringert, sondern überhöht. Als praktische Regel gilt (Klevenhagen 1993):

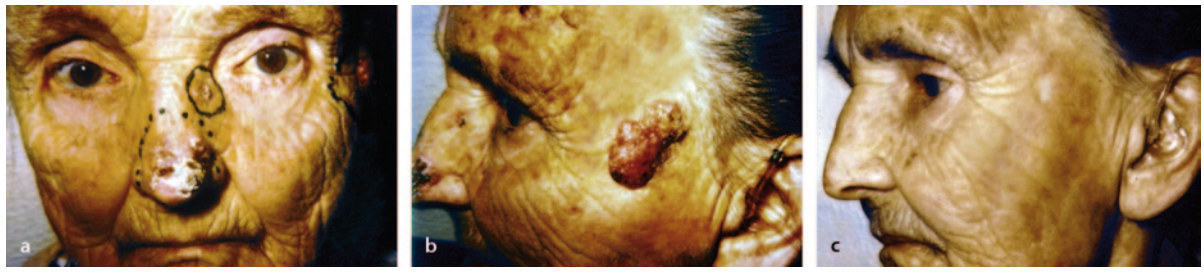


Abb. 32.8 **a+b** 74-Jährige mit wenig differenziertem spinozellulärem Karzinom an Nase, Augenwinkel und Schläfe, Therapie aller Herde mit 7 MeV Elektronenstrahlung mit 0,5–1 cm Plexiglasabsorber, 4 × 2,5 Gy –60 Gy. Nach 2 Jahren kleines oberflächliches Rezidiv an der Nasenspitze. Therapie mit 50 KV Röntgenstrahlen, Filter 1 mm Al, FHA 4 cm, 5 × 3 Gy/Woche bis 51 Gy. **c** 7 Jahre nach der 2. Strahlentherapie. (Nach Reisner u. Haase 2005)

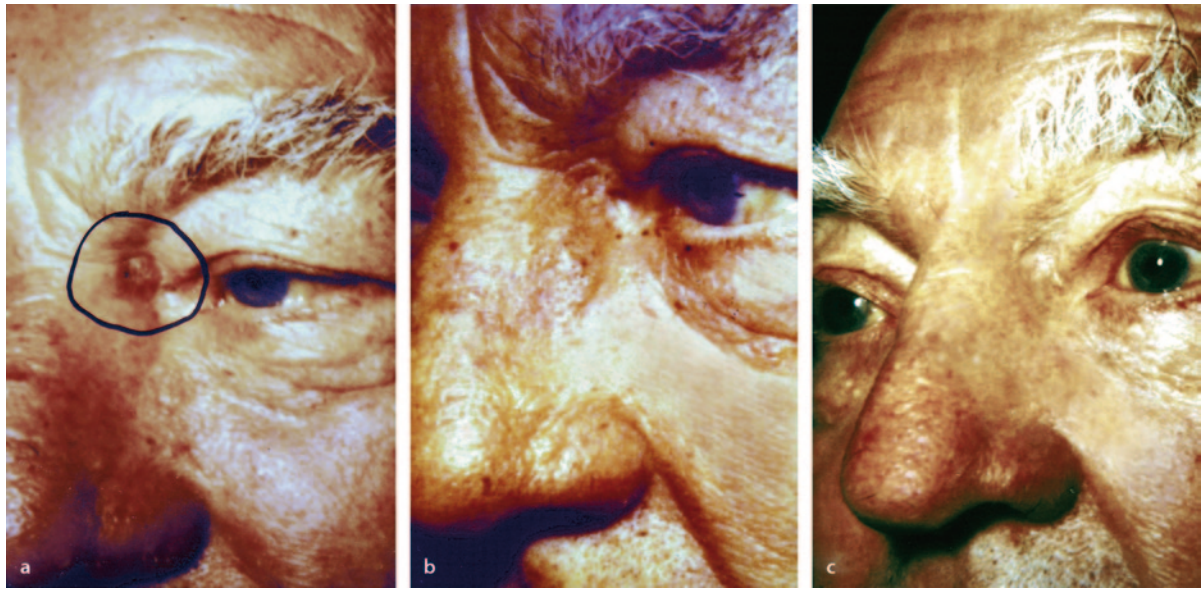


Abb. 32.9 **a** 64-Jähriger mit Rezidiv eines Basalioms im inneren Augenwinkel (siehe Kreis). Therapie vor 5 Jahren mit 50 KV Röntgenstrahlung, Filter 0,5 Al, FHA 4 cm, 5 × 5 Gy/Woche bis 50 Gy. Rezidivtherapie mit 7 MeV Elektronenstrahlung, 5 × 3 Gy/Woche bis 42 Gy, Tiefenreduzierung mit 1 cm Bolus bis zur GD von 57 Gy. **b** 1,5 Jahre, **c** 10 Jahre nach der 2. Strahlentherapie

Tipp

Die Bleidicke in Millimeter, die benötigt wird, um die Strahlung auf etwa 5 % des Maximums zu reduzieren, entspricht der Hälfte der Elektronenenergie in MeV.

Die Feldgrenzen werden durch individuelle Blenden im Elektronentubus oder durch direkt auf die Haut modellierte Masken aus Blei geformt. Die Feldbegrenzung direkt auf der Haut verringert den 50–90 %-Halbschatten auf 3 mm im Vergleich zu 5–7 mm bei 10 cm Abstand der Abdeckung zur Haut (Morrison 1993).

Der Felddurchmesser sollte nicht unter der praktischen Reichweite der gewählten Energie liegen, um eine Abflachung der Tiefendosiskurve zu vermeiden. Aufgrund der technischen Gegebenheiten der Elektronenstrahlung muss das Planungszielvolumen im Vergleich zur Röntgenstrahlung entsprechend größer gewählt werden.

Abdeckungen

Zusätzliche Abdeckungen zur Schonung der Organe hinter dem Zielvolumen sollten erfolgen, z. B. bei der Bestrahlung von Augenlidtumoren oder Lippentumoren. (Abb. 32.3)

Die bei der Weichstrahltherapie benutzten Augenschalen sind bei der Elektronentherapie mit 6 MeV und mehr nicht ausreichend.

Bei 6-MeV-Elektronenstrahlung und Verwendung einer Bleischale von 1,7 mm Dicke wird eine Transmission an

der Bulbusoberfläche von 50–77 % und in 6 mm Tiefe (Linse) von 20–50 % gemessen. Durch eine Augenschutzschale aus Wolfram von 2,8 mm Dicke kann die Transmission bei 6-MeV-Elektronen auf 2 % und bei 9-MeV-Elektronen auf 5 % reduziert werden. Durch einen Überzug aus Wachs oder Acryl wird die Überdosierung durch Rückstreuung bei direktem Kontakt der Abdeckung mit dem Gewebe vermieden (Shiu et al. 1996).

Verlauf

Radiobiologisch ist es sinnvoll, nach 65–75 % der geplanten Gesamtdosis die Feldgröße zu verkleinern sowie die Elektronenenergie und damit die therapeutische Reichweite der Strahlung zu verringern. Dieses Vorgehen berücksichtigt die unterschiedliche Radiosensibilität von Tumorrandbezirken zum Tumorzentrum durch veränderte Kompartmentierung und Zellzahl (hohe Empfindlichkeit mikroskopischer Tumornester aufgrund besserer Sauerstoffversorgung und größerer Wachstumsfraktion) und sollte besonders bei der Elektronentherapie großflächiger exulzerierter Tumoren angewandt werden. Die Reduzierung der Feldgröße und der Eindringtiefe kann nur unter regelmäßigen Kontrollen - individuell der Tumorrückbildung angepasst - durchgeführt werden. Durch eine Verringerung der Dosis wird die Reparaturfähigkeit der tumornahen Hautbereiche erhöht, wodurch verbesserte kosmetische Resultate zu erwarten sind. (◘ Abb. 32.4, ◘ Abb. 32.5, ◘ Abb. 32.6)

32.1.7 Dosierung und Fraktionierung

Im vergangenen Jahrhundert wurden für die Weichstrahltherapie eine Reihe von Dosierungskonzepten auf empirischer Basis entwickelt, zuletzt von Braun-Falco u. Lukacs (1973) sowie Goldschmidt u. Panizzon (1991). Empfehlungen für die Dosierung der Elektronenstrahlung wurden von Tapley (1976), Zablow (1992), Griep (1995) sowie Reisner u. Haase (1996) erarbeitet. Einzeldosen (ED), Gesamtdosen (GD) und Fraktionierung orientieren sich an

- der Größe des Tumors,
- der Histologie und Morphologie sowie
- der Tumordicke.

Dosierungsvorschläge für Hautkarzinome

$$BED = n \times d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad (32.1)$$

$$NTD_{2Gy} = D \left(\frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2}\right) \quad (32.2)$$

BED=biologisch-effektive Dosis, NTD = normalisierte Tumordosis, n = Zahl der Fraktionen, d = Einzeldosis, D=Gesamtdosis

Kleine (Felddurchmesser < 2 cm) und oberflächlich gelegene Tumoren erlauben ED von 3,0–5,0 Gy sowie eine geringe GD von etwa 50 Gy und kurze Behandlungszeiten. Große oder tief infiltrierende Tumoren und Tumorrezidive fordern für die lokale Kontrolle GD von 60,0–70,0 Gy, die nur mit niedrigen ED (2,0 Gy) und über eine längere Gesamtbehandlungszeit zu applizieren sind. Die Anwendung hoher ED insbesondere bei tiefer Tumorinfiltration ist mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und schlechtere kosmetische Ergebnisse verbunden.

Tipp

Mit zunehmender Größe, Infiltrationstiefe und Aggressivität des Tumors sollten die applizierten ED abnehmen, die GD und die Zahl der Fraktionen dagegen zunehmen.

Aus strahlenbiologischen Überlegungen sowie vorläufigen praktischen Beobachtungen (Lovett et al. 1990) sollten ED von 2 Gy nicht unterschritten werden.

Um die Effektivität der vielen empirisch erarbeiteten Fraktionierungsschemata zu vergleichen, werden Dosis-Zeit-Modelle eingesetzt (Haase u. Reisner 1988). Zunächst kam das auf der Nominal-Standard-Dose (NSD)-Formel beruhende TDF-Konzept ("time-dose-fractionation") zur Anwendung (Hall 1978, Steel 1997). Als optimale Dosierung in der Weichstrahltherapie wurde ein TDF-Wert von 90–100 angesehen (Stork 1978). Die einzige Dosisoptimierungsstudie für Röntgenweichstrahltherapie (Landthaler u. Braun-Falco 1988) verglich 5×3,0 Gy pro Woche bis zur GD von 60,0 Gy (TDF 123) mit 3×4,0 Gy pro Woche bis zur GD von 48,0 Gy (TDF 106). Bei Basalzellkarzinomen war die 3-Jahres-Rezidivfreiheit (90 % vs. 92 %) praktisch identisch. Beim Plattenepithelkarzinom erwies sich die höhere Dosierung (95 % vs. 85 %) als effektiver. Wegen fehlender Signifikanz ist bisher nicht geklärt, ob Plattenepithelkarzinome höhere Strahlendosen benötigen als Basalzellkarzinome. So lange keine weiteren randomisierten Dosisoptimierungsstudien vorliegen, sollten Plattenepithelkarzinome und größere Basalzellkarzinome (> 5 cm Felddurchmesser, > 0,5 cm Dicke) mit der höheren effektiven Dosis (TDF 123) bestrahlt werden. Das TDF-Konzept hat wegen methodischer Schwächen inzwischen an Bedeutung verloren. Moderne Dosis-Zeit-Modelle basieren auf dem linearquadratischen Formalismus und berücksichtigen unterschiedliche Gewebeeigenschaften, frühe und späte Normalgewebsreaktionen und die Wirksamkeit am Tumor (Steel 1997). Verschiedene

Tab. 32.8 Weichstrahltherapie (Gewebehalbwerttiefe: Tiefenausdehnung des Tumorherdes)

Feldgröße	Dosis bzw. Fraktion	Gesamtdosis	$NTD_{2\,Gy}$		BED α/β 10 Gy
			α/β 10 Gy	α/β 3,5 Gy	
< 2 cm	5 × 5,0 Gy pro Woche	50 Gy	62,5	77,3	75
2–4 cm	5 × 3,0 Gy pro Woche 3 × 4,0 Gy pro Woche	54–60 Gy 48 Gy	58,5–65,0 56,0	63,8–70,9 65,5	70–78 67

Tab. 32.9 Elektronentherapie bei verlaufsangepasster Technik – "shrinking field". (Modifiziert nach Reisner u. Haase 1996)

Tumorausdehnung	Dosis bzw. Fraktion	Gesamtdosis	$NTD_{2\,Gy}$		BED α/β 10 Gy
			α/β 10 Gy	α/β 3,5 Gy	
Kleiner Tumor (< 2 cm)	5 × 3,0 Gy/Woche	60 Gy	65	70,9	78
Tief infiltrierend	5 × 2,0 Gy/Woche	70 Gy	70	70,0	84
Exophytischer oder ulzerierter Tumor	4 × 2,5 Gy/Woche 5 × 2,0 Gy/Woche	60 Gy 60–68 Gy	62,5 60–68	65,5 60–68	75 72–82
Großflächiger Tumor	3 × 3,0 Gy/Woche 4 × 3,0 Gy/Woche 5 × 2,0 Gy/Woche	60–66 Gy 60–63 Gy 70 Gy	65–71,5 65–68,5 70	70,9–73 70,9–74, 5 70	78–86 78–82 84
Hohe Gesamtdosis von 70 Gy nur bei Feldverkleinerung und Reduzierung der Eindringtiefe, angepasst je nach Tumorrückbildung. Erzwungen Therapiepausen sollten durch die Höhe der GD ausgeglichen werden.					

Fraktionierungsschemata sind über die abgeleitete »biologisch effektive Dosis« (BED) und die »normalisierte Tumordosis« (NTD) miteinander vergleichbar oder bei wechselnder Fraktionierung innerhalb einer Bestrahlungsserie addierbar (Fowler 1989). Die sich ergebenden Werte der NTD für frühe (α/β=9–11 Gy) und späte Strahlenreaktionen der Haut (α/β=3,5 Gy) sowie die BED für Tumoren (α/β=10 Gy) sind in Tab. 32.8 und Tab. 32.9 abgebildet. Eine vergleichende retrospektive Studie für die Elektronentherapie liegt seit 2010 vor (van Hetzewijk et al 2010). Es wurde 332 Basaliome und 102 Plattenepithelkarzinome mit zwei verschiedenen Fraktionierungsschemata bestrahlt: 4 × 3 Gy/Woche bis zur GD von 54 Gy (18 Fraktionen) vs. 4 × 4,4 Gy/Woche bis zur GD von 44 Gy (10 Fraktionen). Beide Behandlungspläne sind gleichwertig für Späteffekte bei α/β von 3 Gy. Die 3-Jahres-Rezidivfreiheit ist für Basaliome mit 97,6 % (18 Fraktionen bis 54 Gy) und 96,9 % (10 Fraktionen bis 44 Gy) praktisch identisch. Für Plattenepithelkarzinome liegt sie bei 97 % vs. 93,6 %. Der nicht signifikante Unterschied wird mit einem prozentual höheren Anteil von T3-Tumoren erklärt. Als Konsequenz bestrahlen die Autoren Plattenepithelkarzinome > 5 cm bis 54 Gy, während die übrigen Hauttumore mit dem Schema bis 44 Gy behandelt werden. Die bisherigen Erfahrungen sprechen für gute kosmetische und funktionelle Ergebnisse, wenn die Dosisvorgaben eingehalten werden. (Tab. 32.8 und Tab. 32.9; Abb. 32.3 bis 32.9) Dies bestätigen auch bildlich dokumentierte Langzeitbeobachtungen (Reisner u. Haase 2005).

32.1.8 Behandlungsergebnisse

Trotz der hohen Inzidenz der Hautkarzinome gibt es nur wenige prospektive Daten.

In einer randomisierten Studie wurde die chirurgische Behandlung gegen die Strahlentherapie bei nicht vorbehandelten Basalzellkarzinomen verglichen (Avril et al. 1997). Die chirurgische Therapie war bezüglich der lokalen Kontrolle und des kosmetischen Resultates überlegen. Die Patienten wurden mit 3 verschiedenen Bestrahlungstechniken behandelt:

- Brachytherapie (Dosis 65–70,0 Gy),
- oberflächlicher Kontakttherapie mit 50 kV (2 × 18–20,0 Gy, 2 Wochen Pause) und
- Röntgentherapie mit 85–250 kV (3–4 × 2–4 Gy pro Woche bis GD 60,0 Gy).

Die 4-Jahres-Rezidivraten der Strahlentherapie lagen insgesamt bei 7,5 % (Brachytherapie 8,8 %, Kontakttherapie 6,6 %, Röntgenbestrahlung 5 %) vs. 0,7 % bei der operierten Gruppe (p=0,01). Wegen der Heterogenität der

Tab. 32.10 Lokale Kontrolle nach Strahlentherapie für Basalzell- (BCC = 389) und Plattenepithelkarzinome (SCC = 142) unter Berücksichtigung von Größe und Tumorstatus. (Nach Locke et al. 2001)

Größe/Stadium	BCC Nicht vorbehandelt	BCC Rezidiviert	SCC Nicht vorbehandelt	SCC Rezidiviert
< 1 cm/T1	120/125 (96 %)	31/32 (97 %)	17/17 (100 %)	9/11 (82 %)
1,1–2 cm/T1	70/72 (97 %)	23/29 (79 %)	22/24 (92 %)	7/10 (70 %)
2,1–5 cm/T2	36/40 (90%)	25/28 (89 %)	6/7 (86 %)	7/8 (88 %)
> 5 cm/T3	15/16 (94 %)	1/3 (33 %)	3/5 (60 %)	6/11 (55 %)
Knochen/Knorpel/T4	9/9 (100 %)	4/6 (67 %)	3/4 (75 %)	6/12 (50 %)
Nicht angegeben	18/23 (78 %)	6/6 (100 %)	4/6 (67 %)	3/6 (50 %)
Total	270/285 (95 %)	90/104 (82 %)	70/79 (89 %)	43/63 (68 %)

Tab. 32.11 Lokale Kontrolle für Basalzellkarzinome (n = 386) unter Berücksichtigung von Therapie-modalität und Größe. (Nach Locke et al. 2001)

Modalitäten	*n*	Größe/T	Größe/T	Größe/T	Größe/T	Größe/T
		< 1 cm/T1	1,1–2 cm/T1	2,1–5 cm/T2	> 5 cm/T3	Knochen/Knorpel/T4
Oberflächliche Röntgenstrahlung	276	96 %	96 %	94 %	100 %	100 %
Elektronen	62	94 %	71 %	80 %	83 %	90 %
Kombination	48	100 %	82 %	92 %	71 %	75 %

Strahlentherapie (beste Ergebnisse bei den größeren Tumoren mit Röntgentherapie) und der kaum von anderen Zentren zu reproduzierenden niedrigen Rezidivrate im chirurgischen Arm ist die klinische Signifikanz des Ergebnisses fraglich. Alle weiteren zur Verfügung stehenden Ergebnisse stammen aus teilweise sehr großen Serien einzelner Kliniken. Es liegen Heilungsraten nach Strahlentherapie für Basalzellkarzinome von 92,5–97 % vor. Lovett (1990) hat 339 Fälle, Locke (2001) aus der gleichen Klinik 531 Fälle retrospektiv aufgearbeitet. 389 Basalzellkarzinome und 142 Plattenepithelkarzinome wurden unter Berücksichtigung von Tumorgröße und Tumorstadium analysiert (Tab. 32.10). Die lokale Kontrolle lag höher bei nicht vorbehandelten (95 %) im Vergleich zu rezidivierten Basalzellkarzinomen (82 %). Größere Basalzellkarzinome zeigten eine geringere lokale Kontrolle. Für Plattenepithelkarzinome lagen die Kontrollraten niedriger, insbesondere für größere Tumoren (T2–T4). Es gibt wenige Veröffentlichungen über vergleichende Untersuchungen zwischen Elektronentherapie und oberflächlicher Röntgentherapie. Lovett und später Locke haben die lokale Kontrolle auch bezüglich der eingesetzten Therapiemodalitäten überprüft. Locke berichtet über 317 Patienten mit oberflächlicher Röntgentherapie, über 100 Patienten mit Elektronentherapie und über 108 Patienten, die mit einer Kombination von beiden Therapiemodalitäten behandelt wurden. Eine geringere Kontrollrate zeigte sich bei größeren mit Elektronen behandelten Tumoren (Tab. 32.11). Schmidt-Ulrich (1997) hielt bei den von Lovett 1990 veröffentlichten Ergebnissen technische Abweichungen für maßgeblich, da bei der Elektronentherapie Bolus, Feldbegrenzung sowie Abdeckung nicht standardisiert waren. In der Tat liegen die von Locke 2001 veröffentlichten Ergebnisse mit größeren Patientenzahlen für die Elektronentherapie etwas günstiger.

Zablow (1992) berichtet über 115 mit Elektronenstrahlung behandelte Hauttumoren. Die lokale Kontrolle lag bei 88 % mit guten bis sehr guten kosmetischen Ergebnissen in 91 %. In einer Analyse von 389 Hautkarzinomen (Griep 1995) ergab die Elektronentherapie (90 Patienten) im Vergleich zur Röntgentherapie (92 Patienten) für eine Feldgröße bis zu 10 cm^2 eine identische Rezidivquote von 2,2 %. Bei größeren Tumoren wurde ausschließlich die Elektronentherapie angewandt. Die Rezidivraten wurden bei einer Feldgröße bis 20 cm^2 mit 5,5 %, von 20–50 cm^2 mit 6,8 % und über 50 cm^2 mit 13,8 % berechnet. Bei einem Vergleich der kosmetischen Ergebnisse zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Elektronentherapie. Multivariate

Analysen ergaben als signifikante prognostische Faktoren Rezidivwachstum, Tumorgröße und fortgeschrittene Tumoren mit Knochen- bzw. Nerveninfiltration.

Seit Weiterentwicklung der chirurgischen und Narkose-Techniken werden vorwiegend nur Patienten zur Strahlentherapie überwiesen, wenn die Tumoren sehr fortgeschritten und/oder die Patienten nicht zur Operation geeignet sind. Typisch ist der alte Patient mit lokal weit fortgeschrittenem oder lymphogen metastasiertem Karzinom (Kwan et al 2004). Bei der Aufarbeitung dieser Patientengruppe – mit Tumoren > 2 cm, tiefer Infiltration, klinisch positiven Lymphknoten oder Rezidivtumoren (in 50 % der Fälle) – zeigen sich bei 61 Basaliomen und 121 Plattenepithelkarzinomen eindeutige Unterschiede. Basaliome können mit Strahlentherapie gut kontrolliert werden – 4-Jahres-Lokalkontrolle 86 %. Sie rezidivieren spät – im Mittel nach 40 Monaten - und führen auch im rezidivierten Zustand selten zum Tode – krankheitsspezifisches Überleben 100 %. Plattenepithelkarzinome zeigen eine schlechtere 4-Jahres-Lokalkontrolle von 58 % und rezidivieren in zeitlich kürzerem Abstand – im Mittel nach 5 Monaten. Eine hohe Anzahl der Patienten versterben an dem rezidivierten Karzinom – krankheitsspezifische 4-Jahre-Überlebensrate 60 %.

Rezidivierte voroperierte Plattenepithelkarzinome zeigen nach Bestrahlung im Vergleich zu Rezidiv-Basaliomen schlechtere Ergebnisse (p = 0,05) (Locke et al 2001; Kwan et al 2004). Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle werden höhere Gesamtdosen mit zusätzlich lokalem Boost von 10 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy angewandt. Da T3- und T4-Plattenepithelkarzinome in die regionären Lymphknoten mit einem hohen Prozentsatz von 29 % bzw. 50 % rezidivieren, erscheint es sinnvoll, die erste Lymphknotenstation mitzubestrahlen.

Therapie und Behandlungsergebnisse der Lymphknotenmetastasierung

Plattenepithelkarzinome metastasieren in ca. 5 %, primär immer in die regionären Lymphknoten. Bei fortgeschrittenen Tumoren, speziellen Lokalisationen (Tab. 32.2), Immunsuppression und Risikopatienten kann die Metastasierungsrate deutlich höher liegen. Allgemein anerkannt nach Lymphadenektomie ist eine adjuvante Strahlentherapie bei multiplen Lymphknotenmetastasen (5 × 2 Gy/Wo. bis 54–56 Gy) oder bei Kapseldurchbruch (5 × 2 Gy/Wo. bis 60–66 Gy) unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Ohne Lymphknotendissektion liegen empfohlene Dosen bei hohem Risiko eines subklischen Befalls bei 50 Gy und bei eindeutigem klinischen Befall bei 60–70 Gy (Bichakjian et al. 2013). Im HNO-Bereich ist die Parotisregion bevorzugt betroffen und wegen der engen Nachbarschaft zusätzlich die zervikalen Lymphknoten mit über 50 % (Audet et al. 2004, Hong et al. 2005, Veness et al. 2006, Teymoortash et al. 2007). Das kombiniert chirurgisch-strahlen-therapeutische Vorgehen zeigt in einer Studie mit 167 Patienten im Vergleich zur alleinigen Operation weniger regionäre Rezidive mit 20 % vs. 43 % und eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate mit 73 % vs. 54 % (p= 0,04) (Veness et al. 2005). Diese Ergebnisse werden in vielen retrospektiven Analysen über die adjuvante postoperative Strahlentherapie mit signifikant besseren Ergebnissen im Vergleich zur Monotherapie bestätigt (Bron et al. 2003, Audet et al. 2004, Teymoortash 2007, Oddone et al. 2009, Wang et al. 2012). Die alleinige Radiotherapie ist im Vergleich zur kombinierten Therapie unterlegen, 5-Jahres-Lokalkontrolle 47 % vs. 86 % (Audet et al 2004, Chen 2007). Die Autoren der NCCN Guidelines 2013 empfehlen bei Lymphknotenbefall im HNO-Bereich eine adjuvante postoperative Bestrahlung in allen Fällen. Nur im Fall eines einzelnen kleinen positiven Lymphknotens (< 3 cm) ohne extrakapsuläre Ausbreitung ist auch eine Beobachtung möglich (Ebrahimi et al. 2012). Bei anfänglicher Inoperabilität gilt die Strahlentherapie (evtl. plus Chemotherapie mit Cisplatin) als Alternative, wobei anschließend die Möglichkeit der Neckdissektion erneut überprüft werden sollte. Im Bereich der parotidealen Lymphknoten ergibt eine GD von > 60 Gy bessere lokale Kontrollen als eine GD < 60 Gy (93 % vs. 74 %, p= 0,02) (Chen et al. 2007). Wenn die Parotis-Lymphknoten befallen sind, sollten klinisch negative Halslymphknoten - wegen des hohen subklinischen Befalls von 35 % - mit selektiver Neckdissektion zum Zeitpunkt der Paroditektomie abgeklärt oder trotz des klinisch negativen Status bestrahlt werden (Veness et al. 2005). Zur Therapie mit elektiver Lymphknotendissektion oder elektiver Bestrahlung liegen keine randomisierten Daten vor. Ebenso gibt es zum Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) nur wenige Berichte.

Patienten mit multiplen Lymphknotenmetastasen zeigen in multivariaten Analysen eine schlechte Lebenserwartung. Nach regionären Rezidiven verstirbt die Mehrzahl der Patienten (73 %) an der Erkrankung (Oddone et al. 2009) und könnte von einer verbesserten lokoregionären Kontrolle - evtl. durch eine Radiochemotherapie - profitieren. In einem Fallbericht ergibt die Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei zwei Patienten mit weit fortgeschrittenem inoperablem SCC der Haut im Gesicht bzw. an der Hand eine komplette, histologisch bestätigte Remission (Fujisawa et al.2006). Eine retrospektive Analyse von 14 Hoch-Risiko-Patienten zeigt, dass die Radiotherapie bis maximal 70 Gy und die simultane Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin bei tolerabler Hauttoxizität und geringer Morbidität machbar sind. Trotz einer verbesserten 2-Jahres-Rezidivkontrolle im Vergleich zur alleinigen Radiatio (79 % vs. 69 %) sind weitere entscheidende

Aussagen über den Wert der simultanen Radiochemotherapie nicht möglich (Apisarntharax et al. 2011). Die Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) führt eine Phase III Studie durch, in der Hoch-Risiko-Patienten mit SCC im HNO-Bereich nach Resektion (T3-4 oder LK-Befall) zur adjuvanten Strahlentherapie mit oder ohne wöchentliches Carboplatin randomisiert werden. Diese Studie wird klären, ob die kombinierte Radiochemotherapie bei den Hoch-Risiko-Patienten entscheidende Vorteile bringen kann.

32.1.9 Rezidivbehandlung nach Strahlentherapie

Rezidive nach Bestrahlung sollten operiert werden. Erscheint dies nicht ausreichend möglich, so kann eine erneute Bestrahlung durchaus erfolgreich sein (Chao et al. 1995; Reisner u. Haase 1996). Zur Entscheidung über eine Rezidivbestrahlung ohne übermäßiges Morbiditätsrisiko müssen die Einzelheiten der ersten Bestrahlung genau überprüft werden. Chao berichtet in 10 von 17 Fällen über lokale Kontrollen durch die zweite Bestrahlung. Kleine Randrezidive nach Bestrahlung sind in der Regel sehr gut mit Weichstrahltherapie zu behandeln. Um solche Rezidive früh zu erkennen, sind regelmäßige Nachkontrollen nach der Erstbehandlung erforderlich. (◘ Abb. 32.8, ◘ Abb. 32.9)

32.2 Weitere Tumorarten der Haut

32.2.1 Präkanzerosen

Die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms in situ beginnt mit Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und Auftreten zellulärer Atypien. Herdförmig wird der Befund als aktinische Keratose eingeordnet und bei Durchsetzung der gesamten Epidermis als Morbus Bowen bezeichnet (Breuninger 2007). Auch Präkanzerosen müssen mit einer Biopsie zur histologischen Sicherung, zur Festlegung der Tiefenausdehnung und zum Ausschluss eines manifesten Karzinoms abgeklärt werden.

Keratosen

Keratosen zeigen oft sehr ausgedehnte oberflächliche, mehr spür- als sichtbare Hautläsionen. Der Übergang in ein Plattenepithelkarzinom wird in ca. 5–10 % beschrieben (Eigentler 2013). Das jährliche Risiko wird von Criscione (2009) mit 0,6 % von Eigentler (2013) mit 1–2 % angegeben. 65 % der von Criscione beobachteten Plattenepithelkarzinome haben sich aus früher diagnostizierten aktinischen Keratosen entwickelt. Trotz der Fortschritte mit verschiedenen topischen Behandlungsmöglichkeiten entwickeln sich Rezidive oder muss über Wochen und Monate behandelt werden. Eine Sanierung mit Grenzstrahlen ist in wenigen Sitzungen durchführbar und führt zu jahrelanger Rezidivfreiheit: 12 kV, ED 6 Gy, 1- bis 2-mal pro Woche, 5–7 Sitzungen (Panizzon 2007).

Morbus Bowen

Der Morbus Bowen kann in allen Hautregionen singulär oder multilokulär mit einer Tiefenausdehnung von mindestens 3 mm auftreten. Der Übergang in ein Karzinom ist in 5–11 % möglich. Neben chirurgischer Entfernung, Kryotherapie oder topischen 5-FU-Applikationen kommt bei der hohen Radiosensibilität eine Strahlenbehandlung besonders bei großflächigen Läsionen sowie bei Lokalisationen am Augenlid oder in der Genitalregion in Frage. Da geringe Eindringtiefen ausreichen, wird die Weichstrahltherapie mit GHWT von 3–7 mm (max. 12 mm) bevorzugt. Mit 2 × 4 Gy/Woche bis 28–48 Gy (Felddurchmesser < 4 cm) oder 5 × 2 Gy/Woche bis 50–60 Gy werden Heilungsraten von 97–100 % beschrieben (Goldschmidt u. Panizzon 1991; Panizzon 2007).

Lentigo maligna

Die Lentigo maligna (LM) ist die In-situ-Phase des Lentigo-maligna-Melanoms (LMM). Die LM besteht aus malignen Melanozyten in der Epidermis und manifestiert sich in lichtexponierten Hautarealen als fleckförmiger pigmentierter Hautbezirk. Sie liegt zwar epidermal, kann aber typischerweise in die Haarfollikel eindringen. Unbehandelt entwickelt sich in 30–50 % der Fälle ein LMM. Die mikrographische Chirurgie zeigt die niedrigsten Rezidivraten. Die Dermis der Altershaut ist aufgrund der Atrophie auf etwa 1 mm Tiefe begrenzt, wodurch die gesamte Ausdehnung der LM inklusive Follikel von den Grenzstrahlen mit GHWT von 1 mm erfasst werden kann. Größere Tumorbezirke im Gesichtsbereich älterer Personen sind deswegen eine Indikation zur Strahlentherapie. Panizzon berichtet retrospektiv über 60 Patienten mit LM und einer durchschnittlichen Kontrolldauer von 9,3 Jahren. Die Heilungsrate lag bei 100 % nach Radiatio im Vergleich zu 81,8 % nach Operation. Die Therapie erfolgt mit 10–15 kV Grenzstrahlen ohne bzw. mit 1,0 mm Cellon Filter in einer Fraktionierung von 1 × 20 Gy/Woche oder 2 × 10 Gy/Woche bis zu einer GD von 100–120 Gy (Panizzon 1997) und 2×/Woche über 3 Wochen bis zur GD von 100–160 Gy (Hedbland u. Malbris 2012)oder mit Weichstrahltherapie 5 × 3 Gy bzw. 2,5 Gy/Woche bis zu einer GD von 45 bzw. 50 Gy (Solan et al. 1997).

Keratoakanthom

Das Keratoakanthom ist gutartig und tritt im höheren Lebensalter als solitäre Läsion in sonnen-exponierten Hautbereichen meist als schnell wachsender Tumor auf.

Cave
Histologisch ist die Differenzierung gegen ein hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom schwierig.

Bei längeren Verlaufsbeobachtungen sind spontane Rückbildungen möglich. Obwohl gutartig, kann das schnell wachsende Riesenkeratoakanthom im Gesicht erhebliche kosmetische und funktionelle Beeinträchtigungen verursachen. Die Strahlentherapie ist hocheffektiv, insbesondere bei dem aggressiven Riesenkeratoakanthom, und sollte deshalb nach R1- oder R2- Resektionen eingesetzt werden. Kleine Tumoren werden bei 2 × 4–5 Gy/Woche mit einer GD von 40 Gy und größere Tumoren mit 4 × 3 bzw. 2,5 Gy/Woche bis zu einer GD von 45 bzw. 50 Gy behandelt. Die Bestrahlung erfolgt je nach Größe des Tumors mit Weichstrahl- oder Elektronentherapie (Goldschmidt u. Panizzon 1991).

32.2.2 Malignes Melanom

Das malige Melanom der Haut galt vor zwei Jahrzehnten als seltener Tumor, heute rangiert es unter den 10 häufigsten soliden Tumorentitäten und nimmt im Anstieg der Inzidenz eine Spitzenstellung ein. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten haben sich in Deutschland von 3 pro 100 000 Einwohner jährlich in den 70er-Jahren auf 17 pro 100.000 im Jahre 2008 mehr als verfünffacht. Für 2008 wurden vom Robert Koch-Institut ca. 18.000 Neuerkrankungen geschätzt und 2500 Todesfälle berechnet. Während die Erkrankungsraten z. B. im Jahr 2008 – Einführung des neuen Früherkennungsprogramms – um 15–20 % angestiegen sind, bleiben seit der Jahrtausendwende die Sterberaten unverändert, altersstandardisierte Sterberate 2008 für Männer 2,5 und für Frauen 1,6/100.000 (Robert Koch-Institut 2012). Dies wird mit der verbesserten Frühdiagnose prognostisch günstigerer Tumoren erklärt (Garbe et al. 2000). Eine ähnliche Entwicklung wird aus anderen westlichen Ländern berichtet. Die höchsten Inzidenzraten weltweit werden in Australien und Neuseeland mit 50–60 pro100.000 Einwohner jährlich angegeben. Als entscheidender ätiologischer Risikofaktor wird die UV-Exposition gesehen. Weitere Risikofaktoren sind die Gesamtzahl melanozytärer Naevi am Körper, das atypische Naevussyndrom und eine familiäre Veranlagung. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr; aber 37 % der Melanome werden vor dem 50. und 20 % vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert. Während bei den Männern der Stamm mit 56 % und die unteren Extremitäten mit 16 % die häufigsten Lokalisationen sind, ist es bei den Frauen genau umgekehrt mit 26 % bzw. 42 %. Das klinische Erscheinungsbild, die Häufigkeit sowie die Altersverteilung hängen vom Typ des malignen Melanoms ab. Folgende histologische Typen werden unterschieden:

- superfiziell spreitendes Melanom (SSM), etwa 60 %, Altersgipfel 55–59 Jahre,
- noduläres Melanom (NM), etwa 20 %, 60–64 Jahre,
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM), etwa 9 %, 70–74 Jahre und
- akrolentiginöses Melanom (ALM), etwa 4 %, 65–69 Jahre.

Klinische Sonderformen sind amelanotische-, Schleimhaut- und andere extrakutane Melanome mit ca. 5 %. Daneben gibt es seltene histologische Varianten wie das spitzoide-, das nävoide- sowie das desmoplastische Melanom.

Das maligne Melanom kann primär sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren. Die AJCC-Klassifikation beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung. Neben bekannten unabhängigen Prognosefaktoren wie Alter (Jüngere günstiger), Geschlecht (Frauen günstiger als Männer) und anatomische Lokalisation (Extremitäten günstiger als Stamm und HNO-Bereich) wurden nach Analyse von 17.600 Patienten folgende prognostische Faktoren des Primärtumors sowie des Lymphabflusses erarbeitet und in die AJCC-Klassifikation 2001 übernommen (Balch et al. 2001):

- die Tumordicke nach Breslow (Dieser wichtigste Faktor wurde 2001 neu definiert. Der Invasionslevel nach Clark war nur bei dünnen Melanomen (≤ 1 mm) entscheidend.)
- die Ulzeration,
- die Zahl der Lymphknotenmetastasen,
- die Tumorlast der Lymphknotenmetastasen (mikro- günstiger als makroskopisch).

In der aktuellen AJCC-Klassifizierung 2009 wird nach Analyse von 30.946 Patienten in den Stadien I-III und 7.972 Patienten im Stadium IV (Balch et al. 2009)

- der Level nach Clark durch die Mitoserate ersetzt,
- die immunhistochemische Erkennung von Lymphknoten-Metastasen aufgenommen und
- der Erhöhung der Serum-LDH mehr Bedeutung eingeräumt (Tab. 32.12).

Diagnostik

Die Diagnose wird klinisch und mittels Dermatoskopie gestellt (Pflugfelder et al. 2013). Die Sicherung erfolgt nach kompletter Exzision mit kleinem Sicherheitsabstand (ca. 2 mm) histologisch, ggf. immunhistologisch.

Tab. 32.12 AJCC-Klassifizierung 2009 und Stadieneinteilung des Malignen Melanoms (Balch et al. 2009)

Stadium	pTNM	Dicke (mm)	Ulzeration	Zahl LK	Größe LK	Fernmetastasen	10-Jahres-Überleben *
0	Tis	–	–	–	–	–	–
IA	T1a	≤ 1	Nein, und Mitose < 1/mm²	0	0	0	93 %
IB	T1b	≤ 1	Ja, oder Mitose ≥ 1/mm²	0	0	0	85 % alle T1 92 %
	T2a	1,01–2,0	Nein	0	0	0	82 %
IIA	T2b	1,01–2,0	Ja	0	0	0	66 % alle T2 80 %
	T3a	2,01–4,0	Nein	0	0	0	65 %
IIB	T3b	2,01–4,0	Ja	0	0	0	54 % alle T3 63 %
	T4a	> 4,0	Nein	0	0	0	56 %
IIC	T4b	> 4,0	Ja	0	0	0	39 % alle T4 50 %
IIIA	T1–4a N1a	Jede	Nein	1	Mikro, cN-	0	
	T1–4a N2a	Jede	Nein	2–3	Mikro	0	
IIIB	T1–4b N1a	Jede	Ja	1	Mikro, cN-	0	alle N1a 58 %
	T1–4b N2a	Jede	Ja	2–3	Mikro	0	alle N2a 46 %
	T1–4a N1b	Jede	Nein	1	Makro, cN+	0	
	T1–4a N2b	Jede	Nein	2–3	Makro	0	
	T1–4a N2c	Jede	Nein	0	Satelliten- / In-transit-Met.	0	
IIIC	T1–4b N1b	Jede	Ja	1	Makro	0	alle N1b 32 %
	T1–4b N2b	Jede	Ja	2–3	Makro	0	alle N2b 38 %
	T1–4b N2c	Jede	Ja	0	Satelliten- / In-Transit-Met.	0	alle N2c 50 %
	JedesT N3	Jede	Beides	≥ 4 oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten- / In-transit-Metastasen		0	N3 24 %
IV	Jed.TN M1a	Jede	Beides	Jede	Jede	Haut, Subkutis oder ferne LK.	20 %
	Jed.TN M1b	Jede	Beides	Jede	Jede	Lunge	12 %
	Jed.TN M1c	Jede	Beides	Jede	Jede	Andere viscerale, alle+ LDH erhöht	8 %

Mikrometastasen: nach SLNB oder elektiver Lymphknotendissektion, auch bei einer immunhistochemisch positiven Zelle, diagnostiziert
Makrometastasen: als klinisch palpabel, durch Lymphknotendissektion bestätigt, oder mit Kapseldurchbruch definiert
*Einige Zahlen wurden entnommen aus: Survival curves from American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database in: Balch et al. (2009)

In Ausnahmefällen, bei großen, flächigen Tumoren kann eine Probebiopsie bzw. Teilexzision erfolgen. Da das disseminierte Melanom eine sehr schlechte Prognose hat, ist eine stadienadaptierte Ausbreitungsdiagnostik für das therapeutische Management entscheidend. Nach Ganzkörperuntersuchung einschließlich der Schleimhäute sowie Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen sind ab Stadium IB bis IIB bei asymptomatischen Patienten eine lokoregionale Lymphknoten-Sonographie und die Bestimmung des Tumormarkers S100B ausreichend. Im Stadium IIC und III, bei Verdacht oder Nachweis einer lokoregionalen Metastasierung, sind die Ganzkörper-Schnittbild-Diagnostik (das PET/CT ist den anderen Verfahren überlegen) und die Schädel MRT Standard. Die Kontrolle der Serum LDH wird empfohlen. Bei Metastasenverdacht oder im Stadium IV können neben den aufgeführten Untersuchungen je nach Fragestellung eine Abdomensonographie sowie eine Skelettszintigraphie sinnvoll sein. (Pflugfelder et al. 2013).

Chirurgische Therapie

Nach randomisierten Studien werden für die therapeutische Exzision folgende Sicherheitsabstände in den Leitlinien empfohlen: In situ Melanom: 0,5 cm, ≤ 2,0 mm Tumordicke: 1 cm, > 2 mm Tumordicke: 2 cm (Hauschild et al 2003, Pflugfelder et al. 2013). Bei dem unterschiedlichen lokalen Ausbreitungsmuster des akrolentiginösen- und des Lentigo-maligna-Melanoms ermöglicht die mikrographische Chirurgie im Paraffinschnitt-Verfahren reduzierte Sicherheitsabstände (Garbe et al. 2007). In ca. 60 % verläuft die Erstmetastasierung zunächst über das regionäre Lymphabflussgebiet, wobei der Sentinellymphknoten in weniger als 5 % übersprungen wird. Deswegen soll ab einer Tumordicke von 1 mm die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) zur Abklärung einer Mikrometastasierung erfolgen. Bei negativer Histologie erfolgt keine weitere Therapie, bei positivem Befund sowie klinischem Lymphknotennachweis die radikale Lymphadenektomie. Satelliten- bzw. In-Transit-Metastasen werden operativ entfernt. Bei chirurgisch nicht mehr kontrollierbaren Befunden im Extremitätenbereich können durch eine isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit Melphalan und Interferon α Ansprechraten von 95 % und komplette Remissionen von 64 % (Stad. IIIAB) erreicht werden (Eggermont et al. 2004). Bei Fernmetastasen liegt die mediane Überlebenszeit nach einer Metaanalyse von 6322 Patienten bei 8,1 Monaten (Lee et al. 2000). Wenn die Metastase auf ein Organ beschränkt und R0-resektabel ist, ergibt eine chirurgische Metastasenresektion mediane Überlebenszeiten von 24 Monaten im Vergleich zu 7,8 Monaten ohne Resektion sowie 2-Jahres-Überlebensraten von 15–45 %. Die erfolgreiche Resektion einer solitären Lungenmetastase kann zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20 % führen.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie des malignen Melanoms wurde lange vernachlässigt, da der Tumor über Jahrzehnte als strahlenresistent galt. Die in Zellkulturen radiobiologisch nachgewiesene ungewöhnlich breite Schulter der Dosis-Effekt-Kurve von Melanomzellen führte in den 80er-Jahren zum Einsatz hoher Einzeldosen (zwischen 4 und 9 Gy, 1–2 mal/Woche), mit denen Ansprechraten bis 70 % erreicht wurden (bei Goldschmidt u. Panizzon 1991). Overgaard (1985) konnte in einer randomisierten Studie mit 2 × 9 Gy/Woche bis zu einer GD von 27 Gy vs. 2 × 5 Gy/Woche bis zu einer GD von 40 Gy keinen Unterschied bezüglich Teil- und Vollremissionen sowie Remissionsdauer nachweisen (Ansprechrate 97 %). Eine weitere prospektiv randomisierte Studie (Sause et al.1991) zeigte im Vergleich von 1 × 8 Gy/Woche bis zu einer GD von 32 Gy vs. 5 × 2,5 Gy/Woche bis zu einer GD von 50 Gy keinen Unterschied bezüglich kompletter (24,2 % vs. 23,4 %) und partieller Remission (35,5 % vs. 34,4 %). Entscheidend für ein wirksames Ansprechen ist eine hohe biologisch effektive Gesamtdosis unabhängig von einem konventionell oder hypo-fraktionierten Schema. Wegen besserer lokaler Verträglichkeit und günstigerer kosmetischer Spätergebnisse wird aktuell die konventionelle Fraktionierung mit 5 × 2 Gy/Woche bis 70 Gy bei makroskopischem und 60 Gy bei mikroskopischem Tumorbefall bevorzugt.

Primäre Strahlentherapie

Die primäre Strahlenbehandlung ist in den Fällen, bei denen ein chirurgisches Vorgehen nicht möglich, sinnvoll oder erwünscht ist, indiziert. - Alternativ zur Operation sind sehr gute Ergebnisse beim Lentigo-maligna-Melanom älterer Patienten mit größeren Herden im Gesicht möglich (Panizzon 1997). Mit Weichstrahltherapie (20–50 kV, Al.-Filter 0,4–2,0 mm, GHWT 1–15 mm) 2 × 6 Gy bzw. 3 × 4 Gy/Woche bis zu einer GD von 42 bzw. 54 Gy werden nach einer Beobachtungszeit von 8 Jahren Heilungsraten von 89 % im Vergleich zur Chirurgie mit 84,4 % erreicht. Das Ergebnis wird in neueren Serien mit lokalen Tumorkontrollen von 94 % bei sehr guten kosmetischen und funktionellen Resultaten bestätigt (Schmid-Wendtner et al 2000, Farshad et al 2002).

Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvanten Strahlentherapie wird lokal empfohlen, wenn ausreichende Sicherheitsabstände oder Nachresektionen aus kosmetischen oder funktionellen Gründen nicht machbar erscheinen. Die Rezidivraten konnten von 24 % auf 11 % reduziert werden (Stevens et al. 2000). Nach radikaler Lymphadenektomie bzw. Neckdissektion gelten als Risikofaktoren für ein Rezidiv: R1- bzw. R2- Resektionen, Lymphknoten > 3 cm, extrakapsulärer- und multipler Lymphknotenbefall sowie die Rezidiv-Situation.

In retrospektiven Studien verbessert die regionäre adjuvante Bestrahlung - unabhängig von der Art der Risikofaktoren - die lokoregionäre Kontrolle um ca. 15 % sowie im Trend das 5-Jahres-Überleben (bei Kortmann et al 2006). In zwei konsekutiven prospektiven Serien lagen die lokalen Kontrollraten nach Operation bei 72 bzw. 81,3 % im Vergleich zu 85 bzw. 93,5 % nach zusätzlicher Bestrahlung (O´Brien et al. 1997, Fuhrmann et al. 2001). Auch Conill et al. (2009) beobachten in einer retospektiven Studie eine 5-Jahres-lokoregionale-Kontrolle von 90 % nach adjuvanter Bestrahlung. Ballo et al. (2003) geben nach 10 Jahren Kontrollraten von 94 % und tumorfreie Überlebensraten von 48 % an (Therapie: 2×5 Gy/Woche bis zur GD von 30 Gy). Die einzige ausgewertete randomisiert-kontrollierte Studie (Burmeister et al. 2012) zeigt nach medianer Kontrolle von 40 Monaten ein signifikant verringertes Rezidivrisiko in der postoperativ bestrahlten Gruppe (109 Pat.) (5×2,4 Gy/Wo bis 48 Gy) gegenüber der nur lymphadenektomierten Gruppe (108 Pat.) mit 20 (19 %) vs. 34 (31 %) Rezidiven (p=0.041) aber keine signifikante Differenz für rezidivfreies und Gesamtüberleben. Damit gehört die adjuvante Bestrahlung im Bereich der regionären Lymphknotenstationen bei Hochrisikopatienten zur kurativen Primärtherapie und wird in den Leitlinien 2013 mit dem Evidenzlevel (LoE) 1b eingestuft.

Der rationale Hintergrund für eine elektive Strahlentherapie der regionären Lymphknoten ist die mögliche hohe Morbidität einer Neckdissektion. Schon 1994 berichteten Ang et al. über eine prospektive Studie, in der Tumorbett und Lymphabfluss nach einfacher Tumorektomie bestrahlt wurden. Die Bestrahlung zeigte die gleiche Effektivität wie die Lymphknotendissektion mit einer 5-Jahres-Kontrolle von 87 % und 5-Jahres-Gesamtüberleben von 63 %. Die Ergebnisse wurden nach 10 Jahren mit einer lokoregionären Kontrolle von > 85 % aus der gleichen Klinik bestätigt (Bonnen et al. 2004).

Palliative Strahlentherapie

Bei der palliativen Strahlentherapie, z. B. der Behandlung großer beeinträchtigender Tumore in Lymphknotengebieten oder in Weichteilen, ist der Einsatz höherer Einzeldosen sinnvoll, z. B. mit 2–3×4 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 40 (–50) Gy. Die konventionelle Fraktionierung zeigt aber im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität. Die Ganzhirnbestrahlung mit 5×3 Gy/Woche bis zu einer GD von 30 Gy nach Operation von singulären Metastasen zeigt bessere lokale Kontrollen und mittlere rezidivfreie Zeiten von 27 Monaten im Vergleich zu nur 6 Monaten nach alleiniger Operation. Bei der alleinigen Ganzhirnbestrahlung ergibt eine retrospektive Analyse der Standardtherapie mit 30 Gy in 10 Fraktionen (n=33) vs. 40 Gy in 20 Fraktionen (n=11) sowie 45 Gy in 15 Fraktionen (n=7) bessere Überlebensraten mit den höheren Dosen sowohl nach 6 Monaten mit 50 % vs. 27 % (p=0,009) als auch nach 12 Monaten mit 20 % vs. 4 % (p=0,010) (Rades et al. 2010). Kenneth et al. (2007) zeigte bei 84 Patienten mit 114 metastatischen Veränderungen (ohne ZNS) durch Bestrahlung mit Dosen > 30 Gy und biologisch-effektiven Dosen (BED) > 39 Gy signifikant länger anhaltende Palliationen (p=0,01) und längeres Überleben (p=0,0001) im Vergleich zu niederen Dosen. Aufgrund dieser Daten könnten die Patienten von entsprechenden Dosiserhöhungen profitieren. Eine geringe Tumorgröße ermöglicht signifikant bessere Ansprechraten, weswegen die Indikation zur Radiotherapie frühzeitig gestellt werden sollte (Pflugfelder et al. 2013).

In einer randomisierten Multicenterstudie (Overgaard et al. 1995) wurde bei Metastasen und Rezidiven des malignen Melanoms durch zusätzliche Hyperthermie eine signifikante Steigerung der 2-Jahres-lokalen-Kontrollraten gegenüber alleiniger Strahlentherapie erreicht (46 % vs. 28 %). Der Vorteil durch zusätzliche Hyperthermie wurde in einer weiteren prospektiv randomisierten Studie bei der Therapie oberflächlicher Tumoren (≤ 3 cm Tiefe) mit vollständiger Tumorrückbildung in 66,1 % vs. 42,3 % (bei Rezidivtumoren 68,2 % vs. 23,5 %) bestätigt (Jones et al. 2005).

Chemo-, Immun- und Kombinationstherapien

Nach evidenz- und konsensbasierten Leitlinien (Garbe et al. 2008, Pflugfelder et al. 2013) besteht weder im Stadium II (Tumordicke > 1,5 mm) noch im Stadium III (nach Entfernung befallener regionärer Lymphknoten) eine Indikation zur systemischen oder lokoregional applizierten adjuvanten Chemotherapie (LoE 1a/b). Ebenso können unspezifische Immunstimulatoren wie Levamisol, Mistelpräparate, BCG, Coryne bacterium parvum, Interferon α und Interleukin 2 nicht empfohlen werden (LoE 1a/b). Interferon α (IFN-α) ist die erste Substanz in der adjuvanten Immuntherapie des Melanoms, die in prospektiv randomisierten Studien einen signifikanten Vorteil erbracht hat. Niedrig dosiertes IFN-α kann den Patienten im Stadium IIA empfohlen werden (LoE 1b). Patienten im Stadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferon Therapie angeboten werden (LoE 1a-). Pegyliertes IFN-α ist besser verträglich und verlängert das Rezidiv freie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III (LoE 2b). Die Metaanalysen der Studien zur IFN-Therapie zeigen keinen signifkanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosierungen, Schemata und Dauer der Therapie. Deswegen können keine konkreten Interferonschemata-Empfehlungen gegeben werden. Das individuelle Schema sowie eine evtl. ausschließliche Beobachtung sollten unter sorgfältiger Abwägung von Benefit und Nebenwirkungen mit den Patienten diskutiert werden (LoE 1a-). Bei Patienten mit

Hochrisiko-Melanomen sollte die Teilnahme an einer klinischen Studie überprüft werden. (Pflugfelder et al. 2013)

Cave

Eine Interferon α Behandlung simultan zur Strahlentherapie sollte vermieden werden. Möglicherweise ist mit deutlich erhöhten akuten Nebenwirkungen und Therapiefolgen zu rechnen. (Hazard et al. 2002)

Die Indikation zur palliativen Systemtherapie besteht für lokal nicht behandelbare regionäre bzw. Rezidivtumoren und im Stadium IV bei Fernmetastasen. Die Therapieoption mit Signaltransduktionsinhibitoren (B-RAF-Inhibitor) sollte geprüft sowie die Immuntherapie mit Ipilimumab (IgG1 monoklonaler Antikörper) oder Lambrolizumab (PD1-Antikörper) diskutiert werden. Eine Phase III Studie zeigte im Vergleich zur Therapie mit Dacarbacin signifikant bessere Ansprechraten mit dem B-RAF-Inhibitor Vemurafinib von 48 % vs. 5 % und 6-Monate-Überlebensraten von 84 % vs. 64 % (Chapman et al. 2011). Eine Studie für Ipilimumab plus Dacarbacin ergab eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens mit 11,2 Monaten im Vergleich zu Dacarbacin Mono mit 9,1 Monaten, allerdings bei schweren Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) von 56.3 % vs. 27,5 % (Robert et al. 2011). Die Monotherapie mit Dacarbacin gilt als Standardchemotherapie. Objektive Remissionen werden in 5–12 % beschrieben, wobei nur einzelne Patienten dauerhaft ansprechen. Kombinationen mit anderen Zytostatika als Polychemotherapie bewirken zwar höhere objektive Ansprechraten, aber keine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (LoE 1a) und sind weit toxischer als die Monotherapie. (Garbe et al 2007, 2008, Pflugfelder et al. 2013)

32.2.3 Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom ist ein neuroendokriner Tumor der Haut mit einem aggressiven klinischen Verlauf. Aus den Daten des National Cancer Instituts ist für 2002 eine Inzidenz von 0,45/100.000 mit stetiger jährlicher Zunahme zu entnehmen. Sie hat sich in den letzten 15 Jahren verdreifacht. Betroffen sind überwiegend ältere Menschen (mittleres Lebensalter 70 Jahre). Bei immunsupprimierten Patienten liegt die Inzidenz deutlich höher (12/100.000) und das Alter wesentlich niedriger (mittleres Lebensalter 50 Jahre) (Zwald et al. 2011). Zu den ätiologischen Faktoren gehören UV-Exposition, Immunsuppression und eine Koinzidenz mit dem Merkelzell-Polyomavirus. Es besteht eine Assoziation mit anderen Tumorerkrankungen, insbesondere Plattenepithelkarzinomen der Haut, Morbus Hodgkin und chronisch lymphatischer Leukämie.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,5–2:1). Das Verteilungsmuster zeigt eine Bevorzugung der Kopf-Hals-Region (48–54 %), gefolgt von der oberen und unteren Extremität (16–19 bzw. 13–16 %) und dem Rumpf (8–11 %) (Agelli u. Clegg 2010; Foote et al. 2010).

Klinisch handelt es sich um einen indolenten derben Tumor mit Vorwölbung der intakten Epidermis in einer Größe von oft nur wenigen Millimetern, selten mehr als 3 cm. Der Tumor wächst rasch und neigt zu einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung (50 bzw. 30 %) (Agelli u. Clegg 2010). Ob das Karzinom histologisch wirklich von den neuroendokrinen Merkelzellen der Haut ausgeht, ist immer noch umstritten (Erovik u. Erovik 2013). Es werden 3 Typen unterschieden:

- das trabekuläre Merkelzellkarzinom mit günstiger Prognose (10 %),
- das intermediäre Merkelzellkarzinom (80 %),
- der kleinzellige Typ mit der ungünstigsten Prognose (10 %).

Diagnostik

Die Diagnose wird über eine Biopsie gesichert. Differenzialdiagnostisch erfolgt die notwendige Abgrenzung gegenüber anderen neuroendokrinen Tumoren, insbesondere Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinom, durch die immunhistochemische Färbung von Zytokeratin 20, neuronspezifischer Enolase und Chromogranin-A bei gleichzeitig fehlendem Nachweis von Thyroid-transcription-factor 1 (TTF1).

Wegen der hohen Metastasierungsfrequenz ist eine Ausbreitungsdiagnostik mit Lymphknoten- und Abdomensonographie sowie Thorax- und Schädelbildgebung erforderlich. Das 18 FDG PET-CT kann bei hoher Sensibilität das Therapiemanagement beeinflussen (Hawryluk et al. 2013).

Klassifikation

Die UICC-Klassifikation wurde 2009 überarbeitet. Die Art der Lymphknotenevaluation (klinisch vs. pathologisch) sowie das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (Mikrometastase vs. Makrometastase) gehen in die Klassifikation mit ein. Die Stadien- und die TNM-Klassifikation werden in ◘ Tab. 32.13 dargestellt.

Als ungünstige Prognosefaktoren gelten:

- große Tumordicke,
- Lymph- oder Hämangiosis,
- regionäre Lymphknotenmetastasierung,
- infiltratives Wachstumsmuster,
- Tumorgröße > 2 cm,
- höheres Lebensalter
- Lokalisation außerhalb der oberen Extremität,
- fehlender Nachweis des Merkelzell-Polyomavirus.

Tab. 32.13 Stadieneinteilung des Merkelzellkarzinom. (Nach der UICC-Klassifizierung 2010)

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
IA	T1≤ 2 cm	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2 > 2–5 cm T3 > 5 cm	pN0	M0
IIB	T2, T3	cN0	M0
IIC	T4 tiefe extradermale Strukturen (Knorpel, Skelettmuskel, Faszie, Knochen)	N0	M0
IIIA	Jedes T	N1a mikroskopisch (cN0 pN1)	M0
IIIB	Jedes T	N1b makroskopisch (cN1 pN1) N2 In-transit-Metastasen	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1a Haut, Subkutangewebe, nicht-regionäre Lymphknoten M1b Lunge M1c andere Lokalisationen

Klinische Faktoren wie Tumordicke, Größe, Geschlecht und Alter sind nach neuen Analysen von 240 Patienten keine verlässlichen Prognosefaktoren für das erkrankungsfreie und Gesamtüberleben (Tarantola et al. 2013). Deswegen kann bei geringer Tumordicke nicht ein gering aggressives klinisches Verhalten vorausgesetzt werden. Ungünstige Prognosefaktoren sind Tumor befallene Sentinellymphknoten (Lemos et al. 2010) weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und Immunsupression (Tarantola et al. 2013). Als günstig für progressionfreies und Gesamtüberleben gelten ein hoher Antikörpertiter des Merkelzell-Polyomavirus sowie eine intratumorale Infiltration mit CD8+ Zellen (Touzé et al. 2011, Paulson et al. 2011).

Therapie

Obwohl die optimale Therapiestrategie bisher wegen der geringen Fallzahl in den einzelnen Serien und fehlender prospektiver Studien nicht eindeutig definiert ist, stellen Chirurgie und lokoregionale Strahlentherapie die Hauptbehandlungsmodalitäten dar. (Medina-Franco et al. 2001)

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Exzision sollte mit einem Sicherheitsabstand von möglichst 2 cm erfolgen (Assouline et al. 2011). Bei klinisch unauffälligen Lymphabflusswegen wird eine SLNB (Lemos et al. 2010) und bei positiver SLNB sowie klinisch nachweisbarem Lymphknotenbefall ohne Fernmetastasen eine therapeutische Lymphadenektomie empfohlen. Bei Lokalrezidiven oder Lymphknotenmetastasen ist die chirurgische Sanierung die Therapie der Wahl. Wenn die Operation oder eine R0-Resektion nicht möglich sind, kommt als Alternative die Radiotherapie in Frage (Veness et al. 2010, Fang et al. 2010).

Strahlentherapie

Das Merkelzellkarzinom ist sehr strahlenempfindlich. In der Therapieplanung spielt die Strahlentherapie eine wichtige Rolle. Sie kann als definitive, adjuvante und als palliative Therapie eingesetzt werden.

Eine Indikation zur Radiotherapie im Bereich des **Primärtumors** oder Rezidivs besteht:

- als definitive Therapie bei Inoperabilität (alte, medizinisch nicht operable Patienten) und/oder bei Operationsverweigerung,
- adjuvant postoperativ wegen der hohen Lokalrezidivrate (25-98 % bei Verzicht auf die Strahlentherapie) und
- palliativ bei weit fortgeschrittenem Primärtumor, Rezidiven oder symptomatischen Metastasen.

Eine Indikation für die Radiotherapie im Bereich der **Lymphabflusswege** ergibt sich:

- prophylaktisch bei Verzicht auf eine Lymphknotenbiopsie oder -dissektion bei zugleich klinisch fehlendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen,
- prophylaktisch bei negativer Sentinellymphknotendissektion (umstrittene Indikation),
- adjuvant nach vollständiger Lymphknotendissektion und Nachweis von Lymphknotenmetastasen insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren (große Metastasen, extranodale Tumorausbreitung, mehrere befallene Lymphknoten).

Das Zielvolumen sollte die Primärtumorregion mit einem Sicherheitssaum von etwa 5 cm großzügig umfassen. Die Narbe wird eingeschlossen. Bei Mitbehandlung der regionären Lymphknotenstationen werden diese in das Zielvolumen integriert, sofern der Primärtumor direkt benachbart liegt. Bei größeren Abständen (z. B. > 20 cm) können auch separate Zielvolumina festgelegt werden. Die Fraktionierung beträgt in der adjuvanten Situation 5 × 2 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Bei R1-Resektion oder makroskopischem Tumor sollten mindestens 56 Gy (Foote et al. 2010; Veness et al. 2010) und bei massivem Tumorbefall 60–66 Gy eingestrahlt werden (Miller et al. 2009).

Chemotherapie

Im multimodalen Ansatz wird adjuvant eine kombinierte Radiochemotherapie simultan mit Caboplatin/ Etoposid eingesetzt. Ein therapeutischer Nutzen konnte bisher nicht demonstriert werden. Für die palliative Chemotherapie werden Ansprechraten von 57–67 % berichtet. Die Therapieschemata lehnen sich an die Behandlungskonzepte des kleinzelligen Bronchialkarzinoms an (Korting et al. 2000). Kombinationsbehandlungen mit Epirubicin, Vincristin und Prednison oder Etoposid/Cisplatin bzw. Carboplatin zeigen hohe Ansprechraten mit kompletten Remissionen bis 36 %, aber mit kurzer Remissionsdauer (Tai et al. 2000). Bisher haben auch neue Therapieoptionen wie "molecular target agents", Somatostatin-Analoga oder Immuntherapeutika keine höheren krankheitsfreien Ansprechraten gezeigt (Desch u. Kunstfeld 2013).

Behandlungsergebnisse

Das 5-Jahres-Überleben beträgt 64 % im Stadium I/II, 39 % im Stadium III und 18 % im Stadium IV (Lemos et al. 2010). Die definitive Strahlentherapie des Primärtumors älterer Patienten bei klinisch negativen Lymphknoten zeigt im Vergleich zur Operation und nachfolgender Bestrahlung keine statistischen Unterschiede bezüglich krankheitsfreiem und Gesamtüberleben (Mortier et al. 2003, Pape et al. 2011). Die lokale Kontrollrate befallener Lymphknoten liegt nach Strahlentherapie des Primärtumors einschließlich des Lymphabflusses bei 75 % und das Gesamtüberleben nach 2 und 5 Jahren bei 58 % bzw. 37 % (Veness et al 2010). Eine Vergleichsstudie zwischen Strahlentherapie und Lymphadenektomie zeigt bei mikroskopischen Lymphknotenmetastasen eine 2-Jahres-Kontrolle von jeweils 100 % und bei klinisch befallenen Lymphknoten ein 2-Jahres-rezidivfreies-Überleben von 78 % vs. 73 % bei gleichem Gesamtüberleben (Fang et al 2010).

Die adjuvante Strahlentherapie senkt gegenüber der alleinigen Operation das relative Risiko eines lokalen oder regionären Rezidivs im Stadium I bis III um etwa 66 %. Dies gilt insbesondere für Tumoren < 2 cm Größe (Levis et al. 2006). Die lokale Kontrollrate im Zielvolumen der Strahlentherapie beträgt in der adjuvanten Situation > 90 % (Foote et al. 2010). Eine Analyse der SEER-Datenbank mit 1187 Fällen konnte einen Überlebensvorteil durch die adjuvante Strahlentherapie nach primärer Resektion nachweisen (medianes Überleben mit vs. ohne adjuvante Strahlentherapie 63 vs. 45 Monate, p = 0,0002). Der Effekt zeigte sich bei allen Tumorgrößen und war besonders ausgeprägt bei Tumoren > 2 cm (Mojica et al. 2007). Die einzige randomisierte Studie zur adjuvanten prophylaktischen Radiotherapie, in der nach lokaler Exzision und Bestrahlung die regionale Lymphabflussregion bestrahlt oder beobachtet wurde, zeigt eine signifikante Reduktion der lokalen Rezidive (16,7 % vs. 0 %, p= 0,007) aber keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. Die Studie wurde bei zu geringer Patientenrekrutierung wegen Einführung der SLNB vorzeitig beendet (Jouary et al. 2012). Für die kombinierte Radiochemotherapie (Carboplatin/Etoposid) konnten in einer prospektiven Studie günstige Ergebnisse bei Patienten mit Hochrisikoprofil gezeigt werden (3-Jahres-Überleben 76 %). Multivariate Analysen ergaben im Vergleich zu einer historischen Patientengruppe keinen Einfluss der Chemotherapie auf das Überleben. Größere randomisierte Studien sind erforderlich. (Poulsen et al. 2003, 2006; Desch und Kunstfeld 2013).

32.2.4 Kaposi-Sarkom

Beim Kaposi-Sarkom handelt es sich um eine maligne, von den Gefäßendothelien ausgehende, multilokuläre Systemerkrankung. Es werden 4 klinische Varianten unterschieden:

- das klassische Kaposi-Sarkom, ein Hauttumor bei alten Männern an den unteren Extremitäten beginnend mit langsam aufsteigender Progredienz und später Beteiligung innerer Organe,
- das Kaposi-Sarkom bei Immunsuppression, meist durch iatrogene Immunsuppression verursacht, z. B. transplantationsassoziiert,
- das afrikanische endemische Kaposi-Sarkom,- eine kutane bzw. lymphatische Verlaufsform in Zentralafrika,
- das epidemische HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom, am häufigsten in Westeuropa beobachtet. Es handelt sich um eine - abhängig vom zellulären Immunsystem - häufig rasch progrediente und disseminierte epidemische Variante.

Das humane Herpesvirus 8 (HHV 8) wird bei allen Kaposi-Sarkomen nachgewiesen, eine HHV-8-Virämie sowie

die Bildung spezifischer Antikörper gehen der Tumormanifestation voraus. Im Gegensatz zum klassischen Kaposi-Sarkom zeigen die anderen Formen keine eindeutige Prädilektion und können früh Lymphknoten, Schleimhäute und innere Organe, besonders die Lunge und den Gastrointestinaltrakt, befallen.

Diagnose und Prognose

Die Diagnose wird durch die Histologie und den immunhistochemischen Nachweis von HHV-8-LNA (latent nuclear antigen) gestellt. Zur Ausbreitungsdiagnose sind die komplette Inspektion der Haut und Schleimhäute, die Lymphknotensonographie, ggf. Gastroduodeno- und Rektoskopie, CT des Thorax und Ultraschall bzw. CT des Abdomens erforderlich. Die Prognose wird von den verschiedenen klinischen Formen bestimmt. Beim klassischen Kaposi-Sarkom versterben die Patienten (langsames Wachstum, hohes Alter) meist an anderen Erkrankungen. Beim Kaposi-Sarkom durch iatrogene Immunsuppression sind aggressive Verläufe selten, spontane Rückbildungen bei Aufhebung der Immunsuppression werden beschrieben. Das afrikanisch-endemische und das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom können sowohl indolent als auch progredient, aggressiv – rasch zum Tode führend – verlaufen (Vogt et al. 2013).

Therapie

Ein allgemein anerkanntes Standardtherapieschema steht bisher nicht zur Verfügung. Inzidenz und Prävalenz der häufigsten Form, des epidemischen HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms, sind durch die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie stark rückläufig. Im Frühstadium (Befall der Haut oder Lymphknoten, CD-4-Zellen > 200/µl, keine opportunistische Infektion oder B-Symptomatik) sind lokale Maßnahmen wie die Strahlentherapie sinnvoll.

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie beschränkt sich auf die Diagnosesicherung und auf eine mögliche palliative Resektion kleinerer Tumoren in ästhetisch störender Lokalisation (Vogt et al. 2013).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erreicht bei allen Formen wegen der hohen Radiosensibilität Regressionsraten von 80–90 %. Der Tumor sollte mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm mit einer dem Befund angepassten Strahlenqualität behandelt werden. Bei oberflächlichen Befunden sind 2–3 × 5 Gy/Woche bis 20 Gy oder 5 × 3 Gy/Woche bis 30 Gy ausreichend. Großflächige und tief infiltrierende Manifestationen können mit 5 × 2 Gy/Woche bis 40 Gy behandelt werden. Bei enoralen Befunden ist ggf. eine Beschränkung der Dosis auf 20 Gy wegen möglicher ausgeprägter Mukositiden angezeigt. Piedbois (1994) berichtet bei 3555 Fällen über eine Ansprechrate von 96 % und einer kompletten Remissionsrate von 85 %.

Chemo- und Immuntherapie

Chemo- und Immuntherapie können als lokale Therapie durch intraläsionale Gaben bei guter Remission und Vermeidung einer systemischen Toxizität eingesetzt werden. Beim epidemischen Kaposi-Sarkom hat die Einstellung auf eine effizient antiretrovirale Therapie erste Priorität. Unter Beobachtung und gegebenenfalls gezielter lokaler Therapie erfolgt erst bei Progredienz je nach Immunlage eine zusätzliche systemische Interferontherapie oder Chemotherapie mit liposomalen Anthrazyklinen, wobei partielle und Vollremissionen bei 60 % der Patienten erreicht werden (Vogt et al 2013).

32.3 Akute Nebenwirkungen und Strahlenfolgen

Die Behandlung der meisten Hautkarzinome erfordert Dosen, die die Basalzellschicht der Haut zerstören. Akute Hautreaktionen resultieren aus der unzureichenden Produktion der restlichen Zellen in der Basalzellschicht. Die Reaktion der Haut wird in 4 Grade eingeteilt:

- das Erythem
- die trockene und
- die erosive Dermtitis sowie
- die akute Nekrose.

Grad I-III treten je nach Umfang des Behandlungskonzeptes auf. Im akuten und subakuten Stadium empfiehlt sich eine Behandlung mit der, von Zusätzen freien und allergiearmen Eucerin-Kalkwasser-Creme (Rp. Eucerinum anhydricum, aqua calcarea aa ad 100,0). Eine Studie (Momm et al. 2003) ergab signifikant bessere Ergebnisse mit Eucerin-3 %-Urea-Lotion im Vergleich zur trockenen Hautpflege mit Azulon-Puder, dagegen ergab im intraindividuellen Vergleich die Therapie mit Linola-Creme und Dexpanthenol-Creme vs. Puderbehandlung keinen Vorteil (Schreck et al. 2002). Antientzündliche bzw. kortikoidhaltige Externa zeigten in randomisierten Studien keinen positiven Effekt (zitiert bei Schreck et al. 2002). Als zugrundeliegender Mechanismus für die Wirkung von Eucerin-3 %-Urea-Lotion wird diskutiert, dass wasserbindende Agenzien die Hautfeuchtigkeit erhöhen und die Diffusionsprozesse verbessern, wodurch Reparaturmechanismen und Zellproliferationen in der Basalzellschicht gefördert werden (Momm et al. 2003). Superinfektionen werden mit lokalen Antibiotika in Verbindung

Tab. 32.14 Empfehlungen zur Nachsorge. (Angepasst an die AWMF-bzw. ADO-Leitlinien 2013)

Tumortyp	Körperliche-Unters. 1.–5. J.	Lymphknoten-Sonogr. 1.–5. J.	Laborunters. 1.–5. Jahr	Bildgebende-Unters. 1.–5. J.	KörperlicheUnters. 6.–10. J.
Präkanzerosen	6–12 mtl.	keine	keine	keine	Selbstunters.
Basaliom	Jahr 1–2: 6 mtl.	keine	keine	keine	Selbstunters.
	Jahr 3–5: 12 mtl.				
Hochrisiko-Pat.	individuell				ggf. lebenslang
Plattenepithelka (risikoadaptiert)	Jahr 1–2: 3–6 mtl.	3–6 mtl.	keine	keine	Selbstunters.
	Jahr 3–5: 6 mtl.	6 mtl.			
≤ 2 mm Tu-Dicke	12 mtl.	(12 mtl.)			
Hochrisiko-Pat.	3 mtl.	3 mtl.			ggf. lebenslang
Melanom IA	Jahr 1–3: 6 mtl.	keine	keine	keine	12 mtl.
	Jahr 4–5: 12 mtl.				
			Protein S 100 B		
Melanom IB-IIB	Jahr 1–3: 3 mtl.	6 mtl.	6 mtl.	keine	6–12 mtl.
	Jahr 4–5: 6 mtl.	keine	keine		
Melanom IIC-IV* *für R0 resezierte Stadien	Jahr 1–3: 3 mtl.	3 mtl.	3 mtl.	6 mtl.	6 mtl.
	Jahr 4–5: 3 mtl.	6 mtl.	6 mtl.	keine	
Merkelzell Ka. (stadienadaptiert)	Jahr 1: 1,5 mtl.				
	Jahr 2–3: 3 mtl.	3–6 mtl.	keine	6–12 mtl.	6–12 mtl.
	Jahr 4–5: 6 mtl.				
HIV-assoziertes Kaposi-Sarkom	+Schleimhäute 3 mtl.		**Immunstatus**		
		3–6 mtl.	3–6 mtl.	6–12 mtl.	Je nach Klinik

mit Gittertüll- oder Gazeabdeckungen behandelt. Akute Nekrosen (Grad IV) – nicht zu verwechseln mit Tumornekrosen, die bei komplizierten Hautkarzinomen oft erst 4–8 Wochen nach Therapie völlig abheilen – können durch geeignete Bestrahlungstechniken und Fraktionierungsschemata weitgehend vermieden werden.

Schutz vor Sonnenexposition sowie Nachbehandlung der bestrahlten Haut sind erforderlich. Der heute seltenen chronischen Radiodermatitis, begleitet von Hautindurationen, kann durch regelmäßige und konsequente Hautpflege mit Eucerin-Creme oder Eucerin-Lotion-3 %-Urea, vorgebeugt werden. Das gilt auch für die Atrophie und vermehrte Vulnerabilität der Haut. Im Laufe von Jahren können sich sehr selten Spätulzera der Haut entwickeln. Vor deren gezielter Behandlung sollte zunächst ein Rezidiv ausgeschlossen werden. Die Vermeidung von Spätulzera hängt - unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation - von der richtigen Wahl der Einzel- und Gesamtdosen, der Fraktionierung sowie der Strahlenqualität ab (Abb. 32.2).

Eine herabgesetzte Strahlentoleranz der Haut am Stamm und an den unteren Extremitäten sowie in Hautarealen mit Vorschädigung oder reduzierter Trophik muss bei der Dosierung berücksichtigt werden.

Bei Einhaltung dieser Regeln entwickelt die Haut - auch langzeitig dokumentierbar - große reparative Kräfte (Reisner u. Haase 2005). Chirurgische Interventionen mit plastischer Deckung sind sehr selten notwendig (Solan et al. 1997).

Die Entstehung sekundärer strahlenbedingter Tumoren in bestrahlten Hautgebieten ist nach einer Latenzzeit von 10–20 Jahren äußerst selten (Goldschmidt u. Panizzon 1991).

32.4 Nachsorge

Die Nachsorge ist nicht nur als eine Verlaufskontrolle oder Nachbeobachtung mit gezielter Behandlung seltener

Folgeerscheinungen der Primärtherapie zu verstehen. Vorrangiges Ziel ist das frühzeitige Erkennen metachroner Zweittumoren bzw. lokoregionärer Rezidive. Frequenz und zeitliche Dynamik der Rezidive hängen von der Histologie des Karzinoms, der Lokalisation und der Art der durchgeführten Therapie ab. Die konsequente Rezidivtherapie kann zur Dauerheilung führen. Bei Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen treten weniger als ein Drittel aller Rezidive im ersten Jahr auf, 50 % in den ersten 2 Jahren und insgesamt 66 % innerhalb der ersten 3 Jahre. 18 % der Rezidive erscheinen zwischen dem 5. und 10. Jahr nach erfolgter Therapie. Goldschmidt hält deswegen eine lebenslange Nachsorge für erforderlich. Für Melanome steigt das Rezidivrisiko mit der Dicke des Primärtumors von 1 % innerhalb von 15 Jahren bei < 1 mm bis auf 30 % im ersten Jahr bei > 4 mm vertikaler Tumorausdehnung. Durch Anamnese und körperliche Untersuchung werden bis zu 90 % der Rezidive nachgewiesen. Die Nachsorge erfolgt interdisziplinär bzw. in Absprache mit den überweisenden Fachkollegen.

Eine Metastasierung ist beim Plattenepithelkarzinom selten und immer primär lymphogen lokoregionär, beim Merkelzellkarzinom und Melanom häufig sowohl lymphogen als auch hämatogen möglich. Die Nachsorgeintervalle richten sich nach dem Risiko aufgrund der Primärtumordicke, die sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Melanom in das Stagingsystem aufgenommen wurde. Beim Merkelzellkarzinom und beim Melanom (ab Stadium II) soll zusätzlich zur regelmäßigen Untersuchung mit Inspektion der Haut, klinischer und sonographischer Lymphknotenkontrolle ein bis zweimal jährlich eine Thorax- und Abdomenbildgebung ggf. Schnittbildverfahren erfolgen (◘ Tab. 32.14) Immunsupprimierte Patienten sollten individuell kontrolliert werden, da Rezidive und Zweitkarzinome häufiger und in kürzeren Abständen auftreten.

Aufklärung der Patienten über den Schutz der Haut und eine ausführliche Anleitung zur Selbstuntersuchung sind von entscheidender Bedeutung. Bei den Melanompatienten ist zusätzlich die genetisch-epidemiologische Beratung der Angehörigen verbunden mit einer sorgsamen Primär- und Sekundärprävention sinnvoll.

Literatur

Agelli M, Clegg LX, Becker JC et al. (2010) The etiology and epidemiology of Merkel cell carcinoma. Curr Probl Cancer 34(1): 14–37

Andruchow Jl, Veness MJ, Morgan GJ et al. (2006) Implication for clinical staging of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. Cancer 106: 1078–1083

Ang KK, Peters LJ, Weber RS et al. (1994) Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head und neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 795–798

Apisarnthanarax S, Dhruva N, Ardeshirpour F et al. (2011) Concomitant radiotherapy and chemotherapy for high-risk nonmelanoma skin carcinomas of the head and neck. Int J Surg Oncol 2011 : ID 464829 8 pages

Assouline A, Tai P, Joseph K et al. (2011) Merkel cell carcinoma of skin – current controversies and recommendations. Rare Tumors 3: e23

Audet N, Palme CE, Gullane PJ et al. (2004) Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. Head Neck 26: 727–732

Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. (1997) Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer 76: 100–106

Balch CM, Buzald AC, Soong SJ et al. (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol 19: 3635–3648

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 27(36): 6199–6206

Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS et al. (2003) Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. Cancer 97(7): 1798–1796

Becker JC, Assaf C, Vordermark D et al. (2013) S2k Kurzleitlinien – Merkelzellkarzinom. JDDG 11 (Suppl. 3): 31–38

Bichakjian K, Murad A, Andersen J et al. (2013) NCCN Guidelines Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Version 1.2013, National Comprehensiv Cancer Network, Inc. 2013

Bonnen MD, Ballo MT, Meyers JN et al. (2004) Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. Cancer 100: 383–389

Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N et al. (2007) Guidelines on the use of photodynamic therapy for non melanoma skin cancer: an international consensus. J Am Acad Dermatol 56: 125–143

Brady LW, Simpson LD, Day JL, Tapley N (1997) Clinical application of electron-beam therapy. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology. 3rd edn. Lippincott, Philadelphia

Brantsch KD, Meisner C, Schöfisch B et al. (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous sqamous cell carcinoma: a prospectiv study. Lancet Oncol 9: 713–720

Braun-Falco O, Lukacs S (1973) Dermatologische Röntgentherapie. Ein Leitfaden für die Praxis. Springer, Berlin Heidelberg New York 1–165

Breuninger H, Dietz K (1991) Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 17: 574–578

Breuninger H (2002) Krebskongress Berlin, Vortrag

Breuninger H, Eigentler T, Bootz F et al. (2013) S2k Kurzleitlinien – Plattenepithelkarzinom der Haut. JDDG 11 (Suppl 3): 39–47

Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB et al. (2003) Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. Laryngoscope 113: 1070–1075

Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J (2012) Adjuvant radiotherapie versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relaps after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomized trial. Lancet Oncol 13: 589–597

Chao CKS, Gerber RM, Perez CA (1995) Reirradiation of recurrent skin cancer of the face: successful salvage modality. Cancer 75: 2351–2355

Chen AM, Grekin RC, Garcia J et al. (2007) Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma a involving the parotid area lymph nodes: dose and volume consideration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69: 1377–1380

Conill C, Valduvieco I, Domingo-Domènech J et al. (2009) Loco-regional control after postoperative radiotherapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. Clin Transl Oncol 11(10): 688–693

Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al. (2009) Actinic keratoses. Natural History and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. Cancer 115(11): 2523–2530

Desch L, Kunstfeld R (2013) Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. J Skin Cancer 2013 ID 327150, 9 pages

Diepgen TL, Mahler V (2002) The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 146 (Suppl 01): 1–6

Ebrahimi A, Clark JR Lorincz BB et al. (2012) Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: defining a low-risk patient. Head Neck 34(3) 365–370

Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds) (2010) AJCC cancer staging manual (7th ed.) New York, NY: Springer

Eggermont AM, Brunstein F, Grunhagen D et al. (2004) Regional treatment of metastases: role of regional perfusion. Ann Oncol 15 (Suppl 4): 107–112

Eigentler T (2013) Therapie bei aktinischen Keratosen – was ist neu? Vortrag, 10. Tübinger Symposium für Dermatologische Onkologie 2013

Erovic I, Erovic BM (2013) Merkel cell Carcinoma: The Past, the Present and the Future. J Skin cancer 2013 ID 929364 6 pages

Fang LC, Lemos B, Douglas J et al. (2010) Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positiv Merkel cell carcinoma. Cacer 116(7): 1620–1622

Farshad A, Burg G, Panizzon R et al. (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanom and the efficacy of radiotherapy using grenz or soft x-rays. Br J Dermatol 146: 1042–1046

Fehrentz D, Schröder Babo P, Canzler R, Poger H (1973) Knocheneinfluss auf die Dosisverteilung. Strahlentherapie 146: 644–656

Foote M, Harvey J, Porceddu S et al. (2010) Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77: 677–684

Fowler JF (1989) The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol 62: 679–694

Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F et al. (2001) Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? Br J Dermatol 144(1): 66–70

Fujisawa Y, Umebayashi Y, Ischikawa E et al. (2006) Cemoradiation using low-dose cisplatin and 5-fluorouracil in locally advanced squamous cell carcinoma of the skin : A report of two. JAMA Dermatol 55(3) Suppl.: 81–S85

Garbe C (Hrsg) (1998) Diagnostische und therapeutische Standards in der dermatologischen Onkologie. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York

Garbe C, Mc Lead GR, Buettner PG (2000) Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer 89: 1269–1278

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. (2008) Evidence-based and interdisciplinary consensus –based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 18(2): 152–160

Goldschmidt H, Panizzon RG (Hrsg) (1991) Modern dermatologic radiation therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Gollinick H, Barona CG, Frank RG et al. (2008) Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with Imiquimod 5 % cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. Eur J Dermatol 18: 677–682

Griep C, Davelaar J, Scholten AN et al. (1995) Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 1347–1350

Guix B, Finestres F, Tello J-J et al. (2000) Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. Int J Radiat Oncol Biol Phis 47 (1): 95–102

Haase W, Reisner K (1988) Strahlentherapie maligner und benigner Hauterkrankungen. Grundlagen der Strahlentherapie an der Haut. Kursmanuskript: 1–190

Haase W, Kamprad F (2004) Haut. In Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg) Radioonkologie. Zuckschwerdt, München Wien New York: S 898–919

Hall EJ (ed) (1978) Radiobiology for the Radiologist. Harper, Row Hagerstown, Maryland

Hazard LJ, Sause WT, Noyes RD (2002) Combined adjuvant radiation and interferon-alpha 2B therapy in high-risk melanoma patients: the potential for increased radiation toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52 (3): 796–800

Hauschild A, Dummer R, Garbe C et al. (2003) Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie kutaner Neoplasien. Dtsch Ärztebl 100 A-1813-1815, B-1509-1511, C-1417–1419

Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R et al. (2013) S2k Kurzleitlinien - Basalzellkarzinome der Haut. JDDG 11 Suppl. 3): 11–16

Hawryluk EB, O´Regan KN, Sheehy N (2013) Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. J Am Acad Dermatol 68(4): 592–599

Hedblad MA, Mallbris L (2012) Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. J Am Acad Dermatol 67(1): 60–68

Heinis J (2010) Klinische Bedeutung parotidealer Metastasen von Plattenepthelkarzinomen der Kopfhaut. Eine retrospektive Untersuchung am Patientengut der Klinik für HNO-Heilkunde der Phillips-Universität Marburg. Inaugural Dessertation: 1–77

Hong TS, Kriesel KJ, Hartig KG et al. (2005) Parotid area lymph node metastases from squamous cell carcinoma: implication for diagnosis, treatment, and prognosis. Head Neck 27: 851–856

Izikson L, Helm T, Sroa N et al. (2012) Clinical stage of Merkel cell carcinoma and survival are not associated with Breslow thickness of biopsied tumor. Dermatol Surg 38(8): 1351–1356

Jacobs H (1988) Interstitielle Brachytherapie: Indikationen bei malignen Hauterkrankungen. In: Haase W, Reisner K (Hrsg) Strahlentherapie maligner und benigner Hauterkrankungen. Kursmanuskript Karlsruhe: 140–167

Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR et al. (2005) Randomized trial of Hyperthermia and radiation for superficial tumors. J Clin Oncol 23(13): 3079–3085

Jouary T, Leyral C, Dreno B (2012) Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. Ann Oncol 23(4): 1074–1080

Kenneth R O, Schild S E, Morris C G et al. (2007) A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. Cancer 110 (6): 1791–1795

Klevenhagen SC (1993) Physics and dosimetry of therapy electron beams. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin

Korting HC, Collies R, Rensch M, et al. (Hrsg) (2000) Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinie und Empfehlungen. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York

Kortmann R-D, Hehr T, Claßen J et al. (2006) Strahlentherapie des Melanoms. In: Garbe C (Hrsg) Management des Melanoms. Springer Heidelberg S 261–272
Kwan W, Wilson D, Moravan V (2004) Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 406–411
Landthaler M, Braun-Falco O (1988) Application of TDF-Factor in Soft-X-Ray Therapy. Dermatology in Five Continents, XVII. World Congress of Dermatology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Lee ML, Tomsu K, von Eschen KB (2000) Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a metaanalyses. Melanoma Res 10: 81–82
Leiter U (2013) Therapie bei Basalkarzinomen – was ist neu? Vortrag, 10. Tübinger Symposium für Dermatologische Onkologie 2013
Lemos BD, Storer BE, Iyer JG et al. (2010) Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basic of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol 63(5) 751–761
Levis KG, Weinstock MA, Weaver AL et al. (2006) Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol. 142: 693–700
Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA (2001) Radiotherapy for epithelial skin cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51: 748–755
Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM (1990) External irradiation of epithelial skin cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 235–242
Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J et al. (2001) Multimodality treatment of Merkel-cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Oncol 8: 204–220
Menaker GM, Chiu DS (2001) Basal cell carcinoma. In: Sober JS, Haluska FG (eds) Skin cancer, Atlas of Clinical Oncology. BC Decker, Hamilton, Ontario: 60–71
Miller RA, Spittle MF (1982) Electron beam therapy for difficult cutaneous basal and squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 106: 429–436
Miller SJ, Alam M, Anderson J et al. (2009) NCCN Merkel Cell Carcinoma Panel. Merkel cell carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 7: 322–332
Mohs FE (1978) Modes of spread of cancer. In: Thomas CC (ed) Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer. Springfield, Illinois
Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD (2007) Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of skin. J Clin Oncol 25(9): 1043–1047
Momm F, Weißenberger C, Bartelt S et al. (2003) Moist skin care can diminish acute radiation-induced skin toxicity. Strahlenther Onkol 179: 708–711
Morrison W, Wong P, Peters LJ (1993) Radiotherapy for basal and squamous cell skin carcinoma. Cancer Bull 45: 256–260
Mortier L, Mirabel X, Fournier C et al. (2003) Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol 139(12): 1587–1590
O`Brion CJ, Petersen-Schäfer K, Stevens GN et al. (1997) Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. Head Neck 19 (7): 589–594
O`Brion CJ (2005) The parotid gland as a metastatic basin for cutaneous cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 13: 551–555
Oddone N, Morgan GJ, Perera L (2009) Metastatic cutaneous squamous cellcarcinoma of the Head and neck: the Immunsuppression, Treatment, Extranodal spread and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. Cancer 115(9): 1883–1891
Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M (1985) A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11: 1837–1839
Overgaard J, Gonzalez D, Hulshof MC et al. (1995) Randomized trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet 345: 540–543
Panizzon RG (1996) Primär- und Palliativtherapie von nicht melanozytären Tumoren der Haut: Indikationen und Grenzen. In: Peter RU, Plewig G (Hrsg) Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen. Blackwell, Berlin Wien: 111–112
Panizzon RG (1997) Radiotherapie des Basalioms und Radiotherapie des Melanoms. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg) Dermatologische Onkologie, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio: 163-65; 349–351
Panizzon RG (2007) Dermatologische Radiotherapie. Hautarzt 58: 701–712
Pape E, Rezvoy N, Penel N et al. (2011) Radiotherapie alone for Merkel cell carcinoma: A comparative and retrospective study of 25 patients. J Am Acad Dermatol 65: 983–990
Paulson KG, Iyer JG, Laude H (2011) Transcriptomewide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral cd8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. J Clin Oncol 29(12). 1539–1546
Petrovich Z, Parker R, Luxton G et al. (1987) Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin: a clinical study of 869 patients. Radiother Oncol 8: 11–17
Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C (2013) Malignes Melanom, S3-Leitlinien «Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms«. Leitlinien Programm Onkologie, AWMF-Register-Nummer: 032–024OL
Piedbois P, Frikha H, Martin L et al. (1994) Radiotherapy in the management of epidemic Karposi's sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 1207–1211
Ping XL, Ratner D, Zhang H et al. (2001) PTCH mutations in squamous cell carcinoma of the skin. J Invest Dermatol 116: 614–616
Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harwey J et al. (2003) High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-tasman Radiation Oncology Group Study—Trog 96:07. J Clin Oncol 21(23): 4371–4376
Poulsen M, Rischin D, Porter I, et al. (2006) Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of skin? Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(1): 114–119
Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S et al. (2010) Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(2): 537–541
Reisner K, Haase W (1996) Haut. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) Strahlentherapie. Radiologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 719–730
Reisner K, Haase W (2005) Die Strahlentherapie von Hautkarzinomen aus heutiger Sicht. Dtsch Arztebl 102(20): A-1454-1459 / B-1217-1222 / C-1153–1158
Rio E, Bardet E, Ferron C et al. (2005) Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: a retrospectiv study of 97 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(3): 753–757
Robert Koch-Institut (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. Gesundheitsbericht des Bundes, 8. Ausgabe
Rowe DE, Carroll RJ, Day CL (1989) Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implication for patient follow up. J Dermatol Surg Oncol 15: 315–328
Rowe DE, Carroll RJ, Day CL (1992) Prognostic factors for local recurrence, metastases and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. Jam Acad Dematol 26: 976–990

Sause WT, Cooper JS, Rush S et al. (1991) Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20: 429–432

Schmidt-Ullrich R, Johnson CR (1997) Skin carcinoma: radiobiological principles, radiotherapeutic techniques and clinical management. ASTRO Refresher Course Orlando (Handout):1–32

Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B et al. (2000) Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanom in 64 patients. J Am Acad Dermatol 43(3): 477–482

Schreck U, Paulsen F, Bamberg M et al. (2002) Intraindividual comparison of two different skin care co nceptions in patients undergoing radiotherapy of the head-and-neck region. Creme or powder? Strahlenther Onkol 178: 321–329

Shiu AS, Tung SS, Gastorf RJ et al. (1996) Dosimetric evaluation of lead and tungsten eye shields in electron beam treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35: 599–604

Salomon PJ, Hussain W, Geisse JK et al. (2011) Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggressive variant: a 20-year experience. Dermatol Surg 37: 664–670

Solan MJ, Brady LW, Binnick SA, Fitzpatrick PJ (1997) Skin. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia: 757–775

Späth U, Heuß K, Hoeffken W (1973) Zur Anwendung schneller Elektronen in der Oberflächentherapie. Strahlentherapie 145: 269–276

Staples MP, (ed) (2003) National cancer control initiative 2003. The 2002 national non-melanoma skin cancer survey. A report by the NCCI non-melanoma skin cancer working group. Melbourne

Steel GG (ed) Basic clinical radiobiology 2nd edn. Arnold, London New York Sydney Auckland: 98–105; 106–122

Stork H (1978) Zur Strahlentherapie der Hautkarzinome unter besonderer Berücksichtigung der fraktionierten Bestrahlung. Z Hautkr 53: 67–74

Stevens G, Thompson IF. Firth I et al. (2000) Locally advanced melanoma: results of postoperative hypo fractionated radiation therapy. Cancer 88(1): 88–94

Suter L (1988) Allgemeine und spezielle Bestrahlungstechniken bei pathologischen Veränderungen der Haut. In: Haase W, Reisner K (Hrsg) Strahlentherapie maligner und benigner Hauterkrankungen. Kursmanuskript Karlsruhe: 97–117

Szeimies RM, Ibbotson S, Murell DF et al. (2008) A clinical study comparing methylaminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-mounth follow up. J Eur Acad Dermatol Venerol 22(11): 1302–1311

Tai PT, Yu E, Winquist E et al. (2000) Chemotherapy in neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 18: 2493–2499

Tapley N (1976) Clinical application of the electron beam. Wiley, New York: 21-92; 93–122

Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY (2013) Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. J Am Acad Dermatol 68(3): 425–432

Teymoortash A, Schultz ES, Werner JA (2007) Klinische Bedeutung parotidealer Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut. Hautarzt 58: 323–327

Touzé E, Le Bidre H, Laude H et al. (2011) High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. J Clin Oncol 29(12): 1612–1619

Tsang R, O'Sullivan B (2001) Skin carcinomas: radiobiological principles, radiotherapeutic technique and clinical management. ASTRO Refresher Course (Handout)

UICC International Union Against Cancer. (2010) Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. WILEY-VCH Weinheim: 1–33

Van Hetzewijk M, Creutzberg CL, Putter H et al. (2010) Efficacy of a hypo fractionated schedule in electron beam radiation therapy for epithelial skin cancer: analysis of 434 cases. Radiother Oncol 95: 245–249

Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE (2005) Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. Laryngoscope 115(5): 870–875

Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ (2006) High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck. Cancer 106: 2389–2396

Veness MJ, Foote M, Gebski V et al. (2010) The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): 703–709

Vogt T, Brockmeyer N, Kuzner H, Schöfer H (2013) S1 Kurzleitlinie - Angiosarkom der Haut und Kaposi Sarkom. JDDG 11 (Suppl. 3): 2–10

Wang JT, Palme CE, Morgan GJ (2012) Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. Head Neck 34(11): 1524–1528

Wheatley K, Ives N, Hancock B et al. (2003) Does adjuvant interferon alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised Trials. Cancer Treat Rep 29: 241–252

Zablow AI, Eanelli TR, Sanfilippo LJ (1992) Electron beam therapy for skin cancer of the head and neck. Head Neck 14: 188–195

Zuppinger A (1967) Treatment of super voltage machines – electron beam therapy. In: Deeley J (ed) Modern trends in radiotherapy. Butterworth, London

Zwald FO, Brown M (2011) Skin cancer in solid organ transplant recipients: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol 65: 253–261

Knochenmetastasen

M. Treiber, R. Krempien, M. Wannenmacher

33.1 Allgemeines – 912

33.2 Pathologie – 912
33.2.1 Gesunder Knochen – 912
33.2.2 Knochenmetastasen – 912

33.3 Diagnostik – 913

33.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen – 913
33.4.1 Zielsetzung der Strahlentherapie bei Knochenmetastasen – 914
33.4.2 Behandlungskonzepte – 914

33.5 Bestrahlungstechnik – 915
33.5.1 Myelokompression – 917
33.5.2 Halbkörperbestrahlung – 917
33.5.3 Re-Bestrahlung – 917

33.6 Radionuklidtherapie – 918
33.6.1 Strontium-89 – 918

33.7 Weitere Therapien – 918
33.7.1 Medikamentöse Therapie – 918
33.7.2 Operative Therapie – 919

33.8 Effekte der Strahlentherapie – 919
33.8.1 Fraktionierungsschemata – 919
33.8.2 Effekt in Zahlen – 920
33.8.3 Schmerzlinderung und -beseitigung – 920

33.9 Nebenwirkungen – 920

33.10 Spätfolgen – 920

Literatur – 920

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_33, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Knochenmetastasen sind eine häufige und klinisch bedeutsame Komplikation bei den meisten Tumorerkrankungen. Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und das Auftreten einer Hyperkalzämie können den klinischen Verlauf erheblich bestimmen. Die hämatogen in das Knochenmark eingeschwemmten und dort wachsenden Tumorzellen können durch humorale und parakrine Stimulation den Knochenstoffwechsel beeinflussen und ausgeprägte osteolytische und osteoblastäre Knochenreaktionen hervorrufen, die als Tumorosteopathie bezeichnet werden. Die klinischen Komplikationen der Knochenmetastasen sind die Folge dieses tumorinduzierten Knochenumbaus. Postmortale Untersuchungen haben gezeigt, dass bis zu 85 % der verstorbenen Tumorpatienten Knochenmetastasen entwickelt haben. Es werden 15–20 % aller strahlentherapeutischen Patienten wegen Knochenmetastasen behandelt. In Deutschland sind das über 50 000 Patienten pro Jahr.

33.1 Allgemeines

Bei der Behandlung von Knochenmetastasen ist die frühzeitige Festlegung des jeweils gewünschten Therapieziels von besonderer Bedeutung. Angesichts der begrenzten Lebenserwartung müssen die durch die Behandlung zu erwartenden Belastungen des Patienten in medizinischer wie auch organisatorischer Hinsicht nach Möglichkeit gering gehalten werden, ohne dass der gewünschte Therapieerfolg gefährdet wird.

Bei der Überlebensprognose der Patienten mit Knochenmetastasen ist zu bedenken, dass bei medianen Überlebenszeiten von etwa 23 Monaten bei einem Mammakarzinom, 30 Monaten bei einem Prostatakarzinom, 12 Monaten beim Nierenkarzinom und nur 10 Monaten bei einem Bronchialkarzinom im Einzelfall auch Überlebenszeiten von mehr als 5 Jahren erreicht werden können (Harrington 1981). Eine konsolidierende Maßnahme an metastatisch befallenen Knochen muss daher ggf. zu einem über Jahre andauernden Therapieerfolg führen können. Die Einschätzung der Krankheitsdynamik mit dem Ziel, die Gesamtprognose des Patienten zu erfassen, kann dabei schwierig sein.

33.2 Pathologie

33.2.1 Gesunder Knochen

Unter den Organen, die von Metastasen befallen werden können, nimmt der Knochen eine Sonderstellung ein. Er ist zugleich Stützgewebe und Stoffwechselorgan.

Knochen besteht aus 2 biologisch und physikalisch unterschiedlichen Strukturen. Kortikaler Knochen macht etwa 85 % der Knochenmasse aus. Er besteht aus harter mineralisierter Matrix mit relativ geringer zellulärer und metabolischer Aktivität. Die restlichen 15 % sind trabekulärer Knochen mit hoher metabolischer Aktivität. Knochen wird kontinuierlich unter Kontrolle systemischer Hormone und lokaler Wachstumsfaktoren umgebaut.

Er ist trotz seiner Härte ein metabolisch außerordentlich aktives Gewebe mit einer raschen Reaktion auf veränderte Lebensprozesse oder krankhafte Störungen. Das Knochengewebe unterliegt einer ständigen hormonell-systemischen, funktionell-biomechanischen und nutritiv-metabolischen Regulation (Grynpas 1993). Zusätzlich wirken lokale Faktoren aus dem Mikroenvironment auf den Knochenstoffwechsel ein (Mundy 1995). Die Oberflächenzellen des Knochens (Osteoklasten und Osteoblasten) tragen als Effektorzellen die Umbauvorgänge im Knochen. Sie werden von den Osteozyten (Sensorzellen) gesteuert. Das Ergebnis ist eine in Leichtbauweise ausgeführte funktionelle Struktur, die unmittelbar auf veränderte biomechanische oder metabolische Erfordernisse reagiert. Die Stabilität des Knochens wird durch mehrere Faktoren bestimmt:

- durch die Knochenmasse,
- durch die dreidimensionale Struktur des Knochens und
- durch die Mineralisation der Knochenmatrix.

Durch das Zusammenwirken dieser Faktoren wird eine hohe Stabilität bei geringer Masse erreicht. Knochenumbauvorgänge sind durch ein Gleichgewicht von ständigem An- und Abbau von Knochen gekennzeichnet, bei dem die Masse und die Struktur des Knochens nicht beeinträchtigt werden. Bei der tumorbedingten Knochendestruktion wird dieses Gleichgewicht gestört.

33.2.2 Knochenmetastasen

Die Entstehung von Knochenmetastasen ist kein zufälliges Ereignis, sondern die Folge eines kaskadenförmig ablaufenden Prozesses. An diesem Prozess beteiligt sind:

- anatomische Voraussetzungen (z. B. Batson-Venenplexus),
- Tumorphänotyp und
- die Eigenschaft eines Knochenareals für metastatisches Wachstum (»seed and soil«).

Tumorzellen müssen sich zunächst aus dem Primärtumor ablösen, Anschluss an die Blutbahn über Tumorvaskularisation erhalten, als zirkulierende Tumorzellen die körpereigene Immunabwehr überleben und im Kapillarbett als

Filterorgan bei möglichst niedrigem Blutfluss dieses verlassen. Nach Übertritt in die Knochenmarksinusoide ist eine Absiedelung möglich. Durch Proliferation entstehen Mikrometastasen des Knochenmarkes, aus denen durch weitere Tumorzellproliferation und Einfluss auf den Knochenstoffwechsel klinisch manifeste Metastasen im Knochen entstehen. Knochenmetastasen befallen meist

- die gut vaskularisierten, spongiosareichen Knochenareale, insbesondere das Knochenmark des Achsenskeletts,
- die proximalen Enden der langen Röhrenknochen,
- Rippen und
- Wirbelkörper.

Tumorzellen werden hämatogen aus dem Primärtumor ausgeschwemmt und gelangen entsprechend der Gefäßversorgung in die Knochenmarksinus. Abbauprodukte des Knochenkollagens, die durch den osteoklastären Knochenabbau während des Knochenumbaus freigesetzt werden, haben auf bestimmte Tumorzellen eine chemoattraktive Wirkung und erleichtern diesen Tumorzellen den Eintritt in das Knochenmark (Mundy 1995). Die Knochenmatrix enthält Wachstumsfaktoren und Zytokine, die gleichfalls durch osteoklastären Matrixabbau freigesetzt werden. Diese Wachstumsfaktoren können das Wachstum von Tumorzellen und Mikrometastasen im Knochenmark fördern.

Tumorzellen haben ihrerseits die Fähigkeit, eine Reihe von osteotropen Faktoren (Hormone und Zytokine wie z. B. IL1 und IL6, PEG_2, TNF, EGF oder PTHrP) zu bilden oder ihre Bildung durch andere Zellen anzuregen, z. B. durch Makrophagen.

Tumorzellen können damit den Knochenstoffwechsel beeinflussen und über tumoraktivierte Osteoklasten oder tumorassoziierte Makrophagen zur Entstehung von Osteolysen und Tumorosteopathien führen. Die dadurch bedingte osteolytische Knochenzerstörung führt zu

- Schmerzen,
- pathologischen Frakturen mit möglicher Nervenklemmung und
- Hyperkalzämie.

33.3 Diagnostik

Es ist eine symptomorientierte Diagnostik anzuraten, die mit der klinischen Untersuchung beginnt und zunächst zu einer konventionellen Röntgenaufnahme auffälliger Skelettabschnitte führt. Erst dann sollten spezifische Untersuchungen eingesetzt werden. Insbesondere ist auf die Abklärung der Stabilität der betroffenen Skelettabschnitte zu achten. Im Rahmen der Staging-Untersuchungen wird in der Regel folgende Vorgehensweise eingesetzt:

- Das Knochenszintigramm steht am Anfang jeder apparativen Diagnostik, weil es bei guter Sensitivität wie kein anderes Verfahren einen Überblick über die ossäre Gesamtsituation des Patienten vermittelt.
- Die Bereiche des Skeletts, die eine metastasenverdächtige Aktivitätsanreicherung erkennen lassen, werden gezielt mit konventionellen Röntgenaufnahmen untersucht. Im Bereich der Schädelbasis, der Wirbelsäule und des Beckens ist deren Aussagekraft jedoch häufig begrenzt.
- Hier wird die Computertomographie empfohlen, weil mit ihrer Hilfe sowohl die Frakturgefahr als auch die Tumorausdehnung in die Weichteile beurteilt werden kann.
- Die Magnetresonanztomographie gehört aus Kostengründen nicht zum Standardprogramm, sie bleibt unklaren bzw. besonders schwierigen Fragestellungen vorbehalten (z. B. Ausmaß der Myelonkompression bei neurologischer Symptomatik).
- Generell wird vor Beginn der Strahlenbehandlung eine Kontrolle des Blutbildes empfohlen, weil nicht selten Patienten chemotherapeutisch vorbehandelt sind.
- Wegen einer möglichen Hyperkalzämie ist auch die Überprüfung der Serumelektrolyte anzuraten.

33.4 Therapieprinzipien und Bestrahlungsindikationen

Der Effekt von Röntgenstrahlen auf Knochenmetastasen wurde schon früh erkannt und die Anwendung von ionisierenden Strahlen reicht bis in die Anfänge der Röntgentherapie zurück (Leddy 1930).

Ionisierende, energiereiche Strahlen führen in erster Linie durch DNA-Strangbrüche zu Zelluntergängen. Nach der Zerstörung der Tumorzellen durch eine Bestrahlung wird im metastatisch befallenen Areal Knochengewebe wieder aufgebaut. Hierdurch wird eine Restabilisierung des Knochens erzielt (◘ Abb. 33.1). Die Remineralisierung nach Bestrahlung ist als radiologisches Phänomen gut bekannt (Rieden 1988). Die Behandlung von Knochenmetastasen erfolgt generell unter einem palliativen Gesichtspunkt, da ein kurativer Ansatz bei einem metastasierten Tumorleiden nicht mehr gegeben ist.

Da jede Palliativbehandlung für den Patienten so schonend und effektiv wie möglich durchzuführen ist, kann die Planung und Durchführung einer erforderlichen Strahlentherapie von Knochenmetastasen technisch durchaus aufwendig sein. Eine grundsätzliche Gleichsetzung von palliativem Behandlungsansatz und einfacher Bestrahlungstechnik ist nicht gerechtfertigt. Indikationen einer perkutanen Strahlentherapie von Knochenmetastasen sind

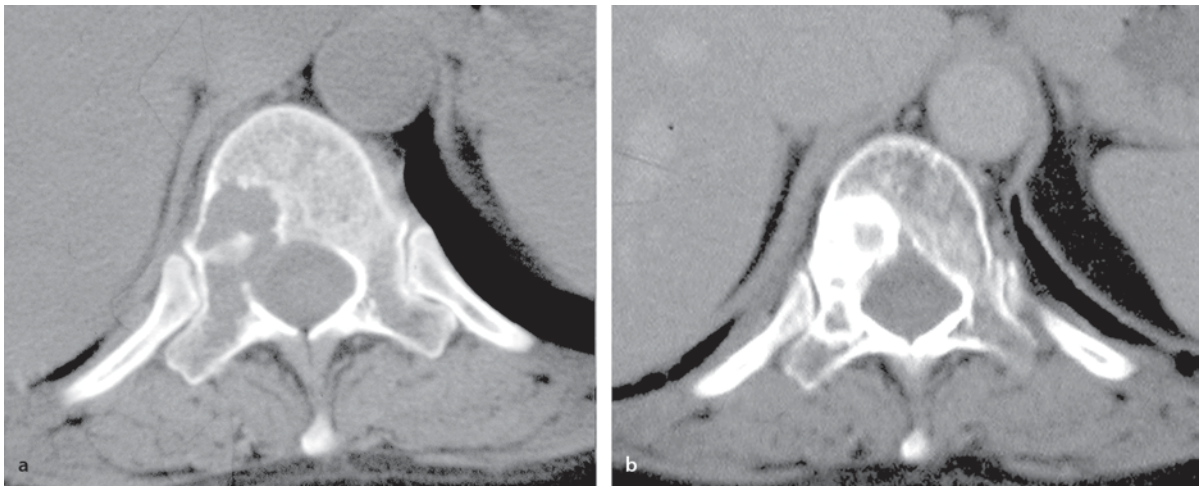


Abb. 33.1 Rekalzifikation einer stabilitätsgefährdenden Wirbelsäulenmetastase. Primärtumor: Bronchialkarzinom **a** vor Strahlentherapie, **b** 3 Monate nach Strahlentherapie

- lokalisierte Knochenschmerzen,
- ossär destruierend wachsende Metastasen mit hohem Risiko einer pathologischen Fraktur und
- die Bestrahlung pathologischer Frakturen nach operativer Stabilisierung.
- Eine absolute **Notfallindikation** ist die Strahlentherapie bei drohender bzw. bereits eingetretener Myelokompression, sofern eine operative Entlastung nicht möglich ist.

Die Einleitung der Strahlentherapie in Kombination mit einer antiödematösen Behandlung sollte in diesem Fall unverzüglich erfolgen (wenn möglich in weniger als 12 Stunden), da nur so bereits eingetretene Funktionsstörungen zurückgebildet werden können und ein kompletter Rückenmarksquerschnitt verhindert werden kann (Lovey 2001).

33.4.1 Zielsetzung der Strahlentherapie bei Knochenmetastasen

- Linderung und Beseitigung von Schmerzen
- Stabilisierung frakturgefährdeter oder bereits frakturierter Knochenareale bei osteolytischen Metastasen. Nach Bestrahlung von Knochenmetastasen werden Tumorzellen durch proliferierendes Bindegewebe ersetzt (Abb. 33.2). Es kommt zur Aggregation von Kollagenfasern, die mineralisieren und zu möglichst vollwertigem Knochengewebe heranreifen. Dies führt zur Stabilisierung des Knochens und zur Wiederherstellung der knöchernen Integrität bzw. Beseitigung der Frakturgefahr (Krempien 1995).
- Abtötung von Tumorzellen mit dem Ziel der Verkleinerung der Tumormasse (z. B. Verhinderung oder Rückbildung einer Rückenmarkkompression).

Obwohl die Strahlentherapie von Knochenmetastasen für jeden Radioonkologen tägliche Routine ist, besteht doch häufig Unklarheit hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens.

Die Lebenserwartung des Patienten, das therapeutische Ziel im Sinne einer Schmerzlinderung bzw. einer Rekalzifikation und der Aufwand bzw. die Kosten sind die wesentlichen Orientierungspunkte, nach denen sich der Strahlentherapeut richten muss, um das individuelle Optimum für den Patienten zu erreichen (Adamietz 2002).

33.4.2 Behandlungskonzepte

Zu den üblichen Konzepten zählen die im Folgenden aufgeführten Dosierungs- und Fraktionierungsschemata.

Konventionell fraktionierte Strahlentherapie.

Durch eine Bestrahlung mit Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy wird bei 73–96 % der Patienten nach 2–3 Wochen eine Schmerzlinderung erreicht. Nachteilig in der palliativen Situation ist die relativ lange Behandlungsdauer von 4 Wochen. Die Remineralisierung der befallenen Knochenabschnitte scheint jedoch ausgeprägter zu sein als bei akzelerierten Fraktionierungskonzepten. Etwa 40–50 % aller Patienten überleben nach Metastasenbestrahlung 1 Jahr schmerzfrei.

Akzelerierte Strahlentherapie.

Alternativ wurden v. a. von der RTOG akzelerierte Fraktionierungskonzepte (Tong 1982) untersucht, wobei die Einzeldosis zwischen 2,7 und 5 Gy und die Gesamtdosis zwischen 15 und 40,5 Gy schwankte. Das bedeutet, dass die Behandlungsdauer auf 2 Wochen verkürzt werden konnte. Das Ausmaß der Schmerzlinderung (57–87 %)

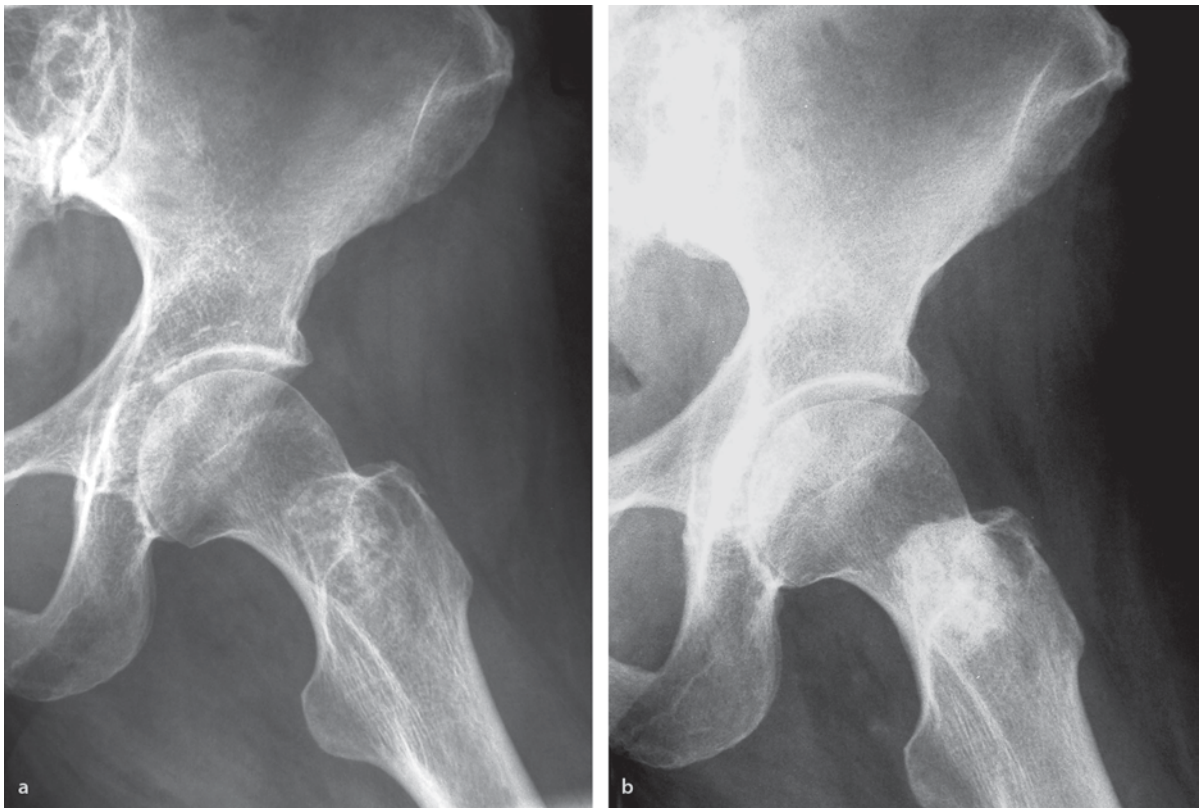


Abb. 33.2 Rekalzifikation einer stabilitätsgefährdenden Metastase im linken Femurhals. Primärtumor: Mammakarzinom **a** vor Strahlentherapie, **b** 6 Wochen nach Strahlentherapie

und der Schmerzfreiheit (49–61 %) unterschieden sich nicht signifikant. Die Ansprechzeit nach Applikation von 4 × 5 Gy war jedoch kürzer (2,4 Wochen vs. 4,8 Wochen). Eine erneute Analyse der Ergebnisse (Blitzer 1995) konnte zeigen, dass die mittlere Remissionsdauer in den konventionell fraktionierten Konzepten länger anhält und eine erneute Bestrahlung seltener notwendig ist im Vergleich zu den akzelerierten Behandlungskonzepten. Das heute übliche akzelerierte Fraktionierungsschema beträgt im Körperstammbereich 10 × 3 Gy, bei kleinen Bestrahlungsvolumina und bei nichtgewichttragenden Extremitäten sowie Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand beträgt es 4 × 5 Gy.

Einzeitbestrahlung.

Bei Patienten in sehr reduziertem Allgemeinzustand kann eine Strahlentherapie mit wenigen hohen Einzeldosen die Behandlungsbelastung minimieren und gleichzeitig die Schmerzen effektiv reduzieren. In einer prospektiv-randomisierten Studie (Hoskin 1992) fand sich hinsichtlich der Schmerzlinderung ein Vorteil einer einmaligen Bestrahlung mit 8 Gy gegenüber einer einmaligen Bestrahlung mit 4 Gy bei gleicher Dauer des erzielten Effekts. (Price 1986) konnte den suffizienten schmerzlindernden Effekt einer einmaligen Bestrahlung mit 8 Gy im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung mit 30 Gy in 10 Fraktionen feststellen.

33.5 Bestrahlungstechnik

Die Strahlentherapie von Knochenmetastasen erfordert die Anwendung energiereicher Strahlenqualitäten.

Tipp

Grundsätzlich sollte bei der Wahl der Bestrahlungsfelder bedacht werden, dass es sich bei einer Knochenmetastasierung um eine generalisierte systemische Erkrankung mit potenziellem Befall aller Knochen handelt.

Die Strahlentherapie behandelt zumeist nur lokalisierte Probleme eines generalisierten Leidens.

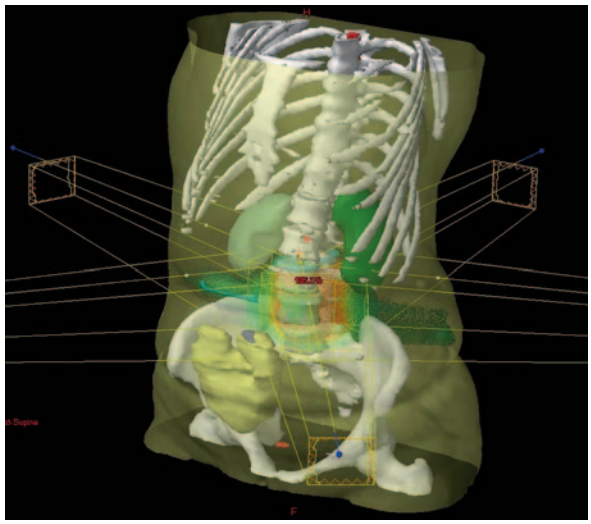


Abb. 33.3 3D-Planung

Tipp

Die Feldgrenzen sollten so gewählt werden, dass bei Progression der Knochenmetastasierung außerhalb des Bestrahlungsfeldes ein möglichst einfacher Feldanschluss gewährleistet ist, z. B. unter Berücksichtigung anatomischer Grenzen.

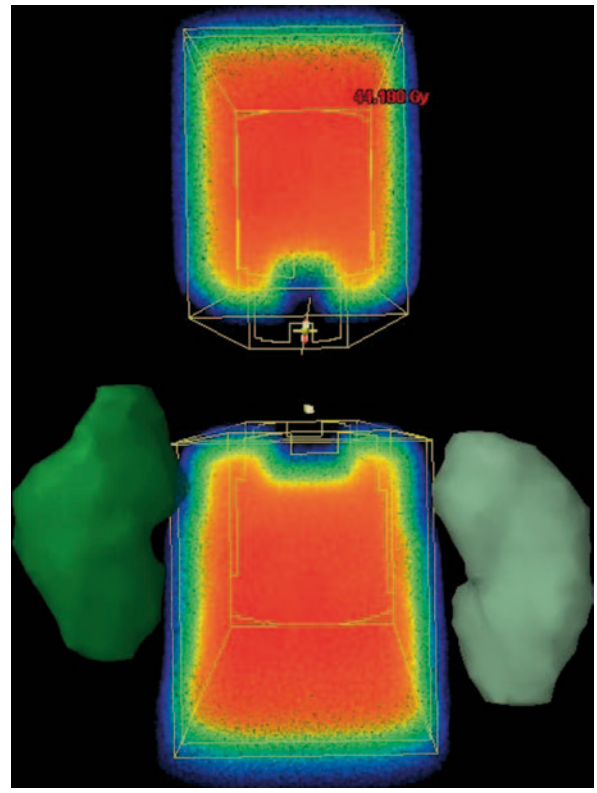


Abb. 33.4 IMRT

Entsprechende Vorbelastungen müssen in die Feldwahl einbezogen werden (Abb. 33.4 IMRT).

Bei der Strahlentherapie von Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule ist bei erhöhter Frakturgefahr eine schonende Lagerung in Rückenlage zu empfehlen, die Felderwahl ist dieser Lagerung anzupassen. Das Zielvolumen sollte je einen nichtbefallenen Wirbelkörper kranial und kaudal der Läsion mit einschließen. Des Weiteren sind nachgewiesene paravertebrale Tumoranteile und evtl. eingebrachtes Stabilisierungsmaterial in der Wahl des Zielvolumens zu berücksichtigen. Wenn die Dosierung nicht auf der Basis eines MRT oder eines CT-Schnittes (Abb. 33.3) berechnet wird, ist auf eine ausreichende Feldbreite zu achten (Schnabel 1998). Im Extremitätenbereich sollte die Osteolyse mit ausreichendem Sicherheitssaum eingefasst werden.

Tipp

Bei eingeschränkter Knochenmarksreserve, z. B. nach Chemotherapie oder bei notwendigen Feldanschlüssen nach vorausgegangener Strahlentherapie, kann eine kleinvolumigere Bestrahlung indiziert sein.

Im Bereich der Wirbelsäule kann ein einzelnes Stehfeld verwendet werden (z.B. bei sehr schlechem Allgemeinzustand), bei größeren Herdtiefen (z. B. im Bereich des Beckens) oder bei der Bestrahlung von Extremitäten sollte eine Gegenfeldtechnik verwendet werden. Um Risikoorgane wie Larynx, Trachea und Ösophagus bei der Bestrahlung der HWS zu schonen, können seitliche Gegenfelder eingesetzt werden. Hierbei wird zur genaueren Lagerung der Kopf des Patienten durch eine flexible Maske fixiert.

Oberflächlich gelegene Knochen wie Rippen, Skapula und Schädelkalotte können mit Photonen über Tangentialfelder oder mit Elektronenfeldern bestrahlt werden.

Die Festlegung des Isozentrums bzw. der Feldanordnung kann am Simulator erfolgen, zunehmend wird aber auch bei Knochenmetastasen die Bestrahlungsplanung mit Hilfe einer computergestützten 3D-Bestrahlungsplanung oder einer virtuellen Simulation am Computertomographen durchgeführt. Diese Methoden sind auf Grund der kurzen Scanzeiten oft für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand weniger belastend als eine konventionelle Simulation. Auch wird als Bestrahlungsplanung die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) zunehmend eingesetzt z. B. um Dosis im Bereich von Risikoorganen zu minimieren oder bei komplizierten Feldanschlüssen. Auch zur vollständigen Erfassung eines ausgeprägten Weichteilprozesses kann eine aufwendigere Bestrahlungstechnik von Vorteil sein, immer vorausgesetzt, dass der Allgemeinzustand des Patienten diese Technik (und eine daraus ggf. resultierende längere Bestrahlungszeit pro Fraktion) zulässt.

33.5.1 Myelokompression

Die metastatische Myelokompression ist ein bedrohliches Ereignis, weil einerseits das Risiko einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten sehr hoch ist, andererseits mit einem besonders kurzen Überleben gerechnet werden muss.

Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 2 und 6 Monaten. Gehfähige Patienten überleben etwa 10 Monate, nichtgehfähige Patienten nur etwa 2 Monate. Die Häufigkeit der Myelokompression liegt in der Größenordnung von 5 % aller Tumorerkrankungen.

Prinzipiell sollte, unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten, eine Abklärung der operativen Dekompressionsmöglichkeit interdisziplinär erfolgen. Die Laminektomie ist indiziert, wenn ein traumatisches Ereignis vorliegt, insbesondere eine Fragmentdislokation in den Spinalkanal, eine metastatische Myelonkompression in einem vorbestrahlten Bereich besteht und unter Bestrahlung eine lokale Tumorprogression oder rasch zunehmende neurologische Symptome festgestellt werden. Eine postoperative Bestrahlung ist indiziert, sofern die Normalgewebstoleranz (vorherige Radiotherapie!) dies ermöglicht.

Zahlreiche Publikationen geben Hinweise darauf, dass die alleinige Strahlentherapie der Laminektomie keineswegs unterlegen ist, deshalb ist die alleinige Strahlentherapie einer metastatischen Myelokompression sicher gerechtfertigt.

Diese Feststellung wird durch die vergleichbaren Behandlungsergebnisse, die fehlende Mortalität, die deutlich geringere Komplikationsrate, die geringere Hospitalisations- und Behandlungsdauer und die besonders schlechte Prognose dieser Patienten belegt (Lovey 2001). Eine vorangegangene Laminektomie stellt die Indikation zur Strahlentherapie nicht in Frage.

Maßnahmen vor Beginn der Strahlentherapie.

Generell ist eine möglichst rasche Diagnosestellung anzustreben. Die Magnetresonanztomographie ist sicher die aussagefähigste Untersuchung zur Beurteilung einer metastatischen Myelokompression. Alternativ steht die Computertomographie zur Verfügung. Wichtig ist die Klassifikation der Beweglichkeit des Patienten, weil mit ihrer Hilfe die Erfolgsaussichten der Strahlentherapie am besten beurteilt werden können. Es liegen gute Einteilungsmöglichkeit nach Tomita vor:

- ohne Gehilfe gehfähige Patienten (Grad I),
- mit Gehilfe gehfähige Patienten (Grad II),
- nichtgehfähige paraparetische Patienten (Grad III) und
- paraplegische Patienten (Grad IV).

Die vor Bestrahlung gehfähigen Patienten haben eine Chance von etwa 80 %, nach Bestrahlung weiter gehfähig zu bleiben. Sind die Patienten paraparetisch und nichtgehfähig, wird in etwa 40 % die Gehfähigkeit erreicht, bei paraplegischen Patienten hingegen ist dies nur bei 7 % der Fall.

Maßnahmen während der Strahlentherapie.

Die Strahlentherapie sollte stets mit einer Kortisonmedikation einhergehen. In einer prospektiv-randomisierten Studie wurden mittels hochdosierter Dexamethasonmedikation (96 mg/Tag) signifikant bessere Ergebnisse erzielt als mit einer Strahlenbehandlung ohne Kortisongabe. Allerdings ist die Frage nicht beantwortet, ob eine geringere Dosierung ausreicht, um den gleichen Effekt zu erzielen. Gegenwärtig liegt die am häufigsten benutzte Dexamethasondosierung zwischen 12 und 20 mg pro Tag. Während der Strahlentherapie ist eine neurologische Überwachung angezeigt. Sollte eine akute Verschlechterung der Beweglichkeit eintreten, ist die Vorstellung beim Chirurgen oder Orthopäden notwendig.

33.5.2 Halbkörperbestrahlung

Bei disseminierten Knochenmetastasen, die sich nicht für eine lokal begrenzte Strahlentherapie eignen, kann die einzeitig applizierte hochdosierte Halbkörperbestrahlung der oberen oder unteren Körperhälfte bzw. des mittleren Körperanteiles indiziert sein.

Bei ausgeprägter Skelettmetastasierung führt eine Bestrahlung mit Dosen von 6–9 Gy zu einer deutlichen Schmerzreduktion (Skolyszewski 2001). Infolge ihrer Nebenwirkungen im Sinne eines akuten Strahlensyndroms ist diese Methode jedoch nicht ohne Risiko. Durch suffiziente medikamentöse Analgesie und Kombination verschiedener Therapieansätze (Strahlentherapie, Hormontherapie, Bisphosphonate, Chemotherapie) ist die Bestrahlung mehrerer kleinerer Zielvolumina sicher eine sinnvolle Alternative.

33.5.3 Re-Bestrahlung

Das Hauptziel der Re-Bestrahlung von ossären Metastasen ist wie in der Primärsituation

- die Schmerzreduktion,
- die lokale Tumorkontrolle und
- die Verhinderung von Komplikationen wie pathologische Frakturen oder Nervkompression.

Meist wurden Einzeitdosen von 4–8 Gy oder fraktionierte Schemata von 15–30 Gy bei Einzeldosen von 1,8–2 Gy

appliziert. Eine erneute Bestrahlung führt in einem ähnlichen Prozentsatz wie die primäre Bestrahlung zu einer Schmerzreduktion (80–90 %).

Die Ergebnisse von fraktionierterer oder Einzeit-Re-Bestrahlung zeigen hier keinen wesentlichen Unterschied. Die Hauptindikationen für die Wahl des Bestrahlungsschemas waren

- Vorbelastung,
- Risikoorgane,
- Bestrahlungsvolumen und
- Prognose des Patienten (Jeremic 1999).

Hauptlimitierung für eine erneute Bestrahlung im Bereich der Wirbelsäule ist die Rückenmarkstoleranz. Konventionelle Techniken sind hier häufig nicht mehr möglich.

Da operative Maßnahmen zur Vermeidung einer pathologischen Fraktur mit nachfolgender Querschnittssymptomatik bei der oft hochpalliativen Situation meist nicht mehr indiziert oder möglich sind, stellt diese Situation ein ernsthaftes Problem für den Strahlentherapeuten dar. Die Arbeit von (Milker-Zabel 2003) konnte zeigen, dass mittels stereotaktischer fraktionierter Präzisionsstrahlentherapie oder IMRT auch in dieser Situation eine erfolgreiche Re-Bestrahlung der Wirbelsäule möglich ist. Im einjährigen Follow-up wird eine lokale Kontrollrate von 95 % berichtet.

33.6 Radionuklidtherapie

Die nuklearmedizinische Therapie wird hauptsächlich bei stark ausgedehnter Knochenmetastasierung angewandt. Dazu werden knochenaffine, β-strahlende Verbindungen intravenös injiziert. Der strahlentherapeutische Effekt wird durch die Anreicherung in überwiegend osteoblastischen Metastasen erreicht. Der therapeutische Erfolg wird durch osteolytische Prozesse nachteilig beeinflusst.

Die Einsatz der Radionuklidtherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen sollte folgende Kriterien erfüllen:

- starke Skelettschmerzen mit schmerzhafter Immobilisierung,
- disseminierte Skelettmetastasierung,
- Speicherung der Metastasen im Skelettszintigramm (z. B. ^{99m}Tc-MDP) und
- gemeinsame Zuordnung von Speicherherden und Schmerz.

33.6.1 Strontium-89

Zu Beginn der 40er-Jahre wurde zum ersten Mal Strontium-89 (^{89}Sr) für die Behandlung vom Knochenmetastasen bei Prostatakarzinompatienten verwendet.

Der reine β-Strahler (physikalische Halbwertszeit 50,5 Tage) liegt als Dikation vor und verhält sich chemisch ähnlich wie Ca^{2+}. Im mikrokristallinen Hydroxylapatit des Knochengewebes wird Ca^{2+} gegen $^{89}Sr^{2+}$ ausgetauscht. Klinische Studien belegen die Schmerzreduktion bei 64–75 % der Patienten mit disseminiert ossär metastasiertem Prostatakarzinom. Der Zeitpunkt der Schmerzreduktion nach Injektion wird mit 10–16 Tagen angegeben und die Dauer der Schmerzreduktion beträgt im Mittel 6 Monate (Bereich 6–12 Monate; Pons 1997). Das Ergebnis war vom Ausdehnungsgrad der Metastasen abhängig. So wurden bessere Ergebnisse mit kleineren Metastasenzahlen beobachtet als bei hochgradigem Befall. Toxische Nebenwirkung finden sich im Bereich des Blutbildes. Durch die Nähe des gespeicherten β-Strahlers zum Knochenmark wird eine Myelosuppression beobachtet mit Reduktion von Thrombozyten und Leukozyten. Typischerweise fällt 4–6 Wochen nach der ^{89}Sr-Therapie die Thrombozytenzahl auf 50–75 % des Ausgangswertes ab. Die teilweise Erholung des Blutbildes erfolgt innerhalb von weiteren 3–6 Wochen, wenn es sich um einen Patienten mit normaler Knochenmarksreserve handelt (Eisenhut 2001).

Cave

Zu beachten ist, dass die toxischen Effekte kumulativ sind und einer engmaschigen hämatologischen Kontrolle bedürfen.

33.7 Weitere Therapien

Jeder Patient mit Knochenmetastasen verdient »supportive care« mit spezieller Aufmerksamkeit auf zusätzliche Therapiemöglichkeiten:

- geeignete externe Unterstützung wie z. B. ein Stützkorsett und Gehhilfen,
- adäquate Schmerzmedikation und
- antiosteolytische Agentien wie z. B. Bisphosphonate, um die exzessive Aktivität der Osteoklasten zu bekämpfen.

33.7.1 Medikamentöse Therapie

Schmerzmedikation.

Auf eine suffiziente Schmerztherapie ist unbedingt zu achten. Bei ausgeprägten Schmerzen hat sich zur Schmerzlinderung die Kombination eines peripheren (z. B. Ibuprofen) und eines zentralen Schmerzmittels (z. B. Morphin) bewährt. Die Schmerztherapie sollte gemäß des WHO-Stufenschemas durchgeführt werden.

Hyperkalzämie.

Bei ausgedehnten Knochenmetastasen, die zu einer Hyperkalzämie geführt haben, ist die Behandlung mit Bisphosphonaten indiziert.

Bisphosphonate.

Es ist gegenwärtig noch unklar, ob Bisphosphonate zusätzlich zur Strahlentherapie hinsichtlich der Stabilisierung einen Gewinn bringen. Sie können jedoch die Häufigkeit von ossären Komplikationen bei ossär metastasierten Tumoren reduzieren. Da es sich bei der Strahlentherapie um eine lokale Behandlung handelt, sollte, falls noch nicht erfolgt, in den meisten Fällen auch eine Therapie mit Bisphosphonaten eingeleitet werden. Dadurch kann die weitere Ausbreitung der Knochenmetastasierung wahrscheinlich gehemmt werden (Hortobagyi 1996; Krempien 2003). Da alle Knochenmetastasen (osteolytische und osteoblastische) zumindest anfangs über osteoklastischen Knochenabbau entstehen, ist eine Behandlung mit Substanzen sinnvoll, die diesen osteoklastischen Knochenabbau hemmen (z. B. Zoledronat; Ibandronsäure). Seit 2011 ist zur Hemmung des Knochenabbaus auch der Einsatz eines monoklonalen Antikörpers (Denosumab) möglich.

Hormontherapie.

Eine systemische Hormontherapie bei Mammakarzinom oder Prostatakarzinom sollte, falls indiziert, eingeleitet, fortgeführt oder entsprechend den Richtlinien umgestellt werden.

Chemotherapie.

Bei einer Kombination mit Chemotherapie ist eine besonders engmaschige Überwachung des Patienten durchzuführen, da sich die toxischen Effekte bei der Kombination mit Strahlentherapie insbesondere in Bezug auf hämatologische und dermatologische Reaktionen deutlich verstärken können. Es ist eher ein sequenzieller Einsatz beider Therapiemodalitäten zu empfehlen.

33.7.2 Operative Therapie

Die Kriterien einer drohenden Fraktur und Indikation zur prophylaktischen internen Fixation für gewichttragende lange Knochen sind Folgende:

- Läsionen, die 50 % oder mehr der Diaphyse betreffen,
- Läsionen, die 50 % oder mehr der Kortikalis betreffen,
- Läsionen größer als 2,5 cm im Femurhals oder in der intertrochantären Region,
- lytisch durchsetzende Läsionen in anderen stark beanspruchten Regionen,
- Beteiligung des Trochanter minor oder der subtrochantären oder suprakondylären Region oder
- inadäquater Schmerzrückgang trotz adäquater perkutaner Strahlentherapie (Sim 1992).

Die prophylaktische interne Fixation ist von großem Vorteil für Patienten, die diese Kriterien erfüllen und eine Lebenserwartung von mindestens 6 Wochen haben.

Cave
Bei akuter Frakturgefahr ist die Konsultation des Chirurgen bzw. des Orthopäden erforderlich.

Die Operationsindikation ist in Abhängigkeit von der Prognose restriktiv zu stellen. Das Frakturrisiko wird oft überschätzt. Bei eingetretener pathologischer Fraktur besteht die Indikation zu operativ-stabilisierenden Maßnahmen mit postoperativer Strahlenbehandlung. In diesem Fall sollte das Zielvolumen das eingebrachte Stabilisierungsmaterial wegen der Gefahr einer intraoperativen lokalen Tumorzellverschleppung mit einbeziehen.

33.8 Effekte der Strahlentherapie

Zu den Effekten der Strahlentherapie von Knochenmetastasen zählen:

- Schmerzlinderung und -beseitigung,
- Wiederherstellung der knöchernen Integrität und Beseitigung der Frakturgefahr und
- Beseitigung der metastatischen Myelokompression bzw. des spinalen Kompressionssyndroms.

33.8.1 Fraktionierungsschemata

Insgesamt spricht die Datenlage dafür, dass die analgetische Wirkung der Strahlentherapie bei annähernd dosisäquivalenter Gesamtdosis weitgehend unabhängig vom Fraktionierungsschema zu sein scheint (20×2 Gy, 10×3 Gy, 4×5 Gy, 1×8 Gy; Wu 2003). Höhere Einzeldosen führen zu einem schnelleren Einsetzen der analgetischen Wirkung (Tong 1982), da in kürzerer Zeit eine höhere Gesamtdosis appliziert wird.

Höhere Fraktionierungsschemata führen jedoch zu einer länger anhaltenden Palliation. Sowohl die Dauer der analgetischen Wirkung als auch die Häufigkeit und der zeitliche Abstand zu einer erneuten Bestrahlung sind bei höheren Fraktionierungen besser (Blitzer 1995). Auch das Ausmaß der Remineralisation wird von höheren Fraktionierungen positiv beeinflusst. Insgesamt bestimmen folgende Faktoren die Wahl des Fraktionierungsschemas:

- Prognose des Patienten,
- Vorliegen singulärer Metastasen vs. multipler Metastasen,
- Allgemeinzustand (Karnofsky-Index),
- Histologie des Primärtumors,
- Weichteilanteil,
- Myelonkompression,

- Bestrahlungsvolumen und
- Risikoorgane.

33.8.2 Effekt in Zahlen

Nach Strahlentherapie von symptomatischen Skelettmetastasen kommt es in 50 % zu einer kompletten und in weiteren 30–40 % zu einer weitgehenden Schmerzremission. Die analgetische Wirkung zeigt sich bereits während oder 1–2 Wochen nach Bestrahlungsende. Bei 40–50 % der Patienten tritt eine röntgenologisch objektivierbare, lang anhaltende Remineralisierung ein, wodurch eine frakturbedingte Immobilisierung der Patienten verhindert oder beseitigt werden kann. Die Rekalzifikation wird röntgenologisch frühestens nach 4–6 Wochen nachweisbar.

33.8.3 Schmerzlinderung und -beseitigung

Bei der Pathogenese des Schmerzes durch ossäre Metastasen werden verschiedene Komponenten diskutiert (Nielsen 1991):

- Dehnungsreize an den Nozizeptoren des in Nachbarschaft von Knochenmetastasen liegenden Periosts,
- direkte Invasion des Tumorgewebes in die Nervenfasern und
- Produktion von Schmerzmediatoren durch Tumorzellen wie Prostaglandine, Bradykinine und Histamine, die Nervenenden stimulieren.

Durch die Bestrahlung ossärer Infiltrate sind mehrere schmerzlindernde Mechanismen denkbar (Kuttig 1983):

- Tumorverkleinerung: Durch das Abtöten von Tumorzellen wird der Tumor verkleinert. Die Abnahme der raumfordernden Wirkung kann zu einer mechanischen Druckentlastung am Periost führen, ebenso wie zu einer Dekompression der Nervenwurzeln.
- Reduktion der Mediatorausschüttung: Durch den zytotoxischen Effekt auf Zellen, die Schmerzmediatoren produzieren, wird die Ausschüttung der Mediatoren reduziert und der Schmerzreiz verringert.
- Elektrolytverschiebungen: Das Milieu um die Nozizeptoren verändert sich durch die Bestrahlung. Es kommt zu Elektrolytverschiebungen, die schmerzauslösende Gewebsazidose bildet sich zurück.

33.9 Nebenwirkungen

Als akute Nebenwirkung steht die Knochenmarkdepression im Vordergrund. Während der Therapie ist deshalb eine engmaschige Blutbildkontrolle erforderlich.

Ausgeprägte Veränderungen des Blutbildes werden insbesondere bei der Bestrahlung großer Anteile des Skeletts oder bei vorausgegangener Chemotherapie gesehen (Schnabel 1998). (Cole 1989) fand in seiner Studie, dass Erbrechen bei höherer Einzeldosis und großen Bestrahlungsfeldern häufiger auftrat, dies jedoch kürzer anhielt, und dass die Gesamtmorbidität zwischen 1×8 Gy und 6×4 Gy identisch war. Bei Allgemein- oder Hautreaktionen erfolgt eine symptomatische Therapie. Die in den USA und den ehemaligen Ostblockländern zur reinen Schmerzbekämpfung bei multiplen Knochenmetastasen häufig propagierte Halbkörperbestrahlung hat sich in Europa aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate nicht durchsetzen können.

33.10 Spätfolgen

Spätfolgen sind aufgrund der palliativen Therapie bzw. der geringen Lebenserwartung von untergeordneter Bedeutung.

Die metastatisch befallenen Knochen dürfen nach einer Studie von (Tong 1982) nicht mit mehr als 40,5 Gy in 15 Fraktionen über einen Zeitraum von 19 Tagen bestrahlt werden, da sonst die Osteoblastentätigkeit nicht erhalten werden kann. Ähnliches gilt für Einzeitdosen über 17 Gy. (Arnold 1991) konnte in experimentellen Untersuchungen zeigen, dass höhere Einzeitdosen zu einer verzögerten und verminderten Remineralisierung führen. Die häufig gewählte Dosis von 20×2 Gy ist hingegen unproblematisch. Die einmalige Bestrahlung mit 8 Gy zeigt ebenfalls keine gravierenden Nebenwirkungen. Bei einer Dosissteigerung auf einmalig 10 Gy wird vom Auftreten einer Paraparese berichtet (Madsen 1983).

Literatur

Adamietz A, Schneider O, Müller RP (2002) Results of a nationwide survey on radiotherapy of bone metastases in Germany. Strahlenther Onkol 10:531–536

Arnold M, Kummermehr J, Trott KR (1991) Radiation-induced impairment of osseous healing: quantitative studies using a standard drilling defect in rat femur. Radiat Research 143:77–84

Blitzer PH (1985) Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. Cancer 55:1468–1472

Cole DJA (1989) A randomized trail of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. Clin Oncol 1:59–62

Eble MJ, Eckert W, Wannenmacher M (1995) Value of local radiotherapy in treatment of osseous metastases, pathological fractures and spinal cord compression. Radiologe 35(1):47–54

Eisenhut M (2001) Nuklearmedizinische Verfahren. In: Beck H, Martin E, Motsch J, Schulte am Esch J (Hrsg) AINS Schmerztherapie. Thieme, Stuttgart New York, S 548–550

Galasko CS (1981) The anatomy and pathways of skeletal metastases. In: Weiss L, Gilbert HA (eds) Bone metastases. GK Hall, Boston

Grynpas M (1993) Age and disease-related changes in the mineral of bone. Calcif Tissue Int 53 (Suppl 1):S57–64
Harrington KD (1981) The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignanz disease. J Bone Joint Surg A 53:653
Hortobagyi GN, Theriaut RL et al. (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 335:1785–1791
Hoskin PJ, Price P, Easton D et al. (1992) Prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. Radiother Oncol 23:74–78
Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I (1999) Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastasis following single fraction radiotherapy. Radiother Oncol 1999 52(2):123–127
Krempien B (1995) Zur Pathogenese von Knochenmetastasen und Tumorosteopathien. Radiologe 35:1–7
Krempien R, Huber P et al. (2003) Combination of early bisphosphonate administration and irradiation leads to improve remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model. Cancer 98(6)
Kuttig H (1983) Die Strahlentherapie von Knochenmetastasen. Röntgenblätter 36:209–215
Leddy ET (1930) Roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and bones of the pelvis from carcinoma of the breast. Am J Roentgenol Rad Ther 24:657–672
Lovey G, Koch K, Gademann G (2001) Metastatische epidurale Spinalkompression: Prognostische Faktoren und Ergebnisse der Strahlentherapie. Strahlenther Onkol 177:676–679
Madsen EL (1983) Painful bone metastases: efficacy of radiotherapy assassed by the patients: a randomized trail comparing 4 Gy*6 versus 10 Gy*2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1775–1779
Milker-Zabel S, Zabel A et al. (2003) Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(1):162–167
Mundy GR, Boyce B et al. (1995) The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. Bone 17 (Suppl 2):71–75
Nielsen OS, Alastair JM, Tannock IF (1991) Bone metastases: pathophysiology and management policy. J Clin Oncol 9:509–524
Pons F, Herranz R, Garcia A et al. (1997) Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. Eur J Nucl Med 24:1210–1214
Price p, Hoskin PJ, Easton D et al. (1986) Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 6:247–255
Rieden K (1988) Knochenmetastasen. Radiologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Schnabel K (1998) Strahlentherapie von Knochenmetastasen. Metastatische Myelokompression. In: Kommission »Qualitätssicherung in der Radioonkologie« (Hrsg) Leitlinien der Radioonkologie. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, AWMF
Sim FH, Frassica FJ, Frassica DA (1992) Metastatic bone disease: current concepts of clinicopathophysiology and modern surgical treatment. Ann Acad Med Singapore 21:274–279
Skolyszewski J, Sas-Korczynska B et al. (2001) The Efficiency and Tolerance of Half-Body Irradiation (HBI) in Patients with Multiple Metastases. Strahlenther Onkol 177:482–486
Tong D, Gillick L, Hendrickson FR (1982) The palliation of symptomatic osseous metastases. The final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 50:893–899
Wu JS, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group (2003) Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(3):594–605

Kindliche Tumoren

S. Milker-Zabel

34.1 Allgemeines – 925
34.1.1 Inzidenz – 925
34.1.2 Histologie – 925
34.1.3 Therapie – 925
34.1.4 Sekundärmalignome – 925

34.2 Kindliche Leukämien – 925
34.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie – 926
34.2.2 Akute myeloische Leukämie – 927

34.3 Non-Hodgkin-Lymphome – 927
34.3.1 Therapieoptionen – 927

34.4 Morbus Hodgkin – 927
34.4.1 Staging – 927
34.4.2 Therapieoptionen – 928
34.4.3 Prognose – 928

34.5 Kindliche ZNS-Tumoren – 928
34.5.1 Medulloblastome – 928
34.5.2 Ependymome – 930
34.5.3 Gliome – 930
34.5.4 Kraniopharyngeome – 932

34.6 Keimzelltumoren – 932
34.6.1 Staging – 932
34.6.2 Therapieoptionen – 933
34.6.3 Germinome – 933
34.6.4 Nichtgerminome – 933
34.6.5 Prognose – 933

34.7 Neuroblastom – 933
34.7.1 Staging – 933
34.7.2 Therapieoptionen – 933

34.8 Nephroblastom – 934
34.8.1 Staging – 934
34.8.2 Therapieoptionen – 935

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie*,
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_34, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

34.9 Weichteilsarkome – 935
34.9.1 Staging – 935
34.9.2 Therapieoptionen – 935

34.10 Knochentumoren – 936
34.10.1 Osteosarkome – 936
34.10.2 Ewing-Sarkome – 938

34.11 Retinoblastom – 939
34.11.1 Staging – 939
34.11.2 Therapieoptionen – 939

Literatur – 940

Überblick

Tumorerkrankungen sind bei Kindern nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 52 % bei akuter myeloischer Leukämie am geringsten und mit 99 % für Retinoblastome am höchsten.

Wichtig für die Behandlung kindlicher Tumoren ist es, einerseits Wachstum und Entwicklung der Kinder und andererseits das Auftreten von Rezidiven und besonders von Sekundärmalignomen zu beachten.

Im Folgenden sollen die unterschiedlichen kindlichen Tumoren (kindliche Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome, M. Hodgkin, kindliche ZNS-Tumoren, Keimzelltumoren, Neuroblastom, Nephroblastom, Weichteilsarkome, Knochentumoren, Retinoblastom) und ihre Therapieoptionen und Prognosen behandelt werden.

34.1 Allgemeines

34.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz von kindlichen Tumoren im Alter bis 15 Jahren liegt bei etwa 13–14 je 100.000.

Etwa jedes fünfhundertste neugeborene Kind erkrankt innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre an einer bösartigen Krebserkrankung. In den ersten 5 Lebensjahren ist die Erkrankungsrate etwa doppelt so hoch wie im späteren Kindesalter. Jungen erkranken häufiger als Mädchen: Das Verhältnis erkrankter Jungen zu erkrankten Mädchen beträgt 1,2:1. Die kindlichen Tumoren stellen insgesamt die zweithäufigste Todesursache nach Unfällen dar (Tab. 34.1). Etwa die Hälfte der Tumorerkrankungen im Kindesalter machen Leukämien (etwa 34 %) und Lymphome (etwa 11 %) aus (Tab. 34.2).

34.1.2 Histologie

Die Histologie der meisten soliden malignen Tumoren im Kindesalter ähnelt den embryonalen Geweben der entsprechenden Organe. Man geht davon aus, dass ihr Ursprung in den unreifen Zellen der entsprechenden Gewebe liegt.

34.1.3 Therapie

Die Behandlung von pädiatrisch-onkologischen Patienten erfolgt in Deutschland weitgehend zentralisiert, das heißt in großen Zentren. Sie erfolgt fast ausschließlich in den Therapiestudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Die Behandlung von Tumorerkrankungen im Kindesalter außerhalb von GPOH-Therapiestudien sollten gut begründete Ausnahmefälle sein. Da bei pädiatrischen Patienten die Therapie in der Wachstums- und Entwicklungsphase stattfindet, ergibt sich hieraus die besondere Empfindlichkeit gegenüber chemo- und strahlentherapeutischer Intervention. Aus diesem Grunde wurde für Kleinkinder und Säuglinge eine altersadaptierte Empfehlung zur Durchführung einer Strahlentherapie herausgegeben.

34.1.4 Sekundärmalignome

Die enge interdisziplinäre Kooperation der onkologischen Fachrichtungen stellt gerade im Kindesalter eine unbedingte Notwendigkeit dar, zumal das Auftreten einer Zweitneoplasie mit etwa 3 % in 20 Jahren, eine sichere Heilung der Erstneoplasie vorausgesetzt, zu erwarten ist (Neglia 2001). Beachtung sollte in diesem Zusammenhang dem Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms als Zweitmalignom nach erfolgreicher Therapie des M. Hodgkin geschenkt werden.

In der Literatur werden kumulative Risiken von 7,6 % nach 20 Jahren und 21,9 % nach 25 Jahren für die Entstehung von Sekundärmalignomen nach erfolgreicher Therapie des M. Hodgkin beschrieben. In einer Analyse von Bhatia et al. (2003) wurde ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko über die gesamten Nachbeobachtungszeit beschrieben. Der mediane Zeitraum bis zur Entstehung eines Mammakarzinoms, insbesondere im Randbereich oder innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes, betrug etwa 18 Jahre. Die mediane applizierte Gesamtdosis bei der vorausgegangenen Mantelfeldbestrahlung betrug 35 Gy. Die kumulative Inzidenz für die Entstehung eines Mammakarzinoms wurde mit 13,9 % im Alter von 40 Jahren angegeben und mit etwa 20 % im Alter von 45 Jahren.

Mit Ausnahme der malignen Knochentumore weisen Sekundärmalignome insbesondere Leukämien und Lymphome, die im Kindesalter potentiell kurabel sind, eine deutlich schlechtere Prognose auf und sind mit einer deutlich höheren Mortalität verbunden. Es konnten auch ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit des Zeitraumes (größer/ kleiner 5 Jahre) in dem es zu einem Sekundärmalignom nach erfolgter Primärtherapie kam, aufgezeigt werden. So zeigt sich ein signifikant schlechteres 5- und 10-Jahres-Überleben von 26 % bzw. 86 % im Vergleich zu 36 % bzw. 100 % bei der Entwicklung eines Sekundärmalignoms innerhalb von 5 Jahren nach Primärtherapie (Vasudevan 2010).

34.2 Kindliche Leukämien

Kindliche Leukämien werden gemäß der Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-Protokolle behandelt.

Tab. 34.1 Übersicht über das 5-Jahres-Überleben bei kindlichen Tumoren. Über alle Tumorerkrankungen liegt das 5-Jahres-Überleben bei etwa 83 %, das 10-Jahres-Überleben bei etwa 81 %. (Robert Koch Institut, Berlin 2008)

Tumorentität	5-Jahres-Überleben (%)
Lymphome	91
Kindlicher M. Hodgkin	98
NHL	89
Wilms-Tumor bzw. Nephroblastom	93
Retinoblastom	98
Neuroblastome und Ganglioneuroblastome	79
Weichteilsarkom (M0)	75
Leukämien	84
ALL	90
AML	66
Osteosarkom	76
Ewing-Sarkom	72
ZNS-Tumoren	69
Ependymom	66
Astrozytom	79

Tab. 34.2 Inzidenz maligner Erkrankungen im Kindesalter. (Robert Koch Institut, Berlin 2008)

Diagnose	Altersstandardisierte Inzidenz[a]	Kumulative Inzidenz[b]
Leukämien	4,1	72,7
Lymphome	1,6	24,7
M. Hodgkin	0,7	10,0
Non-Hodgkin-Lymphom	0,8	12,5
Wilms-Tumor	0,9	12,8
Neuroblastom	1,3	19,8
Weichteilsarkom	1,0	14,4
Rhabdomyosarkome	0,6	8,3
Knochentumoren	0,6	8,8
Osteosarkom	0,3	4,5
Ewing-Sarkom	0,3	4,1
ZNS-Tumoren	2,9	43,4
Medulloblastom	0,5	8,0
Astrozytom	1,3	19,5
Keimzelltumoren	0,5	7,2

[a] Häufigkeit pro 100 000 Kinder unter 15 Jahren pro Jahr.
[b] Risiko eines Kindes, vor Vollendung des 15. Lebensjahres zu erkranken, pro 100 000.

34.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie

Die durchschnittliche Inzidenz für eine Leukämie liegt bei etwa 3,9 je 100.000 Kinder und zeigte in den letzten Jahren einen minimalen Anstieg. Eine mögliche Erklärung hierfür mag die veränderte Abgrenzung zwischen akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) sein. Etwa 80 % der Leukämien stellt die akute lymphoblastische Leukämie dar.

Therapieoptionen

Gemäß des ALL-BFM-2000-Studienprotokolls erfolgt bei Standardrisiko (SR) sowie mittlerem Risiko (MR) eine Chemotherapie gemäß Protokoll. Die Intensität der Chemotherapie hängt von der Risikostratifizierung ab. Die Durchführung einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung führt hierbei zu einer deutlichen Reduktion der ZNS-Rezidive und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (Dahl 1978). Eine prophylaktische Ganzhirnradiatio erfolgt lediglich bei Vorliegen einer T-ALL bei SR und MR. Bei hohem Risiko (HR) wird die prophylaktische Ganzhirnradiatio bei allen ALL-Formen durchgeführt, nach der Sequenz Chemotherapie – Knochenmarktransplantation – Chemotherapie. Bei allen anderen ALL-Patienten wird die ZNS-Prophylaxe mittels intrathekaler und intravenöser Methotrexatbehandlung durchgeführt.

Strahlentherapie

Bei der prophylaktischen Ganzhirnradiatio wird eine Gesamtdosis (GD) von 12 Gy in 1,5- bis 1,7-Gy-Einzeldosen appliziert.

Bei der manifesten ZNS-Leukämie erfolgt die Ganzhirnbestrahlung mit einer GD von 18 Gy.

Die Schädelbestrahlung bei der ALL erfolgt über 2 seitlich opponierende Gegenfelder einschließlich des Retroorbitalraumes, der hinteren Bulbusabschnitte zum Einschluss der meningealen Umschlagsfalte, bis HWK 2.

Cave
Bei der Ausblockung des Gesichtsschädels muss besonders darauf geachtet werden, dass die Lamina cribrosa nicht ausgeblockt und der Temporalpol vollständig erfasst wird.

Im Falle der Lamina cribrosa kommt es anderenfalls häufig zu Rezidiven.

Aufgrund der zu erwartenden erhöhten Toxizität sollte die Ganzhirnbestrahlung erst nach der Chemotherapie erfolgen. Bei Vorliegen eines mediastinalen Restbefundes und Nachweis von vitalen Leukämieinfiltraten sollte man eine mediastinale Bestrahlung durchführen.

34.2.2 Akute myeloische Leukämie

Etwa 16 % der Leukämien sind akute myeloische Leukämien (AML) . Die Therapie erfolgt gemäß dem AML-BFM-98-Studienprotokoll. Zunächst wird eine Randomisierung zwischen prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung und Ara-C-Neuroprophylaxe durchgeführt. Wenn ein Patient in den Bestrahlungsarm RT-Arm randomisiert wurde, erfolgt eine nochmalige Randomisierung zwischen einer GD von 12 Gy bzw. 18 Gy.

Cave
Wichtig bei der Bestrahlung des Ganzhirns bis C2 ist es, auf den Einschluss der gesamten Wirbelkörper zu achten, da es sonst zu Wachstumsverzögerungen kommen kann.

34.3 Non-Hodgkin-Lymphome

Im Kindesalter stellen die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eine akute Krankheit mit hoher Malignität dar. Es werden bei den kindlichen NHL 3 histologische Gruppen unterschieden:

- lymphoblastische Lymphome,
- Lymphome vom Burkitt-Typ und
- großzellig-anaplastische Lymphome.

All diesen Gruppen ist gemeinsam, dass sie eine hohe Wachstumstendenz besitzen und damit bereits bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium vorliegen.

34.3.1 Therapieoptionen

Die Therapie der Wahl bei kindlichen NHL ist die Chemotherapie. Lymphoblastische Lymphome werden nach ähnlichen Therapieprotokollen wie die akute lymphoblastische Leukämie behandelt. Lymphome vom Burkitt-Typ und auch die großzellig-anaplastischen Lymphome werden erfolgreich mit auf Methotrexat und Cyclophosphamid basierenden Polychemotherapien behandelt (Reiter 1994).

Tab. 34.3 Ann-Arbor-Klassifikation des M. Hodgkin

Stadium	Ausbreitung
I	Befall einer Lymphknotenregion oder eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (I_E)
II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gebiete und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II_E)
III	Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells, der von Milzbefall (III_S), extralymphatischem Organbefall (III_E) oder beidem (III_{ES}) begleitet sein kann
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Gebieten mit oder ohne Lymphknotenbefall

Strahlentherapie

Die Durchführung einer Strahlentherapie in der Primärsituation bringt keinen zusätzlichen Benefit für die Patienten. Lediglich bei manifestem ZNS-Befall ist eine Strahlentherapie des Hirnschädels indiziert. Die Strahlentherapie wird nach der gleichen Technik wie bei der ALL durchgeführt.

Des Weiteren wird die Strahlentherapie in akuten Situationen eingesetzt, wie es bei Vorliegen von mediastinalen Lymphomen der Fall sein kann, wenn diese die Trachea komprimieren oder die Gefäße ummauern und eine obere Einflussstauung droht.

34.4 Morbus Hodgkin

Der M. Hodgkin macht etwa 5 % aller malignen Tumoren im Kindesalter aus. In Deutschland erkranken jährlich etwa 100 Kinder an einem M. Hodgkin. Das mediane Alter liegt bei 14 Jahren. Eine Erkrankung vor dem 3. Lebensjahr ist extrem selten.

34.4.1 Staging

Die Stadieneinteilung des M. Hodgkin erfolgt wie im Erwachsenenalter gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation (Tab. 34.3). Die meisten Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung ein Stadium II auf. Bei Diagnosestellung haben 80 % der Patienten positive zervikale oder supraklavikuläre Lymphome.

34.4.2 Therapieoptionen

Der M. Hodgkin stellt eine chemo- und strahlentherapiesensible Erkrankung dar. Gemäß der aktuellen GPOH-Therapiestudie werden die Patienten stadienabhängig in 3 Therapiegruppen behandelt:

- Patienten im Stadium IA bzw. B und IIA ohne E-Stadien, also mit lokalisierter Erkrankung, erhalten 2 Chemotherapiezyklen,
- Patienten im Stadium IIB, IIIA sowie IE und IIAE, also in einem intermediären Stadium, erhalten 4 Chemotherapiezyklen und
- Patienten im Stadium IIIB, IV sowie IIBE und IIIE, also im fortgeschrittenen Stadium, erhalten 6 Chemotherapiezyklen.

Seit der HD-90-Studie erhalten Jungen und Mädchen eine unterschiedliche Chemotherapie. Aufgrund der erhöhten Gonadentoxizität von Procarbazin bei Jungen wurde die Substanz durch VP-16 in den OPPA-Zyklen ersetzt.

Strahlentherapie

Aufgrund der hohen Heilungsraten, aber auch radiogenen Nebenwirkungen wurde eine schrittweise Reduktion der Strahlendosen in verschiedenen internationalen Studien vorgenommen. Die Therapie erfolgt auf Basis einer Kombinationschemotherapie und einer niedrigdosierten Strahlentherapie. In der abgeschlossenen HD-95-Studie wurde erstmals bei einer kompletten Remission nach Chemotherapie auf die nachfolgende Strahlentherapie verzichtet.

Cave

Es zeigte sich hierbei jedoch eine signifikant erhöhte Rezidivrate in den Stadien IA, IB und IIA, sodass in höheren Stadien und bei extranodalem Befall nicht auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann.

Es werden lediglich die initial befallenen Lymphknotenregionen bestrahlt im Sinne eines »involved field«. Die applizierten Gesamtdosen betragen in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und vom Ansprechen auf die Chemotherapie 20–35 Gy in 1,5- bis 2-Gy-Einzeldosen.

34.4.3 Prognose

Das ereignisfreie Überleben liegt bei Patienten mit einem M. Hodgkin bei etwa 85–90 %, das Gesamtüberleben bei etwa 99 % (Donaldson 2002). Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv liegt bei etwa 10 %. Nur Patienten mit Rezidiv erhalten letztlich eine aggressive Therapie.

Cave

Ein erhebliches Problem in der Behandlung kindlicher Lymphome stellt das Auftreten von Zweitmalignomen dar.

Das Risiko beträgt etwa 15 % nach 15 Jahren (Wolden 1998). Das Risiko für die Entstehung solider Tumoren steigt jedoch auch nach 15 Jahren noch weiter an. Die Anwendung von Alkylanzien ist hingegen mit einem erhöhten Leukämierisiko assoziiert.

34.5 Kindliche ZNS-Tumoren

ZNS-Tumoren stellen mit einer Gesamtinzidenz von 2 pro 100.000 nach den Leukämien die zweithäufigsten Tumorerkrankungen im Kindesalter dar. Sie machen etwa 20 % der malignen Erkrankungen im Kindesalter aus. Häufig entstehen ZNS-Tumoren in der hinteren Schädelgrube (zerebelläre Astrozytome, Medulloblastome, Ependymome und Hirnstammgliome). Es gibt jedoch auch Tumoren, die supratentoriell auftreten (Astrozytom, Oligodendrogliom, Kraniopharyngeom, Pinealistumor und Meningeom). Häufig schließt sich nach einer Tumorresektion eine adjuvante Strahlentherapie mit dem Ziel der Verbesserung der lokalen Kontrolle an.

Cave

Augenmerk muss bei einer Tumorresektion auf die Strahlensensibilität des noch im Wachstum befindlichen kindlichen Gehirns gerichtet werden.

Innerhalb der ersten 3 Lebensjahre entwickelt sich das Gehirn sehr stark, nach dem 6. Lebensjahr ist die Hirnreifung weitgehend abgeschlossen.

Die Inzidenz radiogen bedingter Nekrosen im Bereich des ZNS wird nach 50–60 Gy mit 0,1–5 % angegeben (Marks u. Wong 1985; Martins et al. 1977). Sie variiert hierbei in Abhängigkeit von der Lokalisation und v. a. der Größe des Primärtumors. Des Weiteren kann es nach Therapie von ZNS-Tumoren und Ganzhirnradiatio zu Leukenzephalopathien und neurokognitiven Defiziten kommen. Nach 20-25 Gy treten bei Kleinkindern bereits eine Leukenzephalopathie auf, im Erwachsenenalter erst zwischen 35 Gy und 40 Gy. Diese Defizite treten alters- und dosisabhängig und insbesondere nach hochdosierter Methotrexatgabe auf (Waber et al. 1995).

34.5.1 Medulloblastome

Medulloblastome machen etwa 20 % der kindlichen ZNS-Tumoren aus und zeigen einen Altersgipfel zwischen 2

und 9 Jahren. Die Geschlechtsverteilung liegt hierbei zu Ungunsten der Jungen.

Per definitionem sind Medulloblastome primitivneuroektodermale Tumoren und befinden sich vorwiegend in der hinteren Schädelgrube. In anderen Körperregionen spricht man von einem neuroektodermalen Tumor (PNET). Medulloblastome zeichnen sich durch ein rasches infiltratives Wachstums aus und führen häufig durch ihre Invasion in den Subarachnoidalraum zu einem symptomatischen Hydrozephalus.

Cave
Bedingt durch die Lokalisation des Medulloblastoms kommt es häufig zu einer Liquoraussaat.

Einen positiven Liquorbefund mit erhöhten Spermidin- und Putrescin-Werten zeigen 10–15 % bei Diagnosestellung und etwa 25 % im weiteren Verlauf. Ungefähr 5 % der Patienten weisen im Verlauf eine systemische Metastasierung auf, v. a. der Lymphknoten und der Knochen.

Staging

Die Tumorklassifikation der Medulloblastome erfolgt gemäß dem Klassifikationssystem nach Chang (Chang 1969; Tab. 34.4).

Tab. 34.4 Stadieneinteilung der Medulloblastome. (Nach Chang et al. 1996)

Stadium	Beschreibung
T1	< 3 cm im Durchmesser
T2	≥ 3 cm im Durchmesser
T3a	> 3 cm im Durchmesser und Ausdehnung zum Aquädukt bzw. zum Luschka-Foramen
T3b	> 3 cm im Durchmesser mit Infiltration des Hirnstamms
T4	> 3 cm im Durchmesser mit Ausdehnung jenseits des Aquädukts bzw. Foramen magnum (Ausbreitung außerhalb der hinteren Schädelgrube)
M0	Kein Nachweis einer liquorgenen oder hämatogenen Aussaat
M1	Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis (positive Liquorzytologie)
M2	Intrakranielle Metastasierung außerhalb der hinteren Schädelgrube
M3	Makroskopische Tumoraussaat innerhalb des Spinalkanals
M4	Metastasen außerhalb des ZNS

Therapieoptionen

Die Behandlung von Kindern mit einem Hirntumor erfolgt in Deutschland gemäß dem HIT-2000-, HIT-2000-BIS-4- und MET-HIT-2000-BIS-4-Studienprotokoll in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. An erster Stelle steht die Operation. Durch den häufig erhöhten intrakraniellen Druck, bedingt durch einen Aufstau der inneren Liquorräume, erfolgt die Anlage eines Shunts.

Cave
Hier ist jedoch wegen des Risikos einer peritonealen Streuung Vorsicht geboten.

Tipp

Bei Kindern im Alter unter 3 Jahren wird zunehmend eine Chemotherapie eingesetzt, um die Strahlentherapie hinauszuzögern.

Die Chemotherapie wird ebenfalls bei High-risk-Patienten (T3, T4, LP+, R+) durchgeführt. Verwendete Substanzen sind Cisplatin, CCNU und Vincristin.

Strahlentherapie

Postoperativ ist eine kraniospinale Strahlentherapie des gesamten Liquorraumes obligat zusammen mit einer Boost-Bestrahlung auf die hintere Schädelgrube, da es hier am häufigsten zu Rezidiven kommt.

Im Gegensatz zur ALL muss bei Medulloblastomen der hintere Bulbusabschnitt nicht mitbestrahlt werden. Mit der kombinierten Therapie bestehend aus Operation und Bestrahlung können 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 60 % und 80 % erzielt werden. Die Standarddosis im Bereich der Neuroachse beträgt 35–36 Gy.

Tipp

Eine Reduktion der Standarddosis scheint bei Fehlen von Risikofaktoren möglich zu sein. Doch darf eine solche Dosisreduktion nur im Rahmen kontrollierter Studien (HIT-2000) erfolgen.

Auf die hintere Schädelgrube wird derzeit bei konventioneller Fraktionierung eine GD von 54–55,8 Gy inkl. Boost-Bestrahlung appliziert.

Nach Phase-II-Daten zeigte die hyperfraktionierte Strahlentherapie eine verbesserte Tumorkontrollrate (Prados 1993, 1999) und ist aktueller Gegenstand des laufenden HIT-2000-Studienprotokolls.

Supratentorielle PNET bei Kindern älter als 4 Jahre ohne Metastasen werden wie Medulloblastome behandelt.

34.5.2 Ependymome

Ependymome machen etwa 10 % der primären intrakraniellen Tumoren im Kindesalter aus und treten vorwiegend in den ersten beiden Lebensdekaden auf. Die Inzidenz liegt bei 0,2 je 100.000 Kinder jährlich. Sie gehen vom Ependym der Ventrikel, dem Aquädukt und dem Spinalkanal aus. Supratentorielle Ependymome gehören eher zu den niedriggradigen Tumoren. Hingegen findet man bei den infratentoriellen Ependymomen, die etwa zwei Drittel der Ependymome ausmachen, häufiger Grad III und Grad IV

Stadieneinteilung

Bei den Ependymomen unterscheidet man zwischen den langsam wachsenden Grad-I- und Grad-II- und den anaplastischen Grad-III-Ependymomen. Die Einteilung des M-Stadiums erfolgt gemäß dem Nachweis von Metastasen nach Chang et al. (1969; ◘ Tab. 34.4).

Therapieoptionen

Therapie der Wahl stellt die komplette Resektion des Tumors dar. Infratentorielle Ependymome mit Ausbreitung in den Kleinhirnbrückenwinkel können jedoch häufig nur unvollständig reseziert werden. Aber auch nach vollständiger operativer Entfernung eines Ependymoms muss mit einer hohen Rate an Lokalrezidiven gerechnet werden. In etwa 90 % der Fälle sind diese in der ehemaligen Tumorregion zu finden. Von daher ist eine lokale Therapie in jedem Falle notwendig.

Die Chemotherapie hat in den bisherigen Studien keinen eindeutigen Überlebensvorteil gezeigt. Ein Ansprechen auf die Chemotherapie ist hingegen belegt, insbesondere bei kleinen Kindern und in der Rezidivsituation. Aktuell werden Ependymome Grad II ausschließlich reseziert und anschließend nachbestrahlt. Eine Chemotherapie ist nicht indiziert. Chemotherapie erhalten lediglich Kinder in den ersten beiden Lebensjahren, um den Beginn der Strahlentherapie etwas hinauszuzögern.

Strahlentherapie

Die Ausbreitung von Ependymomen erfolgt entlang der Liquorwege innerhalb des ZNS. Aus diesem Grunde werden bei den infratentoriellen Ependymomen eine kraniospinale Bestrahlung sowie eine Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei den supratentoriellen Ependymomen wird eine lokale Strahlentherapie nach inkompletter Resektion durchgeführt.

In Studien hat sich eine eindeutige Dosisabhängigkeit der Therapieergebnisse bei Ependymomen gezeigt. Bei einer Gesamtdosis (GD) > 50 Gy ergaben sich signifikant bessere Überlebensraten als bei GD < 50 Gy. Bei der Bestrahlung der Neuroachse werden Dosen von etwa 36 Gy appliziert, da bei geringeren Dosen erhöhte Rezidivraten beobachtet wurden. Die tägliche Einzeldosis liegt bei 1,8–2,0 Gy.

Aktuell wird eine dreidimensionale Strahlentherapie des Primärtumors mit einem Sicherheitssaum von 2 cm empfohlen. Die applizierte GD beträgt bei der einmal täglichen Bestrahlung 55,2 Gy. Wird eine hyperfraktionierte Strahlentherapie durchgeführt, kann eine GD von 68 Gy appliziert werden. Nach subtotaler Resektion und unter optimaler Schonung der Risikostrukturen wie beispielsweise Sehnerven und Hirnstamm sollte eine kleinvolumige Dosissteigerung bis 72 Gy erreicht werden.

Beim Vorliegen einer metastatischen Erkrankung wird die Durchführung einer kraniospinalen Bestrahlung bis zu einer GD von 35–36 Gy empfohlen. Hierbei sollten spinale Herde aufgesättigt werden.

Prognose

Wesentliche prognostische Faktoren bei den Ependymomen stellen das initiale Metastasierungsstadium, die Tumorlokalisation, das Vorhandensein eines postoperativen Restbefundes sowie das Alter des Kindes dar.

Eine Analyse der HIT-88/89- und HIT-91-Therapiestudien ergab bei den Kindern, die eine kombinierte postoperative Strahlen- und Chemotherapie erhielten, ein 3-Jahres-Überleben von 75,6 % bei den über Dreijährigen. Das progressionsfreie Überleben (PSF) nach 3 Jahren betrug 59,7 %. Alle Kinder mit Metastasen verstarben innerhalb von 2 Jahren.

Nach vollständiger Resektion des Ependymoms zeigte sich ein 3-Jahres-PFS von 91,5 %. Nach inkompletter Resektion lag das 3-Jahres-PFS lediglich bei etwa 56 %.

Eine sehr gute Prognose hingegen haben die eher seltenen myxopapillären Ependymome. Sie kommen fast ausschließlich im Bereich des Conus medullaris vor.

34.5.3 Gliome

Gliome mit niedrigem Malignitätsgrad machen etwa 30–40 % der primären Hirntumoren im Kindesalter aus. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 6 und 7 Jahren. Gliome sind häufig mit einer Neurofibromatose von Recklinghausen (NF I) oder einer tuberösen Sklerose vergesellschaftet.

Staging

Als niedriggradige Gliome werden gliale Hirntumoren bezeichnet, die gemäß der WHO-Klassifikation als Grad I und II eingestuft werden. Hierzu zählen:

- pilozytische Astrozytome Grad I,
- subependymales Riesenzellastrozytom Grad I,
- pleomorphes Xanthoastrozytom Grad II,

- Gangliogliome Grad I und Grad II,
- Astrozytom Grad II,
- fibrilläres Astrozytom Grad II,
- gemistozytisches Astrozytom Grad II,
- Oligodendrogliom Grad II und
- Oligoastrozytom Grad II.

Astrozytome stellen mit etwa 50 % die größte Gruppe der ZNS-Tumoren im Kindesalter dar.

Therapieoptionen

Therapie der Wahl bei niedriggradigen Gliomen ist die vollständige Tumorresektion. Bei Tumoren in zerebralen Hemisphären ist sie in 90 % der Fälle zu erreichen. In einigen Fällen ist die Anlage eines liquorableitenden Shuntsystems erforderlich, wenn eine Liquorzirkulationsstörung nicht durch eine Tumorresektion aufgehoben werden kann. Häufig wird nachfolgend bei neurologisch asymptomatischen Patienten eine abwartende Haltung eingenommen.

Kommt es im Verlauf zu einem radiologischen Progress bzw. zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, wird eine lokale Strahlentherapie durchgeführt.

Die Effektivität einer Chemotherapie in der Behandlung niedriggradiger Gliome wird im Rahmen der SIOP-Studie geprüft. Das Ziel beim Einsatz einer Chemotherapie soll u. a. die Verzögerung des Beginns einer Strahlentherapie bis hin zur Vermeidung derselben sein, um das Risiko für neuroendokrinologische und neurokognitive Spätfolgen zu verringern. Folgende Chemotherapeutika wurden bisher in Studien untersucht:

- Carboplatin,
- Iproplatin,
- Actinomycin D,
- Cyclophosphamid,
- Ifosfamid und
- Etoposid.

Strahlentherapie

Gliome mit niedrigem Malignitätsgrad gelten als strahlensensibel. Wie bereits erwähnt, wird die Strahlentherapie bei niedriggradigen Gliomen als lokale Strahlentherapie durchgeführt. Nach dreidimensionaler Bestrahlungsplanung wird das Zielvolumen bei der Konformationsbestrahlung mit einem Sicherheitssaum von 0,5 cm (WHO-Grad I) bzw. 1–1,5 cm (WHO-Grad II) eingefasst. Die zu applizierende GD liegt bei 45–54 Gy mit einer täglichen Einzeldosis von 1,6–1,8 Gy.

Prognose

Die Prognose bei den meisten Patienten mit niedriggradigen Gliomen ist insgesamt als sehr gut anzusehen. Bei Patienten mit niedriggradigen Astrozytomen der zerebralen Hemisphären und des Zerebellums werden Langzeitüberlebensraten zwischen 78 % und 100 % beschrieben.

Hirnstammgliome

Hirnstammgliome machen etwa 10–20 % der Hirntumoren im Kindesalter aus. Sie finden sich vornehmlich im Bereich der Pons und der Medulla oblongata. Bei den typischen diffusen Ponsgliomen wird häufig von einer Operation abgesehen. Beim nichtdiffusen Typ wird eine Operation angestrebt.

Als negative Prognosefaktoren gelten

- eine erhöhte Mitoserate,
- diffuse Infiltration in das umgebende Gewebe,
- schnelle Progredienz der Symptome und
- multiple Hirnnervenausfälle.

Therapieoptionen

Aufgrund der fraglichen klinischen Relevanz einer stereotaktischen Biopsie der Ponsgliome wird hierauf beim diffusen Typ verzichtet. Der Einsatz von Chemotherapeutika in der Behandlung der Ponsgliome zeigte keinen durchgreifenden Therapieerfolg. Jedoch werden häufig zusätzliche Chemotherapien mit platinhaltigen Substanzen appliziert. Eine prospektive Untersuchung der Hirnstammgliome erfolgt innerhalb des HIT-GBM-Studienprotokolls.

Strahlentherapie

Die Therapie der Wahl stellt somit die alleinige Strahlentherapie dar. Es ergeben sich bei einer konventionellen Fraktionierung 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 0 % und 45 % (Albright 1986; Halperin 1989). Bei einer Lokalisation des Tumors im Bereich des Mittelhirns und des Thalamus ergeben sich 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 67 % und 73 %.

Das Zielvolumen umfasst den Tumor mit einem Sicherheitssaum von 2 cm entlang der Bahnen und die anatomischen Strukturen. Standard hinsichtlich der Dosierung und Fraktionierung stellt die Applikation von 54 Gy GD bei einer wöchentlichen Fraktionierung von 5-mal 1,8–2,0 Gy dar.

Optikusgliome

Optikusgliome sind echte ZNS-Tumoren, meist pilozytische oder fibrilläre Astrozytome (89 %). Eine Assoziation mit der Neurofibromatose von Recklinghausen ist bekannt. Im Rahmen der Neurofibromatose von Recklinghausen treten Optikusgliome meist vor dem 6. Lebensjahr auf. Neben ophthalmologischen Symptomen können auch endokrinologische Symptome bei einer Ausdehnung des Tumors zur Hypophyse und in den Hypothalamus auftreten.

Tab. 34.5 Keimzelltumoren und ihre Tumormarker im Liquor und im Serum

Histologie	AFP	β-HCG
Germinom	–	– bzw. (+)
Embryonalkarzinom	(+)	–
Dottersacktumor	+++	–
Chorionkarzinom	–	+++
Teratom	– bzw. (+)	– bzw. (+)
Gemischter Keimzelltumor	– bzw. (+)	– bzw. (+)
	bzw. +++	bzw. +++

Therapieoptionen

Bei fehlender Befundprogredienz ist zunächst eine »Wait-and-see-Strategie« gerechtfertigt. Die radikale Operation bei unilateralen Optikusgliomen bedeutet in der Regel Heilung.

Cave
Jedoch geht sie zwangsläufig mit einem einseitigen Visusverlust einher.

Bilaterale oder einen Sehnerven und das Chiasma betreffende Optikusgliome gelten als inoperabel.

Innerhalb des SIOP-Studienprotokolls wird der Stellenwert der Chemotherapie untersucht. Mit der Strahlentherapie erzielt man häufig über Jahre hinweg einen Wachstumsstillstand.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann primär oder adjuvant nach vorangegangener Resektion eingesetzt werden. Die zu applizierende GD beträgt bis 54 Gy bei einer wöchentlichen Fraktionierung von 5-mal 1,6–1,8 Gy.

34.5.4 Kraniopharyngeome

Kraniopharyngeome machen etwa 6–9 % der intrakraniellen Tumoren im Kindesalter aus. Histopathologisch handelt es sich bei den Kraniopharyngeomen um benigne Tumoren, die aus embryonalen Resten der Rathke-Tasche hervorgehen. Bezüglich der Histologie unterscheidet man adamantoide (90 %) und papilläre Tumoren (10 %). Die häufigsten Leitsymptome sind der Kleinwuchs aufgrund eines Wachstumshormonmangels (43 %) sowie ein Diabetes insipidus (22 %).

Therapieoptionen

Therapie der Wahl ist die vollständige Resektion oder aber bei inkompletter Resektion eine postoperative Strahlentherapie, da das Rezidivrisiko nach inkompletter Resektion ohne nachfolgende Strahlentherapie bei etwa 30 % liegt. Die vollständige Operation und die inkomplette Resektion mit nachfolgender Strahlentherapie werden als äquieffektiv bewertet. Die lokale Tumorkontrollrate liegt zwischen 70 % und 95 % nach 10 Jahren (Rajan 1993; Einhaus u. Stanford 1999; Becker 1999).

Strahlentherapie

Aufgrund der Lokalisation der Kraniopharyngeome und der damit verbundenen erhöhten operativen Risiken wird eine Kombination aus einer weniger radikalen neurochirurgischen Operation und adjuvanter Konformationsstrahlentherapie bevorzugt.

Dabei erfolgt die Strahlentherapie auf den erweiterten Lokalbefund bis zu einer GD von 50–54 Gy bei einer wöchentlichen Fraktionierung von 5-mal 1,6–1,8 Gy.

Cave
Eine Beschränkung der GD erfolgt bei Kindern jünger als 5 Jahre. Hier sollte eine GD von 45 Gy nicht überschritten werden.

Nach konventioneller Strahlentherapie liegt die Rate an Nebenwirkungen hinsichtlich Sehverschlechterungen bei bis zu 10 %. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Radionekrosen, kognitive Veränderungen und Zweitmalignome werden hingegen mit einer Inzidenz von < 2 % angegeben und somit nur selten beobachtet (Sanford 1994). Bei rein zystischen Kraniopharyngeomen kann eine Instillation von Yttrium-90-Kolloidlösungen durchgeführt und ein Stillstand des Tumorwachstums erreicht werden.

34.6 Keimzelltumoren

Keimzelltumoren im Kindesalter kommen mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 3,7 % vor. Die Inzidenz beträgt 0,5–0,9 pro 100.000 Kinder bis zum 15. Lebensjahr.

Keimzellen sind pluripotente Zellen embryonaler (Germinom, Teratom) und extraembryonaler Gewebe (Dottersack, Chorion) und Malignome. Erfolgt eine Störung der Keimwanderung vom Dottersack zur primordialen Keimanlage in der 4. Gestationswoche, so kann liegen gebliebenes Zellgewebe extragonadal entarten. Bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr werden 15 % im Gehirn, 30 % in den Eierstöcken, 20 % in den Hoden und 40 % in der Steißregion gefunden.

34.6.1 Staging

Ein wesentlicher Marker zur Differenzierung von Keimzelltumoren stellt der Nachweis von Tumormarkern (AFP, ß-HCG) im Serum und im Liquor dar (Tab. 34.5). Hier-

nach werden die Keimzelltumoren in sezernierende und nichtsezernierende Keimzelltumoren unterschieden.

34.6.2 Therapieoptionen

Die Therapie der Keimzelltumoren erfolgt ebenfalls im Rahmen von Studien. Für Hodentumoren steht das MAHO-Studienprotokoll zur Verfügung, für nichttestikuläre Keimzelltumoren die MAKEI-Therapieempfehlungen. Für die prognostisch ungünstigen Keimzelltumoren des Gehirns hat sich 1996 ein internationales Protokoll (SIOP CNS GCT 96) etabliert.

34.6.3 Germinome

Da Germinome strahlensensibel sind, werden sie nach histologischer Sicherung allein mittels kraniospinaler Strahlentherapie (GD 24–30 Gy) behandelt. Anschließend folgt eine Boost-Bestrahlung auf die Tumorregion bis zu einer GD von 45 Gy (Shirato 1997). Empfohlen werden tägliche Einzeldosen von 1,5–1,6 Gy zur Vermeidung von Spättoxizitäten.

34.6.4 Nichtgerminome

Nichtgerminome sind weniger strahlensensibel, aber chemosensibel. Somit werden sezernierende Keimzelltumoren primär einer Chemotherapie zugeführt. Anschließend erfolgt bei Vorhandensein eines Resttumors die operative Entfernung desselben. Ergänzt wird dieses Therapieregime von einer adjuvanten Strahlentherapie des gesamten Liquorraumes bis 30 Gy bei einer täglichen Einzeldosis von 1,5–1,6 Gy. Anschließend folgt die Dosisaufsättigung der Tumorregionen (GD 50–54 Gy) kombiniert mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie.

34.6.5 Prognose

Die Prognose der Keimzelltumoren richtet sich v. a. nach ihrer Lokalisation, dem Ausbreitungsstadium und der Therapie. Allgemein haben Keimzelltumoren des Hodens die beste und Keimzelltumoren des Gehirns die schlechteste Prognose. So können etwa 80 % der Patienten geheilt werden. In Abhängigkeit von der Lokalisation ist eine Heilung bei 60 % der Keimzelltumoren des Gehirns und bei 98 % bei Hodentumoren zu erwarten. Allein durch eine Strahlentherapie kann eine Heilung bei reinen Germinomen gemäß SIOP CNS 96 in 100 % der Fälle erreicht werden. Bei sezernierenden Keimzelltumoren ist mit einer Heilung in 80 % der Fälle durch eine Kombinationstherapie bestehend aus Bestrahlung und Chemotherapie zu rechnen.

34.7 Neuroblastom

Das Neuroblastom gilt als häufigster extrakranieller solider Tumor im Kindesalter. Sein Anteil beträgt etwa 8–10 % aller Krebserkrankungen im Kindesalter. Es sind 85 % der Patienten bei Diagnosestellung jünger als 5 Jahre (Kaletsch et al. 1996). Der Tumor gehört zur Gruppe der neuroblastischen Tumoren zusammen mit den Ganglioneuroblastomen und Ganglioneuromen und leitet sich von unreifen Zellen des sympathischen Nervensystems ab. Die Ätiologie der Neuroblastome ist nicht sicher geklärt.

34.7.1 Staging

Bei Säuglingen sind Neuroblastome häufig intrathorakal lokalisiert, hingegen dominiert bei älteren Kindern eine primär intraabdominelle Lokalisation (adrenal bzw. nichtadrenal).

Die internationale Stadieneinteilung richtet sich nach chirurgischen und histologischen Kriterien (Tab. 34.6). Stadium I–III sind lokalisierte Stadien und Stadium IV disseminiert. Das Stadium IV S, beschränkt auf Säuglinge bis zum 12. Lebensmonat, zeichnet sich durch eine Dissemination in Haut, Leber oder Knochenmark aus und nimmt somit eine Sonderstellung ein.

34.7.2 Therapieoptionen

Alle Patienten sollten in das laufende GPOH-Studienprotokoll (NB-97, NB-90) eingeschlossen werden. Neben beobachteten Spontanremissionen, v. a. im Säuglingsalter vorkommend, haben Patienten mit lokalisierter Erkrankung eine relativ gute Prognose.

Cave

Die wesentlich häufiger vorkommenden disseminierten Stadien sind trotz multimodaler Therapiestrategien meist nicht heilbar.

Therapie der Wahl im lokalisierten Stadium I ist die Operation, es kann somit kurativ angegangen werden. Bei höheren Tumorstadien hingegen werden kombinierte aggressive Chemotherapien vor oder auch nach inkompletter Resektion empfohlen, um Remissionen zu erreichen. Die Knochenmarkstransplantation und die Antikörperbehandlung stellen weitere Therapieoptionen dar.

Tab. 34.6 Stadieneinteilung der Neuroblastome. (International Neuroblastoma Staging System INSS, Brodeur Staging 1993)

Stadium	Beschreibung	5-Jahres-Überleben (%)
I	Lokalisierter, komplett operabler Tumor	90
II A	Lokalisierter, makroskopisch nicht komplett operabler Tumor; ipsilaterale, nicht mit dem Tumor verwachsene Lymphknoten sind mikroskopisch negativ für Tumorgewebe	50–80
II B	Lokalisierter, makroskopisch nicht komplett oder inkomplett operabler Tumor; ipsilaterale nicht mit dem Tumor verwachsene Lymphknoten sind mikroskopisch positiv für Tumorgewebe. Vergrößerte kontralaterale Lymphknoten müssen negativ sein	
III	Nichtoperabler einseitiger Tumor, über die Mittellinie infiltrierend, mit oder ohne regionale Lymphknotenbeteiligung oder Tumor mit positiven kontralateralen Lymphknoten oder Mittellinientumor mit beidseits positiven Lymphknoten	
IV	Disseminierung der Erkrankung in entfernte Lymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, Haut	10
IV S	Lokalisierter Primärtumor (wie Definition für Stadium I, IIA, IIB) mit Disseminierung beschränkt auf Haut, Leber bzw. Knochenmark (beschränkt auf Kinder bis zu 12 Monaten)	

Tab. 34.7 SIOP-Stadieneinteilung des kindlichen Nephroblastoms

Stadium	Beschreibung	Häufigkeit (%)
I	Tumor auf die Niere beschränkt, kann vollständig operativ entfernt werden	43
II	Tumorausdehnung über die Niere hinaus, jedoch noch vollständige operative Entfernung	23
III	Unvollständige Tumorentfernung oder lokale Lymphknotenmetastasen bei Fehlen hämatogener Metastasen	23
IV	Fernmetastasen, insbesondere in Lunge, Leber, Knochen, Gehirn etc.	10
V	Bilaterales Nephroblastom (synchroner und metachroner Verlauf)	5

Strahlentherapie

Verbleiben nach Abschluss der Chemotherapie und Second-look-Operation vitale Tumorreste, wird die Strahlentherapie in der Primärtherapie eingesetzt. Das Neuroblastom gilt allgemein als strahlensensibler Tumor. Das Zielvolumen umfasst die initiale Tumorausdehnung mit anschließender Dosisaufsättigung der residualen Tumoranteile mit einem Sicherheitssaum von etwa 2 cm. Die zu applizierende Gesamtdosis liegt zwischen 30 und 40 Gy in Abhängigkeit vom Patientenalter und R-Status. Bei Kindern unter einem Jahr sollte die Gesamtdosis zwischen 10 und 18 Gy betragen. Bei mIBG-speichernden Tumorresten kann ggf. eine Therapie mit therapeutischen Dosen 131 Jod-mIBG erfolgen. Ebenfalls eingesetzt wird die Strahlentherapie in der Palliativsituation.

34.8 Nephroblastom

Beim Nephroblastom bzw. Wilms-Tumor handelt es sich um hochmaligne embryonale Mischgeschwülste der Niere. Das Nephroblastom ist der häufigste Nierentumor im Kindesalter und macht etwa 6 % aller kindlichen Tumoren aus. Die Inzidenz liegt bei 7 je 1 000 000 Kinder unter 15 Jahre. Die meisten Kinder erkranken zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr. Eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Nephroblastomen spielen genetische Faktoren.

Cave
Die Erkrankung ist meist unilateral, sie kann aber auch in etwa 5 % bilateral oder multifokal auftreten (Montgomery 1991).

34.8.1 Staging

Die Einteilung in die SIOP-Stadien I–V ist von wesentlicher klinischer Bedeutung (Tab. 34.7). Das entscheidende Merkmal zwischen Stadium I und II stellt die Kapselüberschreitung des Tumors dar. Im Stadium IV liegen Fernmetastasen vor. Bilaterale Nephroblastome kennzeichnen das Stadium V.

Einen wesentlichen prognostischen Parameter stellen die histologischen Subtypen dar (Tab. 34.8). Das 4-Jahres-Überleben für Nephroblastome günstiger Histologie beträgt für das Stadium I etwa 97 % und für das Stadium V immer noch 82 %.

34.8.2 Therapieoptionen

Durch multimodale Therapiekonzepte und enge Kooperation von Chirurgen, Radiotherapeuten und pädiatrischen Onkologen kann die Mehrzahl der Patienten dauerhaft geheilt werden. Es besteht ein wesentlicher Unterschied in der Behandlung des Nephroblastoms in den USA im Gegensatz zu Europa. In den USA handelt es sich um ein primär operatives Vorgehen (NWTS: National Wilms Tumor Study, USA), wohingegen in Europa ein primär präoperativer chemotherapeutischer Ansatz vorherrscht (SIOP: International Society of Paediatric Oncology; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutschland). Die Therapie der Nephroblastome richtet sich postoperativ nach der Histologie, dem Lymphknoten- und dem Resektionsstatus.

Strahlentherapie

Das Nephroblastom ist ein äußerst strahlensensibler Tumor. Die Strahlentherapie wird risikoadaptiert bei intermediärer Malignität ab lokalem Stadium III und bei hoher Malignität ab dem lokalen Stadium II eingesetzt. Die postoperative Strahlentherapie erfolgt nach inkompletter Resektion oder N+-Situation. Die applizierte GD hängt hierbei vom Resektionsstatus und der Histologie ab und beträgt zwischen 14,4 und 36 Gy.

Das Zielvolumen erfasst die makroskopische Tumorausdehnung bei Diagnosestellung sowie die Tumortopographie zum Zeitpunkt der Operation mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm.

Cave

Bei Bestrahlungen unter Einschluss der Wirbelsäule muss auf eine vollständige Erfassung der Wirbelkörper geachtet werden, um Wachstumsasymmetrien zu vermeiden.

Bei einer peritonealen Aussaat oder einer Tumorruptur erfolgt die Strahlentherapie des gesamten Abdomens im Sinne eines abdominellen Bades mit 20 Gy GD. Beim Vorliegen von Lungenmetastasen sollte wenn möglich eine Operation erfolgen. Ist dies nicht möglich, erfolgt eine systemische Chemotherapie. Kommt es nach Abschluss zu keiner kompletten Remission und sind die Befunde nicht resektabel, schließt sich die Ganzlungenbestrahlung mit 15 Gy GD an.

Tab. 34.8 Histologische Subtypen als wesentlicher prognostischer Parameter

Untergruppen mit guter Prognose	Untergruppen mit hoher Malignität
Konatales mesoblastisches Nephroblastom	Anaplatisches Nephroblastom
Multizystisches Nephroblastom	Klarzellsarkom
Fibroadenomatöses Nephroblastom	Maligner Rhabdoidtumor

34.9 Weichteilsarkome

Weichteilsarkome sind zumeist mesenchymaler Herkunft. Sie machen etwa 5–10 % der malignen Tumoren im Kindesalter aus. Den häufigste Subtyp stellt das chemotherapiesensible Rhabdomyosarkom dar (Conrad 1996). Die Rhabdomyosarkome können in nahezu allen Körperregionen vorkommen. Unterschieden wird bei den Rhabdomyosarkomen zwischen dem histologisch günstigen embryonalen Rhabdomyosarkom und dem histologisch ungünstigen alveolären Rhabdomyosarkom. Weitere Sarkome sind die mäßig bis nichtchemotherapiesensiblen Leiomyosarkome, Liposarkome und Fibrosarkome.

34.9.1 Staging

Einen wesentlichen prognostischen Faktor stellt die Histologie der Weichteilsarkome dar. Die Stadieneinteilung basiert auf chirurgisch-pathologischen Kriterien (Tab. 34.10).

34.9.2 Therapieoptionen

Es erfolgt eine multimodale Therapie der Weichteilsarkome gemäß dem CWS (Cooperative Weichteilsarkomstudie)-Studienprotokoll in Europa und dem IRS (International Rhabdomyosarcoma Study)-Studienprotokoll in den USA.

Die Therapie erfolgt risikoadaptiert und beinhaltet chirurgische, chemotherapeutische und radiotherapeutische Maßnahmen. In den Aktuellen Studienprotokollen der CWS erfolgt die Risikogruppierung der Patienten gemäß folgender prognostischer Faktoren (Tab. 34.9):

Eine primäre Operation ist indiziert, wenn eine R0-Situation geschaffen werden kann, ohne einen mikroskopischen Tumorrest zu belassen.

Tab. 34.9 Prognostische Faktoren zur Risikogruppierung

	Günstig	Ungünstig
Praeoperativer TN-Status Postoperativer TN-Status	T1 N0 pT1-pT2-pT3a pN0	T2 N1 pT3b-pT3c pN1
Lokalisation	Kopf, Hals, nicht parameningeal Urogenital, nicht Blase, Prostata	Kopf, Hals, parameningeal, Blase Prostata, Extremitäten, andere
Alter	< 10 Jahre ≤ 5 cm	> 10 Jahre > 5 cm
Histologischer Typ	Embryonales RMS	Alveoläres RMS, EES, PNET, SS

RMS: Rabdomyosarkom; PNET: periphere neuroektodermale Tumore, EES: Ewing Sarkome, SS: Synovialsarkome Tabellenfußzeile - bitte überschreiben]

Cave
Radikale, verstümmelnde Operationen sind jedoch zu vermeiden.

Wirksame Zytostatika bei den Weichteilsarkomen sind
- Vincristin,
- Actinomycin-D,
- Cyclophosphamid,
- Ifosfamid,
- Adriamycin,
- Epirubicin,
- Carboplatin und
- VP-16.

Eine risikoadaptierte Polychemotherapie wird bei Patienten mit einem chemotherapiesensiblen Tumor ergänzend zur Operation und ggf. Bestrahlung eingesetzt.

Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie richtet sich bei den Weichteilsarkomen nach
- der Histologie,
- dem Resektionsgrad,
- der Tumorlokalisation und
- dem Tumoransprechen auf die Chemotherapie (Koscielniak 1999).

Das Zielvolumen umfasst den Primärtumor mit einem Sicherheitssaum von 2–5 cm. Erfasst werden müssen ebenfalls die Operationsnarbe sowie die Drainageaustrittsstellen. Die mögliche Bestrahlung der Lymphknoten bei befallenen regionären Lymphknoten sollte individuell nach Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen. Die Strahlentherapie selbst wird in Woche 10 durchgeführt. Die zu applizierende GD gemäß CWS-96-Studie liegt zwischen 32 Gy (Standardrisiko) und 45 Gy (Hochrisiko) und erfolgt hyperfraktioniert-akzeleriert oder hyperfraktioniert.

Tab. 34.10 Stadieneinteilung der Weichteilsarkome gemäß IRS-System. (International Rhabdomyosarcoma Study)

Stadium	Beschreibung
I	Vollständige mikroskopische und makroskopische Resektion des Tumors; kein Lymphknotenbefall
II	Makroskopische Entfernung des Tumors; mikroskopischer Restbefund
III	Inkomplette Resektion oder Biopsie mit makroskopischem Resttumor
IV	Fernmetastasen bereits bei Diagnosestellung

Die aktuelle Studie stellt das CWS-2002-Studienprotokoll dar. Hiernach wird beim Rhabdomyosarkom im Stadium I nur noch bei ungünstiger Histologie oder sekundärer R0-Situation eine Strahlentherapie durchgeführt, da in den vorangegangenen Studienprotokollen kein Benefit für das Stadium I festgestellt werden konnte. Hingegen erfolgt im Stadium II und III weiterhin die Durchführung einer Strahlentherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle. Jedoch ist der Zeitpunkt der Strahlentherapie von Woche 10 auf Woche 4 vorverlegt worden.

Gemäß dem CWS-2002-Studienprotokoll erfolgt eine Risikostratifizierung nach dem Alter (>bzw. < 10 Jahre) und der initialen Tumorgröße (> bzw. < 5 cm). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 60 %.

34.10 Knochentumoren

34.10.1 Osteosarkome

Neben den Ewing-Sarkomen sind die Osteosarkome die häufigsten bösartigen primären Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Sie machen etwa 3 % aller malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus. Das Verhältnis Jungen zu Mädchen beträgt 1,6:1, der Altersgipfel liegt zwischen 15 und 25 Jahren. Typische Lokalisationen sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen:
- distaler Femur,
- proximale Tibia und
- proximaler Humerus.

Osteosarkome zählen zu den häufigsten Sekundärmalignomen.

Tab. 34.11 Klassifikation der Osteosarkome. (Mod. nach Unni 1988)

	Subtypen	Frequenz	Verhalten
Zentral: (zentroossär)	Klassisch	90 %	Hochmaligne
	Kleinzellig	1–4 %	
	Low grade	< 2 %	Selten Metastasen
Juxtakortikal	Parossal Periostal	< 5 %	Geringere Metastasenneigung
Kraniofazial		Etwa 7 %	Geringe Metastasenneigung, hohes Lokalrezidivrisiko
Extraskelettal		Sehr selten	Hochmaligne
Sekundär			Meist nach Radiotherapie von Erstneoplasien

Tab. 34.12 Stadieneinteilung der Osteosarkome

T1	Tumor überschreitet Kortikalis nicht
T2	Tumor dehnt sich über das Kompartiment des Knochens hinaus aus
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen: M1a: Lungenmetastasen M1b: andere Fernmetastasen

Tab. 34.13 Differenzierung der Osteosarkome

G1	hochdifferenziert (niedrigmaligne, nur selten Fernmetastasen)
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tab. 34.14 Klinische Stadieneinteilung nach Enneking. (1985)

T1	intrakompartimental
T2	extrakompartimental

Cave
Ein wichtiger ätiologischer Faktor stellt daher eine vorangegangene Radiotherapie zur Behandlung einer Erstneoplasie dar.

Bei ehemaligen Retinoblastompatienten ist das Risiko für die Entstehung eines Osteosarkoms im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Häufiges Symptom sind eine lokale Schwellung sowie Schmerzen der betroffenen Extremität, die jedoch meist zunächst auf ein stattgehabtes Trauma zurückgeführt werden. Ein lokales Ödem ist häufig vorhanden. Die pathologische Fraktur stellt ebenfalls bei einigen Patienten das erste Symptom dar. Die malignen Spindelzellen der Osteosarkome produzieren Osteoid oder unreife Knochen. In Korrelation zum biologischen Verhalten werden die Osteosarkome in Deutschland nach Unni klassifiziert (Tab. 34.11).

Staging

Die Stadieneinteilung der Osteosarkome erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Wittekind u. Wagner 1997), mit Ausnahme der Oberflächenosteosarkome und der juxtakortikalen Osteosarkome (Tab. 34.12):

Die Differenzierung der Osteosarkome erfolgt in G1–4 (Tab. 34.13):

Die TNM-Klassifikation konnte sich nicht allgemein durchsetzen, so dass eine klinische Stadieneinteilung nach Enneking (1985) erfolgte (Tab. 34.14):

Außerdem liegt eine Modifikation nach AJCC vor (1997; Tab. 34.15).

Therapie

Die Therapie der Osteosarkome sollte im Rahmen des COSS-2002-Studienprotokolls erfolgen. Aufgrund der hohen Inzidenz einer Dissemination ist die Durchführung einer Chemotherapie indiziert. Zur Beseitigung und Kontrolle des Primärtumors ist die Operation (Resektion bzw. Amputation) notwendig. Die Therapie der Wahl stellt die Sequenztherapie dar, bestehend aus Chemotherapie – Operation – Chemotherapie.

Eine Strahlentherapie wird normalerweise nicht durchgeführt, da die Osteosarkome als strahlenresistent eingestuft werden müssen. Indikationen und Dosierungen der Strahlentherapie sind in Tab. 34.16 aufgeführt.

Tab. 34.15 Klinische Einteilung der Osteosarkome. (Nach Enneking 1980 bzw. mod. nach AJCC)

Stadium	TNM	G	Häufigkeit (%)
IA	T1, N0, M0	1–2	10
IB	T2, N0, M0	1–2	
IIA	T1, N0, M0	3–4	< 5
IIB	T2, N0, M0	3–4	75
III	T3, N0, M0	Jeder G	
IVA	T1–4, N0, M1a	jedes G	< 1
IVB	Jedes T, jedes N, M1	jedes G	10

Tab. 34.16 Indikationen und Dosierungen im Rahmen der COSS-2002-Studie bei Osteosarkomen

Art der Therapie	Indikation	Gesamtdosis (Gy)
Präoperative RT	Kraniofaziale Tumoren	54–59,6
Postoperative RT	R1	Mindestens 60
Definitive Therapie	Wenn nicht resektabel	60–70
Palliative Therapie		Mindestens 50

Tab. 34.17 Einteilung der Ewing-Sarkome

Einteilung	Beschreibung
Klassisches Ewing-Sarkom	PAS+, Vimentin+, Desmin–
Atypisches Ewing-Sarkom	PAS–, Spindelzellen
pPNET	Lichtmikroskopisch und immunhistologisch wie Ewing-Sarkom, NSE, Neurofilamente und saures Gliafaserprotein

Tab. 34.18 Empfohlene GD bei der Strahlentherapie des Ewing-Sarkoms

	GD (Gy)
Definitive Strahlentherapie	50–55
Ausgedehnte Tumormanifestation oder schlechtes	60
Ansprechen auf die Chemotherapie	
Präoperative Strahlentherapie	45–55
Postoperative Strahlentherapie	45–55

34.10.2 Ewing-Sarkome

Ewing-Sarkome sind die zweithäufigsten malignen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr. Im Gegensatz zu den Osteosarkomen sind die Ewing-Sarkome strahlensensibel. Die häufigsten Lokalisationen sind im Bereich des Beckens und des Femurs. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben bereits 25 % der Patienten Fernmetastasen. Eine lymphogene Metastasierung ist extrem selten. Das 5-Jahres-rezidivfreie-Überleben liegt bei Patienten ohne Fernmetastasen bei ungefähr 50 %. Liegen bereits Fernmetastasen vor, sinkt das 5-Jahres-rezidivfreie-Überleben auf 30 % (Lungenmetastasen) bis 20 % (andere Metastasenlokalisationen). Ohne eine systemische Therapie entwickeln etwa 80 % der Patienten Fernmetastasen. Aus diesem Grunde kann das Ewing Sarkom als Systemerkrankung angesehen werden.

Einteilung

Die Ewing-Sakome werden in 3 Gruppen unterteilt (Tab. 34.17). Sie zeigen bei offensichtlich gemeinsamer Histogenese einen unterschiedlichen neuronalen Differenzierungsgrad.

Therapieoptionen

Die Behandlung der Ewing-Sarkome erfolgt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes gemäß des EURO-E.W.I.N.G.(EE-99)-Studienprotokolls. Hierbei kommen eine Polychemotherapie und eine Lokaltherapie zum Einsatz (Dunst 1995). Zur Verfügung stehen hierbei die vollständige Resektion, die Strahlentherapie oder die postoperative Strahlentherapie nach unvollständiger Resektion des Tumors sowie die Strahlentherapie nach einem schlechten Ansprechen auf die durchgeführte Chemotherapie.

Tipp

Zur Ermöglichung des Funktionserhaltes trotz evtl. unzureichendem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie kann eine präoperative Strahlentherapie durchgeführt werden.

Die Durchführung der Strahlentherapie kann in konventioneller Fraktionierung mit 1,8- bis 2-Gy-Einzeldosen erfolgen. Die empfohlenen Gesamtdosen (GD) sind in Tab. 34.18 aufgeführt. Bei der Extremitätenbestrahlung erscheint eine Erfassung der prätherapeutischen Tumorausdehnung mit einem Sicherheitssaum von 3–5 cm in Längsrichtung und 2 cm in Querrichtung ausreichend

(Dunst 1995). Wie bei allen Bestrahlungen, ist auch hier auf eine reproduzierbare Immobilisierung der Patienten zu achten. Nach 45 Gy sollte eine Feldverkleinerung erfolgen. Hierbei stellt das Zielvolumen die prätherapeutische Tumorausdehnung mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm dar.

Tipp

Zur Vermeidung eines Lymphödems bei Extremitätenbestrahlungen ist darauf zu achten, dass nicht die gesamte Zirkumferenz der Extremität bestrahlt wird, sondern ein Gewebestreifen von einem Fünftel bis einem Drittel bestehen bleibt.

34.11 Retinoblastom

Retinoblastome machen etwa 2–3 % der bösartigen Neubildungen im Kindesalter aus und stellen den zweithäufigsten primären Augentumor mit 25 % dar. Bei Manifestation der Erkrankung sind 90 % der Kinder jünger als 3 ½ Jahre. Das durchschnittliche Alter beträgt für unilaterale Retinoblastome etwa 2 ½ Jahre, für bilaterale Retinoblastome 1 Jahr. Retinoblastome sind in etwa 84 % der Fälle multifokal und wachsen überwiegend endophytisch in den Glaskörper.

34.11.1 Staging

Die Stadieneinteilung ist in ◘ Tab. 34.19 aufgeführt.

34.11.2 Therapieoptionen

Die Behandlung der Retinoblastome richtet sich nach dem Stadium und danach, ob es sich um eine uni- oder bilaterale Erkrankung handelt. Bei unilateraler Erkrankung handelt es sich häufig um ein Stadium IV und V. Die Therapie stellt hier die Enukleation dar. Bricht der Tumor durch den Bulbus in die Orbita ein, sollte eine externe Strahlentherapie oder Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Bei kleineren lokalisierten Tumoren kann ggf. eine Thermochemotherapie durchgeführt werden. Des Weiteren kommen Brachytherapie, Laserphotokoagulation und Kryotherapie in Frage. Bei einer metastatischen Aussaat kann eine Chemotherapie durchgeführt werden.

Cave
Bilaterale Retinoblastome sind meistens asymmetrisch gewachsen, sodass die Stadien beider Augen stark variieren können.

◘ **Tab. 34.19** Stadieneinteilung der Retinoblastome

Stadium	Beschreibung
I	Solitäre oder multiple Tumoren, weniger als vier Diskusdurchmesser[a] Größe, an oder hinter dem Äquator des Bulbus
II	Solitäre oder multiple Tumoren, 4–10 Diskusdurchmesser[a] Größe, an oder hinter dem Äquator des Bulbus
III	Tumor diesseits des Äquators oder solitärer Tumor, größer als 10 Diskusdurchmesser[a] hinter dem Äquator
IV	Multiple Tumoren, einige größer als 10 Diskusdurchmesser[a]; jeder Tumor rostral der Ora serrata
V	Massive Tumoren in mehr als 50 % der Retina; Glaskörperaussaat

a Diskus: Durchmesser des Sehnerveintritts.

Meist wird dann das stärker betroffene Auge enukleiert. Indikationen für eine Chemotherapie ergeben sich bei

- Infiltration des Nervus opticus,
- retrobulbärer Ausbreitung außerhalb des N. opticus,
- ausgedehnter Infiltration des Glaskörpers,
- ZNS-Beteiligung sowie bei
- Vorliegen von Fernmetastasen.

Strahlentherapie

Aufgrund des genetisch bedingten hohen Sekundärmalignomrisikos sollte die Strahlentherapie kleinvolumig durchgeführt werden. Bei unilateralem oder unifokalem Befall bis 10 mm Größe kann eine Brachytherapie (I-125, Ru-106; GD 50 Gy) in Erwägung gezogen werden. Bei multifokalem Befall sollte eine perkutane Bestrahlung erfolgen. Das Zielvolumen umfasst hierbei die gesamte Retina bis zur Ora serrata.

Tipp

Die lokale Kontrolle ist am besten, wenn das Bestrahlungsfeld weit nach vorne gezogen wird.

Cave
Dies erhöht jedoch das Kataraktrisiko erheblich.

Das jeweils andere Auge muss hierbei so gut wie möglich ausgespart werden. Mit einer GD von etwa 50 Gy besteht in 80 % der Fälle die Möglichkeit eines Organerhaltes. Wenn eine Chemotherapie vor einer Bestrahlung zur Volumenreduktion des Tumors durchgeführt wird, kann die Bestrahlungsdosis auf 40 Gy gesenkt werden.

Literatur

Albright AL, Gutkehlch AN, Packer RJ et al. (1986) Prognostic factors in pediatric brain stem gliomas. J Neurosurg 65: 751–755

Bhatia S, Yasui Y, Robinson LL et al. (2003) High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the late effects study group. J Clin Oncol 21(23):4386–4394

Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M (1999) The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma – indications, results, side effects. Front Radiat Ther Oncol 33:100–113

Chang CH, Housepain EM, Herbert CJ (1996) An operative staging system and a megavoltage radiation technique for cerebellar medulloblastoma. Radiology 93:1351–1359

Conrad EU, Bradford L, Chansky HA (1996) Pediatric soft tissue sarcomas. Orth Clin North Am 17:655–664

Dahl GV, Simone JV, Hustu HO et al. (1978) Preventive central nervous system irradiation in children with acute non-lymphocytic leukaemia. Cancer 42:2187–2192

Deutsches Krebsregister Universität Mainz (2002) Jahresbericht. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie u. Informatik (IMBEI), Leiter: Kaatsch P, Mainz

Donaldson SS et al. (2002) VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favourable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol 20:3081–3087

Dunst J, Jürgens H, Sauer R et al. (1995) Radiation therapy in Ewing's Sarcoma: an update of the CESS 86 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:919–930

Einhaus SL, Sanford RA (1999) Craniopharyngiomas. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds) Principle and practice of pediatric neurosurgery. Thieme, New York Stuttgart, pp 545–562

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculo-skeletal tumors. Clin Orthop 153:106–120

Halperin EC, When SM, Scott JW et al. (1989) Selection of management strategy for pediatric brainstem tumors. Med Pediatr Oncol 17:116–125

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Leiter: Kaatsch P (2002) Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht, Universität Mainz

Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J (1996) Deutsches Krebsregister. Jahresbericht 1995

Koscielniak E, Harms D, Henze G et al. (1999) Results of treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report from the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. J Clin Oncol 12:3706–3719

Löning L, Zimermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M (2000) Secondary neoplasm subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. Blood 95:2770–2775

Marks JE, Wong J (1985) The risk of cerebral radionecrosis in relation to dose, time and fractionation. A follow up study. Prog Exp Tumor Res 29:210–218

Martins AN, Johnston JS, Henry MJ et al. (1977) Delayed radiation necrosis of the brain. J Neurosurg 47:336–345

Montgomery BT, Kelalis BP, Blute MD et al. (1991) Extended follow up of bilateral Wilm's Tumor: results of the National Wilm's Tumor Study. J Urol 146:514–518

Neglia JP, Freiedman DL, Yasui Y, et al. (2001) Second malignant neoplasms in five year survivors of childhood cancer : Childhood cancers survivor study. J Natl Cancer Inst 93: 618

Prados MD, Wara WM, Edwards MHB et al. (1993) Hyperfractionated craniospinal radiation for primitive neuroectodermal tumors; early results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:431–438

Prados MD, Edwards MHB, Chang SM et al. (1999) Hyperfractionated craniospinal radiation for primitive neuroectodermal tumors; Results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:279–285

Rajan B, Ashley S, Gorman C et al. (1993) Craniopharyngeoma – long term results following limited surgery and radiotherapy. Radiother Oncol 26:1–10

Reiter A, Schrappe M, Yasisan E (1994) Therapiestudie NHL-BFM 90 zur Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. Eine Zwischenanalyse der Therapiegruppe B-NHL/ALL. Klein Pädiatr 206:242–252

Sanford RA (1994) Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. Pediatr Neurosurg 21 (Suppl 1):39–43

Shirato H, Nishio M, Sawamura Y et al. (1997) Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:511–515

Unni KK (1988) Osteosarcoma of bone. In: Unni KK (ed) Bone tumors. Churchill Livingstone, New York, pp 107–133

Vasudevan V, Cheung MC, Yang R, Zhuge Y, Fischer AC, Koniaris LG, Sola JE (2010) Pediatric solid tumors and second malignancies: Characteristics and Survival outcomes. J Surg Res 160: 184–189.

Waber D, Tarbell N, Fairclough D et al. (1995) Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires an accomplice. J Clin Oncol 13: 2490–2496

Wittekind C, Wagner G (eds) (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Wolden S, Lamborn K, Cleary S et al. (1998) Second cancer following pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 16: 536–544

Notfälle in der Radioonkologie

P. Drings, D. Schulz-Ertner

35.1 Notfallindikationen für eine Strahlentherapie – 942
35.1.1 Vena-cava-superior-Syndrom – 942
35.1.2 Metastatische spinale Kompression – 943
35.1.3 Tumorblutungen – 947

35.2 Sonstige tumorbedingte oder therapiebedingte Notfälle – 948
35.2.1 Gastrointestinale Obstruktion – 948
35.2.2 Massiver Pleuraerguss – 949
35.2.3 Herztamponade – 949
35.2.4 Akute respiratorische Insuffizienz – 950
35.2.5 Pathologische Fraktur – 952
35.2.6 Hyperkalzämie – 952
35.2.7 Hirndrucksymptomatik und zerebrale Herniation – 953
35.2.8 Status epilepticus – 954
35.2.9 Akute endokrinologische Störungen – 954
35.2.10 Akuter schwerer Infekt – 956
35.2.11 Tumorlysis-Syndrom – 956

Literatur – 957

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_35, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

In der Radioonkologie auftretende Notfallsituationen können tumorbedingt oder therapieassoziiert sein.

Bei den tumorbedingten Notfällen stellen v. a. die obere Einflussstauung und die Rückenmarkkompression akute Notfallindikationen für eine Strahlentherapie dar. Tumorblutungen können im Einzelfall günstig durch eine sofort einsetzende Strahlenbehandlung beeinflusst werden, werden jedoch meistens akut operativ behandelt.

Die Strahlentherapie stellt bei der Behandlung von Tumorpatienten eine der Therapiesäulen neben Operation und Chemotherapie dar, die Mehrzahl aller Tumorpatienten wird interdisziplinär behandelt. Daher sind neben den durch eine Strahlenbehandlung induzierten Notfällen auch durch eine Operation oder Chemotherapie verursachte therapieassoziierte Notfälle zu beachten.

35.1 Notfallindikationen für eine Strahlentherapie

35.1.1 Vena-cava-superior-Syndrom

Beim Vena-cava-superior-Syndrom (VCSS), der oberen Einflussstauung, wird durch externe Kompression oder direkte Infiltration durch den Primärtumor oder mediastinale Lymphknotenmetastasen eine Obstruktion der V. cava superior hervorgerufen.

Häufig bildet sich zusätzlich eine intraluminale Thrombose aus. Sekundär kommt es zu Schwellungen der abhängigen Körperpartien. Das Ausmaß venöser Kollateralen zur V. cava inferior lässt einen Rückschluss auf das zeitliche Intervall, in dem sich die Obstruktion der großen venösen Gefäße entwickelte, und die anatomische Lokalisation der Blockade zu.

Das VCSS wird in mehr als 80 % der Fälle durch maligne Tumoren verursacht. Durch ein Bronchialkarzinom sind 55–75 % aller Fälle bedingt. Histologisch ist das kleinzellige Karzinom gefolgt vom Plattenepithelkarzinom am häufigsten ursächlich für ein VCSS. Die meisten Bronchialkarzinome, die ein VCSS hervorrufen, gehen vom rechten Oberlappen oder Hauptbronchus aus. Bei Vorliegen eines Bronchialkarzinoms liegt das Risiko, ein VCSS zu entwickeln, bei etwa 3 % (Sculier et al. 1986). Weitere Ursachen des VCSS sind maligne Lymphome, Keimzelltumoren oder Metastasen. Seltener sind nichtmaligne Ursachen wie Aortenaneurysma, Komplikation nach intravenösem Venenkatheter, chronische Mediastinitis oder eine Struma.

Klinische Symptomatik

Neben den Schwellungen des Gesichts, der Halsregion und der oberen Extremitäten sind häufig die folgenden klinischen Symptome zu beobachten:

- Dyspnoe,
- Husten,
- Gesichtszyanose,
- Plethora,
- sichtbar und tastbar erweiterte Halsvenen,
- Kopfschmerzen,
- Thoraxschmerzen,
- Dysphagie und
- venöse Kollateralen.

Durch eine Tieflagerung des Oberkörpers werden die Symptome deutlich verstärkt. Obstruktionen oberhalb der Einmündung der V. azygos werden besser toleriert (Yahalom et al. 2001).

Diagnostik

Die obere Einflussstauung ist eine klinische Diagnose, die bei Vorliegen der typischen Symptome sicher gestellt werden kann. Bei ausgeprägter Dyspnoe oder erhöhtem intrakraniellem Druck mit Stupor oder Konvulsionen ist eine Notfalltherapie umgehend einzuleiten.

Dennoch sollte, wenn klinisch vertretbar, vor Durchführung einer Strahlentherapie, Chemotherapie oder Steroidmedikation eine histologische Diagnose angestrebt werden, da eine histologische Diagnosestellung nach Einleitung einer antitumoralen Therapie häufig erschwert oder aber nicht mehr möglich ist und die Wahl der optimalen definitiven Notfalltherapie von der Histologie abhängt.

Die apparative Diagnostik umfasst neben der Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen eine thorakale Computertomographie. Im Einzelfall kann eine zusätzliche Kavographie einen Aufschluss über die genaue Lokalisation des Verschlusses geben und der Beurteilung möglicher Kollateralkreisläufe dienen.

Die Gewinnung histologischen Materials gelingt mittels bronchoskopischer Biopsie oder aber durch die Biopsie tastbarer supraklavikulärer Lymphknoten. Hierzu ist ggf. eine Feinnadelpunktion erforderlich. Eine Mediastinoskopie mit Biopsie ist in der Regel aufgrund erhöhter Blutungsgefahr nicht sinnvoll, eine diagnostische Thorakotomie kann dagegen indiziert sein, wenn die zuvor genannten Untersuchungen ohne Befund bleiben.

Therapie

Bereits vor Einleitung einer kausalen Therapie können allgemeine Maßnahmen die akute Symptomatik lindern, beispielsweise

- Hochlagerung des Oberkörpers,
- Sauerstoffzufuhr,
- Bettruhe und
- die Gabe von Glukokortikoiden und Diuretika.

Sobald die histologische Diagnose vorliegt, wird eine kausale Therapie eingeleitet, die eine Radiotherapie oder eine Chemotherapie beinhaltet. Immer häufiger erfolgt zuvor eine endovaskuläre Stenteinlage, die zu einer schnellen Rückbildung der Symptomatik führen kann (Lanciego et al. 2009).

Bei Vorliegen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms sind Radiotherapie und Kombinationschemotherapie gleichermaßen effektiv in Bezug auf eine Besserung der klinischen Symptomatik mit Ansprechraten von 77–94 % (Chan et al. 1997; Rowell et al. 2002).

Tipp

Im akuten Notfall wird häufig der Chemotherapie der Vorzug gegeben, weil diese zum einen an Ort und Stelle eingeleitet werden kann und zum anderen die Neigung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zur Fernmetastasierung eine frühzeitig einsetzende systemische Therapie erfordert.

Eine konsolidierende Radiotherapie des Mediastinums wird erwogen

- bei Rezidiv,
- bei fehlendem Ansprechen auf Chemotherapie oder aber
- konsolidierend bei kompletter Remission nach Chemotherapie.

Liegt ein malignes Lymphom vor, wird in der Regel ebenfalls initial eine Chemotherapie als Kausaltherapie eingeleitet. Die Strahlentherapie erfolgt stadienabhängig im Anschluss gemäß den üblichen interdisziplinären Behandlungsstrategien.

Ohne histologische Diagnose ist zunächst das Vorliegen nichttumoröser Ursachen für das VCSS auszuschließen.

Tipp

Bei sicherem Vorliegen eines malignen Lungentumors als Ursache für ein VCSS ist im Falle schwerer klinischer Symptomatik mit akutem Handlungsbedarf auch ohne histologische Sicherung die Einleitung einer kausalen Therapie gerechtfertigt.

In diesem Fall wird entweder eine Chemotherapie mit einer Zytostatikakombination eingeleitet, die bei den verschiedenen Typen des Bronchialkarzinoms wirkt (z. B. Cisplatin plus Etopsosid), oder aber eine primäre Radiotherapie durchgeführt (Drings 2003).

Bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, die weniger chemotherapiesensibel sind, erfolgt die kausale Behandlung dagegen mittels Strahlentherapie, die in etwa 60 % der Fälle zu einer Besserung der klinischen Symptomatik führt (Rowell et al. 2002).

Bestrahlungstechnik

Die Strahlentherapie erfolgt über großzügige dorsoventrale Gegenfelder zunächst mit erhöhten Einzeldosen von 3–4 Gy.

In Abhängigkeit von Prognose und Histologie werden im weiteren Verlauf bei konventioneller Fraktionierung Gesamtdosen von 30–60 Gy appliziert. Das Zielvolumen erfasst neben der Primärtumorregion die mediastinalen, supraklavikulären und tief zervikalen Lymphknotenstationen. Der Patient wird zur Bestrahlung nach Möglichkeit liegend mit erhöhtem Oberkörper gelagert. Im Einzelfall kann bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe in den ersten Tagen die Bestrahlung im Sitzen mit um 90 Grad ausgelenkter Gantry oder aber über ein einzelnes anteriores Stehfeld erforderlich sein. Nach Besserung der Symptomatik erfolgt die Umstellung auf übliche Bestrahlungstechniken mit dorsoventralen Gegenfeldern oder aber auf einen 3-D-Bestrahlungsplan.

Ergänzend kann bei Nachweis einer intraluminalen Thrombose eine Antikoagulation mit Heparin erwogen werden, wobei Kontraindikationen (z. B. geplante invasive Eingriffe) beachtet werden müssen und bisher kein Einfluss auf die Prognose nachgewiesen werden konnte.

Prognose

Etwa 70% aller Patienten mit VCSS, die eine Radiotherapie erhalten, zeigen innerhalb von 2 Wochen eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik (Slawson et al. 1979; Armstrong et al. 1987).

Dennoch ist die Langzeitprognose insgesamt schlecht, insbesondere bei Vorliegen eines Bronchialkarzinoms. Während beim kleinzelligen Bronchialkarzinom die 1-Jahresüberlebensrate bei 24% liegt, überleben nur 17% der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom 1 Jahr. Bei Vorliegen eines Lymphoms liegt die 1-Jahresüberlebensrate dagegen bei 41% (Armstrong et al. 1987).

35.1.2 Metastatische spinale Kompression

Eine spinale Kompression ist entweder durch eine epidurale Tumorausbreitung oder aber durch knöcherne Kompression bei pathologischer Wirbelkörperfraktur bedingt.

Beim metastatischen spinalen Kompressionssyndrom unterscheidet man anatomisch

- epidurale Metastasen,
- leptomeningeale Metastasen und
- intramedulläre Metastasen.

Epidurale Metastasen haben in etwa 85 % der Fälle im angrenzenden Wirbelkörper ihren Ursprung, sie können jedoch in 10–15 % der Fälle auch paravertebral entstehen und durch die Foramina intervertebralia das Rückenmark erreichen. Diese Form der Ausbreitung kommt v. a. bei Lymphomen vor, seltener sind Kopf- und Halstumoren, Bronchialkarzinome oder Tumoren des Gastrointestinaltrakts oder des Urogenitaltrakts ursächlich (Stark et al. 1982). Sehr selten kommt es durch hämatogene Aussaat über den paravertebralen venösen Plexus oder über radikuläre Arterien zur Entstehung epiduraler Metastasen direkt im epiduralen Raum (Gilbert et al. 1978).

Das epidurale spinale Kompressionssyndrom wird definiert als Kompression des Duralsacks und seines Inhalts (Spinalmark bzw. Cauda equina) durch einen extraduralen Tumor. Als minimale radiologische Evidenz für eine spinale Kompression ist hierbei die Imprimierung der Theka auf Höhe der klinischen Symptomatik zu fordern.

Die klinische Symptomatik beinhaltet hierbei eines oder mehrere der folgenden Symptome:

- Schmerz (lokalisiert oder radikulär),
- motorische Schwäche,
- Sensibilitätsstörungen bzw.
- Blasen- und Mastdarmstörungen.

Pathophysiologisch kommt es bei metastatischer epiduraler Kompression neben einer direkten neuralen Kompression durch Kompression des vertebralen Venenplexus zu

- einem vasogenen Spinalmarködem,
- venöser Blutung,
- Ischämie sowie
- einem Verlust von Myelin (Manabe et al. 1989; Hashizume et al. 1983).

Das vasogene Ödem wird von einer verstärkten Synthese von Prostaglandin E2 begleitet, die therapeutisch durch steroidale und nichtsteroidale antiinflammatorische Stoffe inhibiert werden kann (Siegal et al. 1991).

Wirbelkörpermetastasen treten am häufigsten im Bereich der thorakalen Wirbelsäule auf (etwa 70 %, v. a. bei Mamma- oder Bronchialkarzinom), die Lendenwirbelsäule und die Halswirbelsäule sind mit 20 % bzw. 10 % seltener befallen. Bei 10–38 % der Patienten mit epiduralen Metastasen liegen mehrere diskontinuierliche spinale Höhenlokalisationen vor (Gilbert et al. 1978).

Klinik

Lokale oder radikuläre Rückenschmerzen gehen bei mehr als 90 % der Patienten der Entwicklung einer neurologischen Symptomatik voraus. In der Mehrzahl der Fälle werden Schmerzen bereits Wochen bis Monate vor Entwicklung neurologischer Defizite angegeben.

Eine motorische Schwäche bis hin zur Paraplegie liegt bei etwa 75 % der Patienten bei Diagnose vor und ist zumeist proximal betont. Sensibilitätsstörungen, die häufig distal betont sind, können bei Diagnose bei etwa 50 % der Patienten nachgewiesen werden. Blasen- und Mastdarmstörungen oder Impotenz können zusätzlich vorliegen. Leider erfolgt die Diagnosestellung eines spinalen Kompressionssyndroms in der Regel sehr spät, sodass nur noch weniger als 35 % der Patienten bei Therapiebeginn gehfähig sind (Gilbert et al. 1978).

Diagnostik

Bei allen Patienten mit bekannter Tumoranamnese und Rückenschmerzen sollte eine spinale Kompression ausgeschlossen werden. Zunächst ist eine eingehende neurologische Untersuchung erforderlich, die erste Hinweise auf die Höhenlokalisation geben kann. Sie wird bei Fehlen neurologischer Symptomatik durch eine Röntgenuntersuchung bzw. eine Knochenszintigraphie ergänzt.

Wirbelkörpermetastasen bei Mamma- oder Bronchialkarzinom werden hierdurch meistens detektiert, während nur etwa ein Drittel aller Patienten mit Lymphomen oder kindlichen Tumoren und spinalem Kompressionssyndrom in der Röntgenuntersuchung ein Korrelat zeigen. Die Knochenszintigraphie ist zwar sensibler beim Nachweis von vertebralen Metastasen (außer beim multiplen Myelom) als die Röntgenuntersuchung, sie ist jedoch gleichzeitig weniger spezifisch (Portenoy et al. 1989).

Cave

Paravertebrale Tumoren, die sekundär durch Ausbreitung über die Foramina intervertebralia zu einer spinalen Kompression führen, entgehen häufig dem Nachweis in Röntgenuntersuchung oder Knochenszintigramm.

Tipp

Die kontrastmittelgestützte MRT mit sagittaler Darstellung des gesamten Spinalmarks ist die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. zur Lokalisationsdiagnostik einer epiduralen Kompression.

Neben der eigentlichen spinalen Kompression erlaubt sie die Erfassung benachbarter Wirbelkörpermetastasen sowie die vollständige Darstellung der paravertebralen Tumorausbreitung.

Die thorakalen und lumbalen Wirbelsäulenabschnitte sollten bei der Untersuchung in jedem Fall vollständig erfasst werden, um synchrone Läsionen nicht zu übersehen.

Tipp

Eine Myelographie mit oder ohne CT ist nur noch selten nötig.

Dies gilt insbesondere, wenn eine MRT nicht möglich ist, z. B. bei Herzschrittmacherträgern, Metallprothesen, Platzangst oder aber bei unklaren Befunden in der MRT.

Therapie

Ziel

Ziel der Therapie des metastatischen spinalen Kompressionssyndroms ist bei der Mehrzahl der Patienten die Vermeidung bzw. die Rückbildung neurologischer Störungen sowie die Schmerzreduktion und damit eine Verbesserung bzw. ein Erhalt der Lebensqualität. Des Weiteren ist bei Patienten mit längerer Lebenserwartung eine Stabilisierung der Wirbelsäule sowie das Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle wünschenswert.

Therapiemöglichkeiten

Für die kausale Therapie der spinalen Kompression stehen die Operation (Laminektomie oder anteriore Wirbelkörperresektion mit Stabilisierung) bzw. die Radiotherapie zur Verfügung. Adjuvant wird bei neurologischer Symptomatik eine antiödematöse Therapie mit Kortikosteroiden eingeleitet. Eine kausale Therapie sollte nach Möglichkeit bereits vor Auftreten neurologischer Ausfälle im subklinischen Stadium der spinalen Kompression mit isolierter Schmerzsymptomatik, spätestens jedoch bei beginnender neurologischer Symptomatik erfolgen.

Kortikosteroide

Während bei radiographischem Nachweis einer spinalen Kompression bei Fehlen einer neurologischen Symptomatik eine adjuvante Dexamethasongabe unterbleiben kann (Loblaw et al. 1998), ist bei Auftreten von neurologischen Ausfällen die sofortige i. v.-Gabe von Kortikosteroiden indiziert.

Die Dosierung wird kontrovers diskutiert. Von den meisten Autoren wird eine moderate Kortikosteroidmedikation von 4 × 4 mg Dexamethason pro Tag empfohlen (Weissman E et al. 1988). Andere Autoren empfehlen initial eine hochdosierte Dexamethasongabe von 96 mg pro Tag. In einer prospektiv-randomisierten Studie konnte bei Patienten mit spinaler Kompression durch eine adjuvante hochdosierte Dexamethasongabe während der Radiotherapie ein signifikant günstigeres Ergebnis bezüglich der Gehfähigkeit gegenüber einer alleinigen Radiotherapie erzielt werden (Sorensen et al. 1994). Inwiefern eine Dexamethasongabe in moderater Dosierung von 4 × 4 mg pro Tag einer Hochdosisdexamethasongabe bezüglich Erhalt bzw. Verbesserung der neurologischen Funktion bei symptomatischen Patienten mit spinaler Kompression unterlegen ist, kann derzeit jedoch nicht beurteilt werden, da entsprechende prospektive Studien fehlen.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen betrug nach hochdosierter Dexamethasongabe 14 %, während nach moderater Dosierung bei keinem Patienten schwere Komplikationen auftraten (Heimdal et al. 1996).

Die Dosierung wird sich daher individuell nach der Schwere der neurologischen Symptomatik und deren zeitlichem Verlauf richten. Bei rasch progredienter neurologischer Symptomatik kann initial eine einmalige hohe Dexamethasondosis von bis zu 100 mg sinnvoll sein. In der Folge werden 3- bis 4-mal täglich 4–24 mg verabreicht (Byrne et al. 1992).

Operation

Die operative Dekompression (Laminektomie) mit nachfolgender Strahlentherapie und die alleinige Strahlentherapie führten in retrospektiven Studien zu vergleichbaren Resultaten bezüglich des Erhalts der neurologischen Funktion bzw. der Rückbildung einer neurologischen Symptomatik (Siegal et al. 1989; Findlay et al. 1984).

Young et al. konnten in der einzigen prospektiven Studie ebenfalls keinen Unterschied für beide Therapieoptionen finden (Young et al. 1980). Da die Laminektomie eine operative Mortalität von etwa 10% und eine signifikante Morbidität von ebenfalls etwa 10 % aufweist, wird in den meisten Fällen der Radiotherapie der Vorzug gegeben.

Die Entscheidung für eine operative oder primär strahlentherapeutische Therapie wird unter Berücksichtigung der Schwere der neurologischen Störung bzw. deren Dauer, dem Allgemeinzustand sowie der Lebenserwartung des Patienten interdisziplinär getroffen. Die primäre Laminektomie (Entlastung des Myelon durch Erweiterung des Spinalkanals dorsal) oder die Wirbelkörperresektion mit anschließender Stabilisierung wird v. a. bei den folgenden Indikationen als initiale Therapie bevorzugt (Posner et al. 1987; Siegal et al. 1985):

- bei Erstmanifestation eines fraglichen Malignoms mit unbekannter Histologie,
- bei symptomatischem Rezidiv in strahlentherapeutisch vorbelastetem Areal,
- bei neurologischer Verschlechterung während einer Strahlentherapie und
- bei radioresistentem Primärtumor.

Moderne Operationstechniken wie die anteriore Wirbelkörperresektion mit intraoperativer Stabilisierung scheinen die Behandlungsergebnisse im Vergleich zur Laminektomie zu verbessern (Sundaresan et al. 1995). Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten sind mit 5–15 % der Laminektomie vergleichbar.

Tipp

Die Wirbelkörperresektion mit Stabilisierung bietet im Vergleich zur Laminektomie gerade bei anteriorer Kompression einen günstigeren Zugang.

Sie wird zudem bei Patienten mit spinalem Kompressionssyndrom und mechanischer Kompression des Spinalmarks durch dislozierte Knochenfragmente sowie bei spinaler Instabilität als Therapie der Wahl empfohlen (Loblaw et al. 1998), da die Radiotherapie bei knöcherner Kompression deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt.

Während eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik nach Radiotherapie bei fehlender knöcherner Kompression bei 66 % der Patienten gelang, konnte bei Vorliegen einer knöchernen Kompression in einer retrospektiven Studie lediglich bei 27 % der Patienten eine neurologische Verbesserung erzielt werden (Pigott et al. 1994).

Strahlentherapie

Die Radiotherapie ist insbesondere im subklinischen Stadium der spinalen Kompression sinnvoll. Bei gehfähigen Patienten mit beginnender neurologischer Symptomatik erzielt die Radiotherapie ähnlich gute Raten für den Erhalt der Gehfähigkeit (> 80 %) wie die Wirbelkörperresektion. Da die Operation jedoch eine vergleichsweise hohe Komplikationsrate und eine perioperative Mortalität aufweist, wird in der Regel der Radiotherapie der Vorzug gegeben. Für die Behandlung von Knochenmetastasen und metastatisch bedingter spinaler Kompression beim Mammakarzinom sind seit 2009 DEGRO practice guidelines für die palliative Radiotherapie verfügbar (Souchon et al. 2009).

Die neurologischen Ergebnisse nach Wirbelkörperresektion sind in retrospektiven Serien tendenziell besser, bei der Indikationsstellung muss jedoch eine Komplikationsrate von bis zu 48 % in einzelnen Serien (Sundaresan et al. 1995) und eine perioperative Mortalität von 6–10 % (Schiff et al. 1998) berücksichtigt werden. Auch bei paraplegischen Patienten sollte die Indikation für eine primäre Wirbelkörperresektion geprüft werden, da in retrospektiven Serien bei bis zu 25 % der paraplegischen Patienten eine Rückbildung der Paraplegie erreicht werden konnte (Sundaresan et al. 1995; Siegal et al. 1985), während nach Radiotherapie in den meisten Serien weniger als 10 % der Patienten die Gehfähigkeit wiedererlangen konnten (Sorensen et al. 1994).

Zur Abschätzung der Prognose nach Behandlung kann der von Rades et al. validierte Score verwendet werden, in den die Faktoren Primärhistologie, Intervall zwischen Primärtumordiagnose und spinaler Kompression, viszerale Metastasen, die motorische Funktion vor Therapie und der zeitliche Verlauf der Ausbildung der neurologischen Ausfälle eingehen (Rades et al. 2008).

- **Bestrahlungstechnik.**

Die Bestrahlung erfolgt nach Festlegung der Feldgrenzen mittels Durchleuchtung oder CT-Planung über ein dorsales Stehfeld oder 2 ap/pa Gegenfelder mit 4- bis 6-MeV-Photonen unter Einschluss von 1–2 Wirbelkörperhöhen kranial und kaudal der Höhe der spinalen Kompression sowie evtl. nachweisbarer paravertebraler Tumorausdehnung. Im Bereich des Halsmarks ist die Verwendung von lateral opponierenden Bestrahlungsfeldern günstiger, da die Mundhöhle auf diese Weise besser geschont werden kann. Initial werden häufig höhere Einzeldosen von 3 Gy eingesetzt. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Histologie und Prognose kann die Höhe der Einzelfraktionen sowie die Gesamtdosis nach 2–4 Fraktionen angepasst werden. Am gängigsten ist die Verabreichung von 40 Gy in täglichen Einzeldosen von 2 Gy über 4 Wochen oder von 30 Gy in täglichen Einzeldosen von 3 Gy über 2 Wochen. Eine Schmerzreduktion kann durch die Radiotherapie bei etwa 70 % der Patienten erzielt werden.

Tipp

Bei Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand mit schlechter Prognose kann auch die palliative Verabreichung hoher Einzeldosen erwogen werden.

Maranzano et al. bestrahlten 53 Patienten initial mit einer Einzeldosis von 8 Gy und verabreichten bei Patienten, die ein Ansprechen oder aber zumindest eine stabile Situation zeigten, nach einer Woche eine weitere Fraktion von 8 Gy. Sie konnten mit diesem Konzept bei 67 % der Patienten eine Schmerzreduktion und bei 63 % eine Verbesserung der motorischen Schwäche erzielen (Maranzano et al. 1997). Eine konventionell fraktionierte Radiotherapie ist jedoch bei vergleichbarem funktionellem Ergebnis und Überleben mit einer höheren Lokalkontrollwahrscheinlichkeit assoziiert und sollte daher bei Patienten mit einer günstigen Lebenserwartung bevorzugt werden (Rades et al. 2011).

Chemotherapie

Eine Chemotherapie kommt nur selten bei sehr chemotherapiesensiblen Tumoren wie Lymphomen oder kleinzelligen Bronchialkarzinomen in Betracht. Kindliche Tumoren wie das Ewing-Sarkom, Neuroblastom oder aber Keimzelltumoren zählen ebenfalls zu den chemotherapiesensiblen Tumoren.

Prognose

Cave
Neurologische Ausfälle entwickeln sich bei bis zu 20 % der Patienten innerhalb von wenigen Stunden.

Die Schwere der motorischen Schwäche bei Therapiebeginn ist ein wichtiger Prädiktor für das Therapieansprechen nach Radiotherapie. Bei mehr als 80 % der Patienten, die bei Therapiebeginn noch gehfähig sind, kann durch sofortigen Radiotherapiebeginn eine Verschlechterung verhindert werden. Bei Vorliegen einer Paraparese kann durch eine sofortige Therapie bei 30–45 % der Patienten Gehfähigkeit erreicht werden. Bei nur etwa 10 % aller Patienten, die bei Therapiebeginn paraplegisch sind, kann eine Rückbildung der Symptomatik erzielt werden (Gilbert et al. 1978; Findlay et al. 1984). Eine Rückbildung ist insbesondere dann unwahrscheinlich, wenn die Paraplegie bei Therapiebeginn bereits mehr als 12–24 h besteht. Bei plegischen Patienten sollte die Radiotherapie möglichst innerhalb von 2 h eingeleitet werden.

Eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik tritt bei etwa 20 % der Patienten unter Strahlentherapie ein. Bei diesen Patienten muss umgehend die Indikation für eine operative Dekompression geprüft werden. Ähnliches gilt für Patienten, die nach Radiotherapie ein lokales Rezidiv entwickeln. Im Falle eines Lokalrezidives nach Radiotherapie kann im Einzelfall auch durch eine Rebestrahlung eine gute Palliation erzielt werden (Milker-Zabel et al. 2003). Zur Begrenzung der Myelotoxizität kommen hierbei bevorzugt moderne bildgesteuerte oder stereotaktisch geführte Präzisionsverfahren zur Anwendung.

Die Prognose von Patienten mit metastatischer spinaler Kompression ist insgesamt schlecht: Das mediane Überleben beträgt 5 Monate. Patienten mit Bronchialkarzinom überleben im Median 3 Monate, Patienten mit Mammakarzinom 14 Monate. Die Prognose ist bei Nachweis multipler epiduraler Tumormanifestationen deutlich schlechter als bei solitärem Befall. Insgesamt überleben etwa 30 % der Patienten 1 Jahr.

35.1.3 Tumorblutungen

Neben endobronchialen Blutungen sind v. a. urogenitale und peranale Blutungen von klinischer Bedeutung. Bei akut lebensbedrohlichen Blutungen steht in der Regel die chirurgische Therapie als Notfalltherapie im Vordergrund, sodass Tumorblutungen keine Notfallindikation im eigentlichen Sinne für eine Radiotherapie darstellen. Bei fortbestehenden leichteren Blutungen, die chirurgisch nicht sinnvoll angegangen werden können, kann die akute Radiotherapie jedoch hilfreich sein.

Endobronchiale Blutungen

Eine massive Hämoptyse (Hämoptoe) ist definiert als Expektoration von mindestens 600 ml Blut innerhalb von 24 h. Die Patienten sind vital nicht durch den Blutverlust, sondern durch die Asphyxie infolge des Volllaufens des Bronchialsystems gefährdet. Diese Komplikation ist besonders häufig bei zentralen Lungentumoren mit Infiltration und Nekrose der Wände großer Gefäße.

Cave
Der plötzliche und massive Blutsturz kann innerhalb weniger Sekunden zum Tod führen. Für ihn gibt es keine Therapie.

Cave
Wenn die massive Blutung noch eine Atmung ermöglicht, ist es das primäre Ziel der Behandlung, eine ausreichende Oxygenierung zu garantieren.

Der Patient wird auf die blutende Seite gelegt, um eine Aspiration in die kontralaterale Lunge zu vermeiden.

Absolute körperliche Ruhe, die Verordnung von Sedativa und Husten dämpfenden Medikamenten sowie eine Sauerstoffzufuhr sind erforderlich. Nach Möglichkeit wird man so bald wie möglich mit dem starren Bronchoskop die Atemwege frei saugen, die Blutung stillen und, falls dies nicht sofort gelingt, die blutende Lungenhälfte mit einem Ballonkatheter blockieren. Mittels Doppellumenkatheter erfolgt die Beatmung des nichtbetroffenen Lungenflügels. Ferner wird man versuchen, die Blutungen aus Bronchialarterien mittels therapeutischer Embolisation zu stillen. Wenn diese konservativen Maßnahmen nicht ausreichen, aber eine funktionelle Operabilität des Patienten besteht, wird der Lungenlappen, aus dem es blutet, reseziert.

Die Prognose der massiven Blutung ist sehr schlecht. Die Mortalität wird in der Literatur mit 30–100 % angegeben.

Tipp

Leichtere Hämoptysen und thorakale Schmerzen als Symptome eines Bronchialkarzinoms lassen sich dagegen gut durch eine perkutane Radiotherapie beeinflussen, eine Besserung der Hämoptysen tritt häufig bereits innerhalb von 3 Tagen ein.

Bei vorbestrahlten Patienten kann im Einzelfall eine lokalisierte Rebestrahlung perkutan oder aber bei guter Zugänglichkeit eine HDR-Brachytherapie erwogen werden. Hierbei werden bis zu 3 Fraktionen von 6–10 Gy in

wöchentlichen Abständen bis zu einer Gesamtdosis von 10–20 Gy verabreicht.

Cave
Es ist bei Rebestrahlung von zentralen Bronchialkarzinomen mit HDR-Brachytherapie jedoch zu beachten, dass fatale Hämorrhagien möglicherweise begünstigt werden können.

Es werden für diese Komplikation in der Literatur Raten von 7–32 % angegeben (Bedwinek et al. 1992; Gustafson et al. 1995).

Urogenitale und peranale Blutungen

Urogenitalen und peranalen Blutungen liegen in der Regel fortgeschrittene Tumoren von Rektum, Anus, Harnblase, Prostata oder Uterus zugrunde.

Tumorbedingte Obstruktionen werden durch eine Radiotherapie nicht akut beeinflusst, sodass bei gleichzeitiger Obstruktion zunächst die Versorgung mit Stents, Kathetern oder aber eine Zystostomie zu erwägen ist. Nach mechanischer Wiederherstellung der Passage kann eine palliative Radiotherapie erfolgen.

Bei akut blutenden Tumoren des weiblichen Genitaltrakts wird zunächst eine Blutstillung mittels vaginaler Tamponade, Koagulation und ggf. Fibrinolysehemmern versucht. Bei starken arteriellen Blutungen steht die operative Therapie im Vordergrund. Selbstverständlich ist auch eine adäquate Substitution bei abfallenden Hämoglobinwerten durchzuführen. Eine Radiotherapie kommt bei fortbestehender Sickerblutung zum Einsatz. In der Primärtherapie erfolgt die Strahlentherapie stadiengerecht interdisziplinär (▶ Kap. 29).

Cave
Häufig handelt es sich um Rezidivtumoren, sodass die strahlentherapeutische Vorbelastung bei der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen ist.

Eine Rebestrahlung kann hier entweder mit reduzierter Dosis perkutan oder aber als HDR-Brachytherapie unter Verwendung entsprechender Applikatoren (Vaginalapplikatoren, Ring-Stift-Kombination oder Packmethode) erfolgen.

Bei der perkutanen Radiotherapie kann ein palliativer Effekt bereits mit Dosen von 20 Gy bei täglichen Einzeldosen von 2 Gy erzielt werden. Die Brachytherapie erfolgt unter palliativer Zielsetzung meistens als intrakavitäre HDR-Brachytherapie mit 2–3 Einzeldosen von 10 Gy in wöchentlichen Abständen. Die Therapieplanung sollte bei Rebestrahlungen für die Brachytherapie computergestützt erfolgen, um die Vorbestrahlung in Bezug auf die Risikoorganbelastung berücksichtigen zu können. Eine Blutstillung wird in der Regel erreicht, Rezidivblutungen können jedoch, bedingt durch weiteres Tumorwachstum, nach einem Intervall von mehreren Monaten auftreten.

Auch bei blutenden Rektumkarzinomrezidiven kann eine Rebestrahlung unter palliativer Zielsetzung sinnvoll sein. Lingareddy et al. führten bei 52 vorbestrahlten Patienten mit Rektumkarzinomrezidiv eine kleinvolumige perkutane Rebestrahlung mit 19,8–40,8 Gy durch. Eine peranale Blutung konnte bei allen 15 betroffenen Patienten zunächst gestoppt werden. Das mediane Intervall bis zum Auftreten einer Rezidivblutung betrug 10 Monate, wobei 80 % der Patienten bis zu ihrem Tod blutungsfrei blieben (Lingareddy et al. 1997).

Cave
Bei der Indikationsstellung für eine palliative Rebestrahlung eines Rektumkarzinomrezidivs muss eine erhöhte Rate für schwere radiogene Nebenwirkungen an Darm und Harnblase berücksichtigt werden.

35.2 Sonstige tumorbedingte oder therapiebedingte Notfälle

35.2.1 Gastrointestinale Obstruktion

Eine akute Stenose oder ein akuter Verschluss von Ösophagus, Magenausgang, Dünndarm oder Dickdarm entsteht durch direktes Tumorwachstum oder einen prästenotischen Bolus.

Ein bisher unerkannter Primärtumor kann sich in dieser Form darstellen. Weitere Ursachen sind lokale Tumorrezidive oder eine abdominelle Metastasierung.

Das klinische Bild bestimmen

- Erbrechen,
- Regurgitation von Speisen, besonders bei Magenausgangsstenosen,
- Stuhlverhaltung,
- geblähtes Abdomen und metallische Darmgeräusche bei Ileus,
- heftige abdominelle Schmerzen im Sinne eines akuten Abdomen und
- ein Ikterus bei Verschluss der ableitenden Gallenwege.

Diagnostisch werden neben der körperlichen Untersuchung eine Abdomenleeraufnahme sowie Röntgenkontrastuntersuchungen mit Gastrografin zur Lokalisation des Verschlusses, eine Sonographie sowie endoskopische Untersuchungen durchgeführt. Wird eine Obstruktion im Kolonbereich vermutet, z. B. bei Unterbauchbeschwerden, ist eine CT sensitiver als eine fraktionierte MDP.

Cave
Vor einer Röntgenkontrastuntersuchung mit Gastrografin muss unbedingt abgeklärt werden, ob eine Stenose oder Perforation vorliegt.

Es ist ein sofortiges chirurgisches Konsil zum interdisziplinären Therapieentscheid notwendig.

Mittels Laparotomie werden die obturierenden Tumormassen und betroffenen Darmabschnitte reseziert bzw. wird eine Umgehungsanastomose angelegt oder eine akute Entlastung bei Ileus mittels Anus praeter vorgenommen. Bei Stenosen oder tumorösen Verschlussprozessen im Bereich des Ösophagus oder des Rektums sind Laservaporisationen oder Stentimplantationen indiziert. Im Falle eines Verschlussikterus wird man eine perkutane intraluminale Drainage (PTD) anlegen oder eine Umgehungsanastomose (Cholezystojejunostomie, biliodigestive Anastomose) vornehmen, wenn retrograde endoskopische Stentimplantationen nicht möglich sind. Eine Radiotherapie bzw. eine Chemotherapie folgt, nachdem die akute Notfallsituation bereinigt ist und die Grunderkrankung eine Sensibilität gegenüber diesen Methoden erwarten lässt. Die Prognose wird von der Grundkrankheit bestimmt.

35.2.2 Massiver Pleuraerguss

Maligne Pleuraergüsse treten häufig auf bei
- metastasierenden Bronchialkarzinomen,
- Mammakarzinomen,
- Ovarialkarzinomen,
- malignen Lymphomen und
- malignen Pleuratumoren.

Während etwa ein Viertel der Patienten keine Symptome des Pleuraergusses aufweist, kann er bei anderen, besonders wenn er sehr rasch entsteht, eine schwere Dyspnoe verursachen und als onkologischer Notfall imponieren. Ein abgeschwächtes bzw. aufgehobenes Atemgeräusch, eine Dämpfung und das typische Röntgenbild mit ausgedehnter Verschattung, möglicherweise auch eine Sonographie, ergeben rasch die Diagnose. Die entlastende Pleurapunktion führt in Kürze zur deutlichen Besserung des Befindens der Patienten. In der Regel schließt sich dieser notfallmäßig vorgenommenen Entlastungspunktion eine Drainagebehandlung an, evtl. ergänzt durch eine Pleurodese. Bei chemotherapiesensiblen Tumoren wie z. B. kleinzelligen Bronchialkarzinomen und malignen Lymphomen wird die Chemotherapie sofort eingeleitet. Die Prognose wird durch das zugrunde liegende Tumorleiden bestimmt.

35.2.3 Herztamponade

Eine Herztamponade kann im Verlauf einer Tumorerkrankung akut entstehen und dann für den Patienten eine lebensbedrohliche Komplikation darstellen. Die Herztamponade wird durch einen Perikarderguss infolge der Infiltration des Perikards verursacht. Ein direktes lokoregionäres und metastatisches Tumorwachstum in Epikard und Perikard wird beobachtet bei
- Bronchialkarzinomen,
- Mammakarzinomen,
- malignen Lymphomen,
- malignen Melanomen,
- gastrointestinalen Tumoren und
- Sarkomen.

Eine Perikardfibrose und ein Perikarderguss nach Radiotherapie sind hingegen seltene Ursachen für eine Herztamponade. Wenn die Exsudation sich rasch entwickelt und das Perikard wegen einer Fibrose nicht ausdehnungsfähig ist, können bereits weniger als 200 ml Flüssigkeit eine Herztamponade verursachen. Entwickelt sich hingegen der Perikarderguss über einen längeren Zeitraum und dehnt sich das Perikard aus, kann die zu einer Tamponade führende Flüssigkeitsmenge auch über einen Liter betragen.

Die Schwere der klinischen Symptome ist abhängig von
- der Ausdehnungsfähigkeit des Perikards,
- dem Tempo der Entwicklung der Herzkompression und
- dem Flüssigkeitsvolumen.

Die Symptome einer Herztamponade sind unspezifisch mit
- präkordialem Beklemmungsgefühl,
- z. T. starkem retrosternalem Schmerz,
- auch Todesangst,
- Dyspnoe – gelegentlich mit Orthopnoe –,
- zusätzlich Husten,
- Heiserkeit,
- Schluckauf und
- Schmerzen im Epigastrium.

Als Folge des verminderten Herzminutenvolumens entstehen
- eine Hypotonie,
- eine periphere Zyanose und
- eine Tachykardie.

Der verminderte venöse Rückfluss kann zur oberen Einflussstauung führen (Schrump u. Nguyen 2001).

Die Perkussion kann eine Verbreiterung der Herzkontur ergeben. Bei der Auskultation imponiert ein dritter Herzton (»Perikardton«) und gelegentlich Perikardreiben.

Cave
Das Perikardreiben fehlt bei sehr ausgeprägtem Erguss.

Die Thoraxröntgenübersichtsaufnahme ergibt in der Regel eine erweiterte Herzsilhouette (Tabaksbeutelform), dieses Symptom fehlt allerdings bei sehr rascher Entstehung des Perikardergusses.

Tipp

Sehr wichtig ist die Echokardiographie. Sie lässt in der Regel eine Herztamponade rasch erkennen und erlaubt auch sofort die Möglichkeit der Punktion des Ergusses unter sonographischer Kontrolle.

Im obligaten Elektrokardiogramm verweisen auf eine Herztamponade
- eine Niedervoltage,
- eine Sinustachykardie,
- evtl. ein elektrischer Alternans und
- eine Arrhythmie.

Diese Veränderungen sind jedoch nicht allein beweisend für eine Herztamponade. Wenn die konventionelle Radiodiagnostik und die Echokardiographie keinen klaren Befund ergeben, wird man die bildgebende Diagnostik durch eine Computertomographie unter Kontrastmittelgabe ergänzen. Angiokardiographie, Myokardszintigraphie und Herzkatheteruntersuchung spielen in der Diagnostik von Perikardergüssen eine untergeordnete Rolle.

Die Perikardiozentese mit Drainage des Perikardergusses ist die Therapie der Wahl. Später folgt evtl. eine intrakavitäre Therapie mit Tetrazyklinen oder Zytostatika. Bei direkter Tumorkompression kann eine Thorakotomie indiziert sein.

Cave
Sofortiges Handeln ist angezeigt, wenn eine starke Dyspnoe besteht, sich bereits eine Zyanose entwickelt hat und der Patient sich im kardialen Schock befindet. Die sofortige Perikardiozentese, z. B. durch Punktion des subxiphoidalen Perikardfensters, ist lebensrettend.

Die Prognose der tumorbedingten Herztamponade ist im Allgemeinen sehr schlecht. Sie wird durch das Ausmaß der Grundkrankheit bestimmt. Die meisten Patienten versterben innerhalb weniger Wochen trotz akuter Druckentlastung. Es gibt aber auch langzeitüberlebende Patienten, besonders bei malignen Lymphomen oder Mammakarzinomen, da für diese Erkrankungen eine wirkungsvolle Chemotherapie existiert.

35.2.4 Akute respiratorische Insuffizienz

Ursachen einer tumorbedingten akuten respiratorischen Insuffizienz können Blutungen in die oberen Luftwege oder Obstruktionen der zentralen Atemwege durch Tumoren der Trachea, des Kehlkopfes, der Lunge, des Ösophagus oder der Schilddrüse (Struma maligna) sein. Daneben kann eine akute respiratorische Insuffizienz tumorbedingt nach Radiotherapie oder Chemotherapie auftreten.

Tumorbedingte respiratorische Insuffizienz

Die klinische Symptomatik ist gekennzeichnet durch eine rasch zunehmende Dyspnoe, einen inspiratorischen Stridor und starken Hustenreiz.

Unerlässlich ist eine Thoraxröntgenübersicht in 2 Ebenen (p. a. und seitlich), eventuell, wenn die technischen Voraussetzungen aktuell zur Verfügung stehen, ergänzt durch eine Computertomographie. Die Bronchoskopie (wenn möglich starr und in Narkose) sichert die Diagnose und lokalisiert die Obstruktion.

Die diagnostische Bronchoskopie wird durch interventionelle Maßnahmen ergänzt. Hierzu gehören (Becker et al. 2003) in Abhängigkeit vom individuellen Befund:
- mechanische Verfahren (Tumorabtragung, Bougieren, Ballondilatation),
- thermische Verfahren (Kryosonde, Argonbeamer) und
- optische Verfahren (Nd: YAG-Laser).

Nach Beseitigung des Hindernisses können Endoprothesen (Stents) eingelegt werden. Ergänzend kommen bei funktioneller Operabilität und mittelfristig bei akzeptabler Prognose des Patienten palliative chirurgische Tumorreduktionen in Frage. Nach Beseitigung der Notfallsituation folgt in Abhängigkeit von der Histologie häufig eine palliative Radiotherapie bzw. eine Chemotherapie.

Die Prognose ist von der Grundkrankheit und dem Ausmaß der Obstruktion abhängig. Es sind sogar langjährige Verläufe nach erfolgreicher Beseitigung des tumorbedingten Hindernisses möglich.

Therapieassoziierte respiratorische Insuffizienz

Radiogene Pneumonitis

Die Lunge ist ein sehr strahlenempfindliches Organ, bereits nach Dosen von 20 Gy kann eine Schädigung des Lungenparenchyms resultieren.

Bei der radiogenen Reaktion der Lunge lassen sich 3 Phasen abgrenzen. Nach einer **asymptomatischen Latenzphase** kommt es zu einer **exsudativen Phase,** der sog. Strahlenpneumonitis, die typischerweise 4–12 Wochen nach Radiotherapie rasch und unerwartet eintritt. Diese Phase ist gekennzeichnet durch eine entsprechende Symptomatik mit

- zunehmender Dyspnoe,
- unproduktivem Husten und
- Fieber.

In schweren Fällen kann zusätzlich eine Zyanose und Tachypnoe auftreten. In dieser Phase zeigt das Röntgenbild des Thorax in 2 Ebenen eine diffuse alveoläre Verschattung. Eine Lymphangiosis carcinomatosa sowie entzündliche Prozesse sind differenzialdiagnostisch auszuschließen. Die Therapie besteht bei starker Dyspnoe in einer umgehenden Hospitalisierung und Sauerstoffgabe nach Bedarf, im Einzelfall kann eine assistierte Beatmung erforderlich sein. Daneben sollten bei schwerwiegender Symptomatik umgehend Kortikosteroide verabreicht werden (z. B. Prednison 60–100 mg per os pro Tag über 10 Tage, dann langsames Ausschleichen innerhalb von 3–6 Wochen). Eine Besserung tritt häufig innerhalb von Stunden ein, während eine Fibrose nicht verhindert werden kann. Da häufig eine bakterielle Superinfektion besteht, sollte die zusätzliche Antibiotikagabe (z. B. Doxycyclin) erwogen werden. Bei asymptomatischen Patienten ist eine Kortikosteroidgabe nicht erforderlich.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Schweregrad einer radiogenen Pneumonitis hängen von der Dosis, der Fraktionierung und dem bestrahlten Volumen ab. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen lässt sich bereits bei der Bestrahlungsplanung abschätzen, wie hoch das Risiko für eine klinisch relevante Pneumonitis bzw. eine Fibrose > CTC Grad 2 ist. Als geeignete Parameter werden die Volumenparameter $V_{20\ Gy}$–$V_{30\ Gy}$ sowie die mittlere Lungendosis empfohlen (Marks LB et al. 2002).

Tipp

Bei ausreichender prätherapeutischer Lungenfunktion sollte das $V_{20\ Gy}$ generell weniger als 30 % des Gesamtlungenvolumens betragen, die mittlere Lungendosis sollte nicht höher als 15 Gy sein.

Eine Bestrahlung von weniger als 20 % des Lungenvolumens wird in der Regel ohne klinisch relevante Funktionseinbußen toleriert.

Fallen 25–50 % des Lungenparenchyms aus, muss mit den typischen klinischen Symptomen einer radiogenen Pneumonitis gerechnet werden (Movsas et al. 1997).

Cave

Werden mehr als 50 % zerstört, ist mit einer erheblichen funktionellen Beeinträchtigung zu rechnen.

Prädisponierende Faktoren wie eine vorgeschädigte Lunge, insbesondere aber auch die Verabreichung potenziell pneumotroper Zytostatika, sind bei der Bestrahlungsplanung zu beachten.

Unter Verwendung moderner volumensparender Bestrahlungstechniken liegt die Inzidenz für das Auftreten einer Pneumonitis unter 10 %, die Letalität liegt bei frühzeitiger Diagnosestellung und Therapie bei 0,25 %.

Die **dritte Phase** der radiogenen Reaktion der Lunge beginnt nach 6 Monaten und mündet in eine Lungenfibrose, die nicht reversibel ist und sich durch eine retikuläre Zeichnungsvermehrung im Röntgenbild auszeichnet. In der Spirometrie wird eine restriktive Ventilationsstörung deutlich, zusätzlich kann die Diffusionskapazität eingeschränkt sein. In diesem Stadium der Lungenschädigung ist eine Kortikosteroidtherapie nicht mehr Erfolg versprechend, die Fibrose ist vielmehr chronisch und irreversibel.

Chemotherapieassoziierte Alveolitis

Die zytostatikainduzierte Alveolitis ist eine seltene, aber ernsthafte Komplikation nach bzw. während der Gabe bestimmter Zytostatika wie

- Bleomycin,
- Bulsulfan,
- Methotrexat und
- seltener Chlorambucil,
- Procarbazin,
- Cyclophosphamid,
- Melphalan und
- Mitomycin.

Die klinischen Symptome umfassen

- Dyspnoe,
- Hypoxie,
- Fieber sowie
- Husten.

Die Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen zeigt fleckig-diffuse bilaterale Infiltrate mit eher peripherer Lokalisation. Differenzialdiagnostisch sind opportunistische Infektionen bei bekannter Immunsuppression sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa auszuschließen. In der Spirometrie findet sich eine restriktive Lungenfunktionsstörung (Cersosimo et al. 1984).

Die Chemotherapie ist sofort abzusetzen. Es kann ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden wie z. B. Prednison 60–100 mg pro Tag für 2–3 Wochen erfolgen. Bei Superinfektion wird eine zusätzliche Therapie mit Antibiotika empfohlen.

Die Prognose ist bei Beginn der Symptome nicht vorhersagbar. Neben einer Besserung nach Absetzen der Noxe sind progrediente Verläufe mit Todesfolge nicht selten (Weiss et al. 1980).

35.2.5 Pathologische Fraktur

Knochenmetastasen können zu pathologischen Frakturen (d. h. Fraktur ohne adäquates Trauma) führen. Bei Metastasen im Bereich der Wirbelsäule kann es zu Kompressionsfrakturen und spinaler Instabilität kommen (▶ Abschn. 35.1.2). Es sind jedoch sehr häufig die langen Röhrenknochen wie Femur und Humerus betroffen. Insbesondere Femurhals und -kopf sind Prädilektionsorte für pathologische Frakturen, da hier eine starke Gewichtsbelastung besteht.

Für die Therapie stehen die operative Stabilisierung und die Radiotherapie zur Verfügung.

Eine prophylaktische operative Stabilisierung langer Röhrenknochen wird von vielen Autoren bereits bei Nachweis einer osteolytischen Metastase > 2–3 cm in einem tragenden Knochen oder bei Destruktion von mehr als 50 % der Kortikalis gesehen (Fidler M. et al. 1981; Beals et al. 1971). Der Grad der kortikalen Destruktion korreliert hierbei mit dem Frakturrisiko. Sind weniger als 25 % der Kortikalis betroffen, kann das Frakturrisiko vernachlässigt werden, bei 50–75 % beträgt es allerdings in der Studie von Fidler et al. 61 % und bei mehr als 75 % liegt das Risiko bei 80 %.

Bei der Indikationsstellung für die operative Stabilisierung einer pathologischen Fraktur ist immer auch der Allgemeinzustand des Patienten zu berücksichtigen.

Die operative Stabilisierung wird in der Regel durchgeführt, wenn die Lebenserwartung des Patienten höher als 6 Wochen ist und die Möglichkeit einer internen Stabilisierung und damit eine frühe Mobilisierung des Patienten möglich erscheint.

Hierbei wird nicht nur die pathologische Fraktur stabilisiert, es werden nach Möglichkeit auch alle Metastasen des betroffenen Knochens entfernt, um eine Implantatlockerung durch Progress einer benachbarten Knochenmetastase zu verhindern.

Tipp

Bei unklarem Primärtumor sollte zum Zeitpunkt der operativen Stabilisierung eine Biopsie durchgeführt werden.

Gerade im Bereich der unteren Extremitäten werden bei der Stabilisierung Techniken bevorzugt, die eine gute Schmerzlinderung und schnelle Belastbarkeit bieten, z. B. Endoprothesen und Marknägel.

Die postoperative Radiotherapie ist Teil des Behandlungskonzeptes und ihr Nutzen in Hinblick auf die Reduktion des lokalen Rezidivrisikos ist belegt. In einer retrospektiven Studie untersuchten Townsend et al. bei 60 Patienten den Wert der postoperativen Radiotherapie bei drohenden Frakturen oder pathologischen Frakturen. In der Gruppe der postoperativ bestrahlten Patienten erreichten 53 % eine normale Funktionalität der Extremität mit oder ohne Schmerzen, während nach alleiniger Operation nur 11,5 % eine normale Funktion erreichten. Auch die Rate an Zweitoperationen aufgrund von Progress bzw. Prothesenlockerung war mit 15 % vs. 3 % bei den nichtbestrahlten Patienten signifikant höher (zur Technik und Dosierung der Radiotherapie vgl. ▶ Kap. 33).

35.2.6 Hyperkalzämie

Die Hyperkalzämie ist die häufigste lebensbedrohliche metabolische Störung bei Tumorpatienten.

Die Prävalenz beträgt 15–20 Fälle auf 100.000 Personen (Warrell jr. 2001; Raue 1994; Vassilopoulou-Sellin et al. 1993). Die Inzidenz variiert je nach zugrunde liegender Tumorerkrankung, sie ist am häufigsten bei malignen Lymphomen und Mammakarzinomen, wird jedoch auch bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen und gelegentlich bei Kolonkarzinomen, Prostatakarzinomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen beobachtet.

Verursacht wird die Hyperkalzämie bei malignen Tumoren

- durch osteolytische Skelettmetastasen (Mammakarzinome, nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Hypernephrome, seltener Schilddrüsenkarzinome, Ovarialkarzinome und sonstige Tumoren),
- durch eine (erfolgreiche) Hormontherapie eines Mammakarzinoms etwa 2–3 Wochen nach Therapiebeginn,
- durch die paraneoplastische Produktion von Parathormon (Pseudohyperparathyreoidismus), osteolytisch aktiver Tachysterole (»vitamin-D-like-substances«) oder eines osteoklastenaktivierenden Faktors.

Eine Hyperkalzämie besteht, wenn das Gesamtkalzium im Serum > 2,5 mmol/l beträgt. Von einer hyperkalzämischen Krise spricht man bei einem Gesamtkalzium im Serum von > 3,5 mmol/l. Die Höhe des Serumkalziumspiegels bestimmt also den Schweregrad einer Hyperkalzämie. Man muss bedenken, dass der größte Teil des Serumkalziums in der Regel proteingebunden ist. Da Tumorpatienten häufig eine Hypalbuminämie aufweisen, ist es möglich, dass bei ihnen durch die alleinige Messung des Serumkalziums die

tatsächliche Schwere einer Hyperkalzämie unterschätzt wird. Man kann dieses Problem durch die Bestimmung des ionisierten Kalziums umgehen.

Die ersten klinischen Zeichen einer Hyperkalzämie sind Polyurie, Polydipsie und Müdigkeit. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch

- neuropsychiatrische Syndrome (Müdigkeit, Muskelschwäche, Hyporeflexie, Lethargie, Apathie, Stupor bis Koma, depressive Verstimmung, Aggressivität bis zur endokrinen Psychose),
- die Folgen einer renalen Beteiligung (Polyurie, Polydipsie, Durst, Exsikkose, Aneurie, Nephrokalzinose als Spätfolge der Hyperkalzämie),
- gastrointestinale Symptome (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, abdominelle Schmerzen, peptische Ulzera, akute Pankreatitis) und
- kardiovaskuläre Symptome (Hypertonie, Arrhythmie und Digitalisüberempfindlichkeit).

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose kann schwierig sein. Sie muss einen primären Hyperparathyreoidismus vom paraneoplastischen Pseudohyperparathyreoidismus differenzieren.

Der in der Regel kurz andauernde, weitaus foudroyantere Verlauf des Pseudohyperparathyreoidismus und die Symptome der malignen Grunderkrankung erlauben in der Regel eine Differenzierung. Nierensteine sind wesentlich seltener als beim primären Hyperparathyreoidismus. Die für die letztgenannte endokrine Störung typische Ostitis fibrosa cystica ist bei der Paraneoplasie wesentlich seltener. Gewichtsverlust, Anämie und Erhöhung der alkalische Phosphatase sind auch häufiger bei der paraneoplastischen Hyperkalzämie. In der Regel sind die Patienten älter, häufiger handelt es sich um Männer. Die Bestimmung des Serumkalziums (Gesamtkalzium, ionisiertes Kalzium), des Kalziumgehaltes im Urin und der Nierenparameter sind essenziell. Ferner werden Parathormon, parathomonverwandtes Peptid und, wenn die Differenzialdiagnostik nicht klar ist, zusätzlich der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel bestimmt.

Therapie

Ziel der Therapie sind eine Steigerung der Urinkalziumausscheidung, eine Hemmung der Knochenresorption bzw. der Kalziummobilisierung sowie eine Reduktion der enteralen Kalziumresorption (Possinger u. Große 1999).

Erreicht wird dies durch orale, in schweren Fällen auch intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Man verwendet isotone Kochsalzlösung. Eine forcierte Diurese wird mittels Schleifendiuretika induziert.

Cave
Thiazide sind kontraindiziert.

Tipp

In den letzten Jahren brachten die Bisphosophonate eine wesentliche Verbesserung in der Hyperkalzämiebehandlung.

Sie hemmen die Osteoklastenaktivität. Wegen der mäßigen gastrointestinalen Absorption werden sie bei einer hyperkalzämischen Krise am besten intravenös appliziert.

Als Vertreter dieser Stoffgruppe werden entweder Clodronat (z. B. Clodron oder Bonefos) 300 mg, Pamidronat (z. B. Aredia) 60 mg in 500 ml NaCl 0,9 %ig innerhalb von 2 h oder Ibandronat (z. B. Bandronat) 2 mg (bei Serumkalzium < 3 mmol/l) bzw. 4 mg (bei Serumkalzium > 3 mmol/l) in 500 ml 5 %iger Glukose über 2 h verabreicht oder Zoledronsäure (z. B. Zometa) 4 mg (bei Serumkalzium ≥3,0 mmol/l) in 100 ml 0,9 % NaCl oder 5 % Glukoselösung über 15 min. Es gelingt mit der Therapie aus diesen 3 Komponenten (Infusion physiologischer Kochsalzlösung, Gabe von Schleifendiuretika und Verordnung von Bisphosphonaten) in der Regel, den erhöhten Serumkalziumspiegel nach etwa 3–7 Tagen wieder zu normalisieren. Die früher häufiger verwendeten Medikamente Kalzitonin und Mithramycin spielen seit Einführung der Bisphosphonate kaum noch eine Rolle. Glukokortikoide wird man bei Hyperkalzämien im Rahmen maligner Lymphome oder Plasmozytome zusätzlich verabreichen. Sollte eine schwere Hyperkalzämie zum Nierenversagen führen, ist eine Dialyse – unter Berücksichtigung der Prognose der Grundkrankheit – zu erwägen. Die Hyperkalzämie wird mit den genannten Medikamenten in der Regel rasch beherrscht. Die Prognose des Patienten wird durch die Grundkrankheit bestimmt.

35.2.7 Hirndrucksymptomatik und zerebrale Herniation

Ein erhöhter Hirndruck, der unbehandelt bis hin zur Herniation führen kann, kann Folge einer tumorösen intrakraniellen Raumforderung sein. Nichttumoröse Ursachen wie intrakranielle Blutungen, Sinusvenenthrombose, Infarkt und Entzündungen müssen jedoch differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Bei der körperlichen Untersuchung ist auf frühe Zeichen für eine Herniation zu achten wie

- Bewusstseinsstörungen,
- Pupillenanomalien,
- Papillenödem,
- abnorme Augenbewegungen,

- Übelkeit,
- Erbrechen und
- Nackensteifigkeit.

Bei klinischem Verdacht auf erhöhten Hirndruck sollte unverzüglich eine native CT des Schädels zur Detektion einer akuten Blutung, eines Hydrozephalus oder eines durch eine tumoröse Raumforderung bedingten Ödems erfolgen. Nach Stabilisierung des Patienten kann bei tumorösen Raumforderungen ggf. eine weitere Abklärung mittels MRT erfolgen.

Bei Hirndrucksymptomatik erfolgt in Abhängigkeit von der Schwere der Symptomatik die sofortige Einleitung einer medikamentösen antiödematösen Therapie. Während Hyperventilation und Mannitolinfusionen innerhalb von Minuten Wirkung zeigen, setzt die Wirkung von Dexamethason erst innerhalb von Stunden ein. Vor Gabe von Dexamethason sollten das Vorliegen einer intrakraniellen Blutung oder eines Infarkts und entzündliche Ursachen ausgeschlossen werden. Bei tumorbedingter Hirndrucksymptomatik ist die Dexamethasongabe dagegen in den meisten Fällen sinnvoll. Es ist zu beachten, dass die Diagnose eines primären intrazerebralen Lymphoms nach Dexamethasongabe häufig nicht mehr möglich ist.

Bei neurologischer Verschlechterung unter medikamentöser antiödematöser Therapie kann eine neurochirurgische Intervention zur Entlastung erforderlich sein.

Bei tumorbedingter Hirndrucksteigerung durch Metastasen und operativ nicht komplett resektable Hirntumoren sollte nach klinischer Stabilisierung eine spezifische Therapie eingeleitet werden, die häufig eine Radiotherapie einschließt.

Cave

Eine Radiotherapie sollte nie bei erhöhtem intrakraniellen Druck als initiale Therapie durchgeführt werden, da das tumorbedingte perifokale Ödem durch eine Radiotherapie akut verstärkt werden und letztlich zu einer Herniation und zum Tod führen kann.

Bei tumorösen intrakraniellen Raumforderungen wie Hirnmetastasen oder inoperablen hirneigenen Tumoren mit Zeichen einer Hirndrucksteigerung wird daher immer zuerst eine antiödematöse Therapie eingeleitet. Die Radiotherapie erfolgt als Ganzhirnradiatio über 2 seitlich opponierende Felder oder als Teilhirnradiatio nach Stabilisierung des Patienten nach einem Intervall von 2–3 Tagen.

Kommt es während oder nach einer Radiotherapie zu einem radiogenen Ödem mit Auftreten entsprechender Symptome, ist analog eine antiödematöse Therapie mit Dexamethason und ggf. Mannitol bzw. Glycerol einzuleiten. Die Indikation für eine prophylaktische Dexamethasongabe ist bei großem Bestrahlungsvolumen und hohen Einzeldosen großzügig zu stellen.

35.2.8 Status epilepticus

Der Status epilepticus ist definiert als eine mehr als 30 min andauernde kontinuierliche Krampfaktivität oder zumindest 2 aufeinanderfolgende Krampfanfälle ohne vollständige Wiedererlangung des Bewusstseins (JAMA 1993).

Cave

Krämpfe treten häufig tumorbedingt als Symptom bei primären oder sekundären Hirntumoren auf, sie können aber auch durch eine Bestrahlung des Hirnparenchyms begünstigt werden.

Daneben sind bei Patienten mit Status epilepticus ohne bekanntes Tumorleiden immer auch metabolische Ursachen wie Diabetes mellitus und Elektrolytentgleisungen, Blutung, Infarkt, entzündliche Ursachen sowie toxische Ursachen auszuschließen.

Die Notfalltherapie, die innerhalb von 10 min eingeleitet werden sollte, umfasst neben der symptomatischen Sauerstoffgabe die i. v.-Verabreichung von 0,2 mg Diazepam pro kg Körpergewicht. Es werden 5 mg/min bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg verabreicht. Bei fortbestehender Krampfaktivität kann die Diazepamgabe nach 5 Minuten wiederholt werden. Zusätzlich wird eine Aufsättigung z. B. mit Phenytoin empfohlen. Die Therapie sollte unter EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen. Bei Persistieren der Krampfaktivität nach wiederholter Phenytoingabe wird die i. v.-Gabe von Phenobarbital empfohlen (Quinn et al. 2000). Generell muss mit dem Eintreten einer Apnoe gerechnet werden, die eine assistierte Beatmung und ggf. eine Intubation erforderlich macht. Eine intensivmedizinische Betreuung wird hier in der Regel notwendig.

35.2.9 Akute endokrinologische Störungen

Tumorbedingte endokrinologische Störungen

Vor allen Dingen das im Jahre 1957 von Schwartz und Mitarbeitern beschriebene und nach ihnen benannte Krankheitsbild (Schwartz-Bartter-Syndrom oder Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion bzw. SIADH) stellt einen u. U. lebensbedrohlichen Notfall in der Onkologie dar (Senn et al. 2001).

Es ist gekennzeichnet durch eine Wasserretention, eine Hyponatriämie und einen renalen Kochsalzverlust infolge der paraneoplastischen Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH). Am häufigsten wird dieses Syndrom bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen beobachtet (75 % aller Fälle eines SIADH). Andere Lungentumoren oder Neoplasien kommen als Ursache seltener in Frage.

Die klinische Symptomatik ist durch die Folgen einer Wasserintoxikation gekennzeichnet. Zu ihr gehören

- Appetitverlust,
- Erbrechen,
- Kopfschmerzen,
- Schwindel,
- Reizbarkeit und
- Persönlichkeitsveränderungen.

Diese Symptome können auch mit denen einer Hirnmetastasierung verwechselt werden. Wenn der Serumnatriumspiegel unter 110 mval/l abfällt, tritt die neurologisch-psychiatrische Symptomatik ganz in den Vordergrund (Reflexabschwächung, Muskelschwäche, Bulbär- oder Pseudobulbärparalyse, Pyramidenbahnzeichen, Stupor und Krämpfe). Sie ist Folge eines Hirnödems. Hautturgor und Blutdruck sind normal, Ödeme treten nicht auf.

Eine hypoosmotische Hyponatriämie, eine Urinosmolarität von über 100 mosmol/kg sowie eine Euvolämie bei normaler Funktion von Nieren und Nebennieren führen zur Diagnose. Typische Laborbefunde bei Schwartz-Bartter-Syndrom sind (Drings 2003):

- Hyponatriämie und Hypochlorämie mit Hypoosmolalität von Serum und extrazellulärer Flüssigkeit,
- vermehrtes Extrazellularvolumen,
- inadäquat hohe Urinosmolarität (> 100 mosmol/kg),
- normale Nieren- und Nebennierenfunktion und
- häufig Harnstoffwerte < 10 mg %.

Andere Ursachen einer Hyponatriämie wie Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Nierenversagen, Saluretikagabe und psychogene Polydipsie lassen sich leicht ausschließen. Die Differenzialdiagnose gegenüber einer Nebenniereninsuffizienz ist schon schwieriger.

Im Notfall bei ausgeprägter neurologischer Symptomatik muss das Kochsalzdefizit durch Infusion hypertoner Kochsalzlösung (z. B. 3 %ig) ausgeglichen werden. Der Natriumbedarf in mmol/l lässt sich schätzen aus der Formel

(Soll– Natriumwert – Ist-Natriumwert des Patienten) × kg Körpergewicht × 0,3

Man wird die hypertone Kochsalzlösung nicht direkt intravenös verabreichen, sondern verdünnt in isotonischer Elektrolytlösung (z. B. 120–180 mmol/l) infundieren. Es ist wichtig, dass der Natriumersatz langsam erfolgt, z. B. mit 16 mmol/h. Man sollte den Natriumspiegel des Patienten um 1–2 mmol/l/h oder ein Maximum von 20 mmol/l/Tag bis zu einem Level von 120–130 mmol/l erhöhen. Bei zu rascher Normalisierung des Serumnatriums kann eine zentrale pontine Myelinolyse hervorgerufen werden. Weitere Komplikationen wären Lungenödem und Hypertonie. Nach Beseitigung der Notfallsituation sind Flüssigkeitsretention und evtl. eine Therapie mit Demeclocyclin (Ledermycin) mit 250 mg pro Tag angezeigt. Die kausale Therapie dieser paraneoplastischen Endokrinopathie erfolgt durch die Behandlung des Tumors. Bei etwa 80 % der Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen normalisiert sich das Serumnatrium unter einer Chemotherapie innerhalb von 3 Wochen. Die Prognose ist abhängig von der Grundkrankheit.

Therapiebedingte endokrinologische Störungen

Eine Bestrahlung im Bereich der Schädelbasis kann zu einer radiogenen Schädigung der Hypophyse führen. Häufig kommt es allerdings erst nach mehreren Jahren zu einem Abfall der hypophysären Hormone (Milker-Zabel et al. 2001).

Es können alle hypophysären Hormone betroffen sein, wobei für eine akute hypophysäre Krise in der Regel v. a. ein partieller oder totaler Ausfall der kortikotropen und thyreotropen Hormone verantwortlich ist. Sekundär kommt es zu einer Nebenniereninsuffizienz sowie zu einer Verminderung der Schilddrüsenhormone. Die Klinik ist gekennzeichnet durch

- hypoglykämische Bewusstseinsstörungen,
- Hypothermie,
- Bradypnoe mit nachfolgender Hyperkapnie sowie
- Hypotonie bis hin zum Schock.

Die Diagnose muss akut klinisch gestellt werden. Damit auch Jahre nach Radiotherapie im Akutfall eine radiogene Hypophyseninsuffizienz als Ursache in Betracht gezogen wird, sollten Patienten sowie die sie betreuenden Hausärzte auf diese mögliche Nebenwirkung hingewiesen werden. Die hypophysären Hormone sollten nach erfolgter Radiotherapie der Hypophysenregion in der Folgezeit regelmäßig kontrolliert werden, damit eine Substitution rechtzeitig erfolgen kann, bevor klinische Symptome auftreten. Im Akutfall muss bereits bei Verdacht auf das Vorliegen eines hypophysären Komas eine Substitutionstherapie mit Glucose 40 %, Prednison oder Prednisolon und Trijodthyronin eingeleitet werden. Daneben sollte eine Infusionstherapie zum Ausgleich von Elektrolytstörungen und zur Behandlung von Hypotonie bzw. Schocksymptomatik erfolgen. Bei Hyperkapnie und extremer Bradypnoe kann eine Respiratortherapie erforderlich sein.

35.2.10 Akuter schwerer Infekt

Im Verlauf einer antineoplastischen Chemotherapie, seltener einer Radiotherapie, können schwere Infekte mit dem Bild einer Sepsis entstehen.

Cave
Wichtigster hierzu disponierender Faktor ist die Granulozytopenie.

Schwere und Häufigkeit des Infektes korrelieren mit Ausmaß und Dauer der Granulozytopenie.

Die Entstehung von Infektionen wird durch die maligne Grunderkrankung begünstigt, wenn diese zu einer Störung der zellulären Immunität (z. B. bei malignen Lymphomen) oder humoralen Immunität (z. B. bei malignen Myelomen) führt. Zytostatika verursachen Schleimhautschäden in der Mundhöhle und im Magen-Darm-Trakt sowie am Genitale. Unmittelbare Folgen sind ulzerierende Entzündungen, Diarrhöen, Koliken. Die Zerstörung der normalen anatomischen Barrieren begünstigt die Nidation pathogener Keime aus der Umgebung oder der körpereigenen Flora.

Häufigste Erreger sind
- gramnegative Bakterien (E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa),
- grampositive Erreger (Staphylococcus aureus und Streptokokken),
- Anaerobier (Bacteroides und Clostridium difficile),
- Pilze (v. a. Candida albicans),
- Viren (Zytomegalie, generalisierter Herpes zoster) und
- Parasiten (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii).

Es liegt ein schweres Krankheitsbild vor mit
- Störung der Bewusstseinslage,
- Fieber,
- Tachykardie,
- Nachlassen der Nierenfunktion,
- gelegentlicher Blutungsneigung und
- im weiteren Verlauf Multiorganversagen.

Durch die allgemeine Immunsuppression und das Fehlen der Granulozyten kommt es häufig auch zu atypischen Infektmanifestationen.

Cave
Meist fehlt eine Eiterbildung, da die hierfür notwendigen Granulozyten nicht vorhanden sind. Die Entzündungen breiten sich foudroyant phlegmonös aus.

Neben der zweimal täglichen gründlichen körperlichen Untersuchung sind bakteriologische Untersuchungen von Blut-, Urin-, Stuhl- und Sekretkulturen vor Beginn einer antibiotischen Therapie zwingend erforderlich.

Ergänzend folgen Laboruntersuchungen mit Bestimmung des großen Blutbildes, der Nieren- und Leberfunktion sowie der Gerinnung. Eine Thoraxröntgenübersicht in 2 Ebenen wird man sofort anfertigen, um eine Pneumonie auszuschließen und einen Ausgangsbefund als Grundlage weiterer Verlaufsuntersuchungen zu haben.

Bei Sepsisverdacht mit Fieber (> 38,2 °C) und Granulozytopenie (< 500 µl) ist die sofortige Therapie mit einer Kombination bakterizider Antibiotika (z. B. Cephalosporin plus Aminoglycosid in maximaler Dosis) angezeigt. Vor Beginn der Therapie wird man eine Blutkultur und Urinkultur ansetzen und bakteriologische Abstriche an verschiedenen Körperstellen vornehmen.

Cave
Es ist wichtig, dass diese antibiotische Therapie gewissermaßen blind erfolgt. Das Ergebnis einer bakteriologischen Untersuchung darf man nicht abwarten.

Wenn das klinische Bild sich nach 3–5 Tagen nicht gebessert hat, wird das Antibiotikum gewechselt.

Weitere Kulturen inklusive Pilzkulturen werden angelegt. Die antibiotische Therapie wird bei Entfieberung noch für mindestens 5 Tage fortgesetzt. Eine Granulozytopenie wird mit G-CSF oder GM-CSF zusätzlich behandelt. Zu dieser direkten Infekttherapie gehören weitere Maßnahmen wie die Überwachung von Kreislauf- und Lungenfunktion und eine sorgfältige Hygiene und Wartung von Venenkathetern und Blasenkathetern.

Die Prognose ist abhängig von der Grundkrankheit (akute Leukämie, malignes Lymphom, solider Tumor) und dem Ausmaß der Infektion.

35.2.11 Tumorlysis-Syndrom

Ein Tumorlysis-Syndrom entsteht durch die rapide Freisetzung intrazellulärer Metabolite oder Elektrolyte im Rahmen einer Tumortherapie. Das Syndrom ist charakterisiert durch
- eine Hyperurikämie,
- eine Hyperkalämie,
- eine Hyperphosphatämie und
- eine Hypokalzämie.

Die Hyperkalämie kann zu letalen kardialen Rhythmusstörungen, die Hyperphosphatämie zum akuten Nierenversagen führen. Letztere kann ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen. Eine Hypokalzämie als Folge einer Hyperphosphatämie kann zu Muskelkrämpfen, Herzrhythmusstörungen und Tetanie führen (Warrell jr. 2001).

Das Tumorlysis-Syndrom entsteht am häufigsten bei sehr ausgedehnten Tumoren mit hoher proliferativer Aktivität, die gegenüber einer zytotoxischen Behandlung äußerst sensibel sind. Beispiele sind

- hochmaligne Lymphome,
- Leukämien mit hoher Leukozytenzahl und
- (wesentlich seltener) solide Tumoren (z. B. Keimzelltumoren).

Die Patienten sind stark beeinträchtigt, z. T. somnolent. Rhythmusstörungen, muskuläre Krämpfe und die Folgen des akuten Nierenversagens kennzeichnen das klinische Bild. Die typische Laborkonstellation (s. oben), ein rascher Abfall der Leukozytenzahl bei akuten Leukämien und eine rasante Tumorverkleinerung begründen und bestätigen die Diagnose.

Man wird eine reichliche parenterale Flüssigkeitszufuhr mit Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sowie eine ausreichende Diurese (mindestens 21 pro Tag) garantieren. Eventuell ist eine Dialyse erforderlich. Die Hyperurikämie wird mit Allopurinol behandelt.

Die Prognose ist abhängig von der Grundkrankheit. Bei sofort eingeleiteter adäquater Therapie ist sie in der Regel günstig. Wichtig ist die Prophylaxe dieser Komplikation durch intravenöse Hydration und Allopurinolgabe vor Beginn einer Chemotherapie.

Literatur

Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR et al. (1987) Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13(4):531–539

Beals RK, Lawton GD, Snell WE (1971) Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. Cancer 28:1350–1354

Bedwinek J, Petty A, Bruton C et al. (1992) The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:23–30

Becker HD, Harms W, Herth F (2003) Optionen und Resultate der endobronchialen Therapie. In: Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (Hrsg) Management des Lungenkarzinoms. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 286–298

Byrne TN (1992) Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 27:614–619

Cersosimo RJ, Licciardello JT, Matthews SJ et al. (1984) Acute pneumonitis associated with MOPP chemotherapy of Hodgkin's disease. Drug Intell Clin Pharm 18(7–8):609–611

Chan RH, Dar AR, Yu E et al. (1997) Superior vena cava obstruction in small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38(3):513–520

Drings P (2003) Tumorbedingte Komplikationen. In: Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (Hrsg) Management des Lungenkarzinoms. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 391–406

Fidler M (1981) Incidence of fracture through metastases in long bones. Acta Orthop Scand 52:623–627

Findlay GFG (1984) Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:761–768

Galasko CSB (1980) The management of skeletal metastases. J R Coll Surg 25:144–161

Gilbert RW, Kim JH, Posner JB (1978) Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. Ann Neurol 3:40–51

Gustafson G, Vicini F, Freedman L et al. (1995) High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of primary and recurrent bronchogenic malignancies. Cancer 75(9): 2345–2350

Hashizume Y, Iljima S, Kishimoto H et al. (1983) Pencil-shaped softening of the spinal cord: pathologic study in 12 autopsy cases. Acta Neuropathol 61:219–224

Heimdal K, Hirschberg H, Slettebo H et al. (1996) High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. J Neurooncol 12:141–14459

Lanciego C, Pangua C, Chacón JI et al. (2009) Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. AJR Am J Roentgenol 193(2):549–558

Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M (1997) Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38(4):785–790

Loblaw DA, Laperriere NJ (1998) Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. J Clin Oncol 16(4):1613–1624

Manabe S, Tanaka H, Higo Y et al. (1989) Experimental analysis of the spinal cord compressed by spinal metastases. Spine 14:1308–1315

Maranzano E, Latini P, Checcaglini F et al. (1991) Radiation therapy in metastatic spinal cord compression. A prospective analysis of 105 consecutive patients. Cancer 67:1311–1317

Maranzano E, Latini P, Perrucci E et al. (1997) Short-course radiotherapy (8 Gy*2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38(5):1037–1044

Marks LB (2002) Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(2):313–316

Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C et al. (2001) Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituary gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1279–1286

Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C et al. (2003) Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(1):162–167

Movsas B, Raffin TA, Epstein AK et al. (1997) Pulmonary radiation injury. Chest 111(4):1061–1076

Pigott KH, Baddeley H, Maher EJ (1994) Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment. Clin Oncol 6:7–10

Portenoy RK, Galer BS, Salamon O et al. (1989) Identification of epidural neoplasm: radiography and bone scintigraphy in the symptomatic and asymptomatic spine. Cancer 64: 2207–2213

Posner JB (1987) Back pain and epidural spinal cord compression. Med Clin North Am 71:185–205

Possinger K, Große Y (1999) Hyperkalzämie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Bd. 2, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 2577–2580

Quinn J, DeAngelis LM (2000) Neurologic emergencies in the cancer patient. Sem in Oncol 27(3):311–321

Rades D, Lange M, Veninga T et al. (2011) Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:524–530

Rades D, Rudat V, Veninga T et al. (2008) A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(3):905–908

Raue F (1994) Epidemiological aspects of hypercalcemia of malignancy. Rec Res Cancer Res 137:99

Rowell NP, Gleeson FV (2002) Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 14(5):338–351

Schiff D, O'Neill BP, Wang C et al. (1998) Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. Cancer 83(8):1593–1601

Schrump DS, Nguyen DM (2001) Malignant pleural and pericardial effusions. In: DeVita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer – Principles and practice of oncology. 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 2729–2744

Sculier JP, Evans WK, Feld R et al. (1986) Superior vena cava obstruction syndrome in small cell lung cancer. Cancer 57:847–851

Senn HJ, Drings P, Glaus A et al. (Hrsg) (2001) Checkliste Onkologie, 5. überarbeitete Aufl. Thieme, Stuttgart New York, S 480

Siegal T, Siegal T (1989) Current considerations in the management of neoplastic spinal cord compression. Spine 14:223–228

Siegal T, Siegal T (1985) Surgical decompression of anterior and posterior malignant epidural tumors compressing the spinal cord: a prospective study. Neurosurgery 17(3): 424–432

Siegal T, Siegal T (1991) Participation of serotonergic mechanism in the pathophysiology of experimental neoplastic spinal cord compression. Neurology 41:574–580

Slawson RG, Scott RM (1979) Radiation therapy in bronchogenic carcinoma. Radiology 132:175–176

Sorensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H et al. (1994) Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. Eur J Cancer 30A:22–27

Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F et al. (2009) DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). Strahlenther Onkol 185(7):417–424

Stark RJ, Henson RA, Evans SJW (1982) Spinal metastases: a retrospective survey from a general hospital. Brain 105:189–213

Sundaresan N, Sachdev VP, Holland JF et al. (1995) Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. J Clin Oncol 13(9):2330–2335

Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC et al. (1995) Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(1):43–49

Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH et al. (1993) Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. Cancer 71:1309

Warrell RP Jr. (2001) Metabolic Emergencies. In: DeVita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer – Principles and practice of oncology. 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 2633–2644

Weiss RB, Muggia FM (1980) Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: update 1980. Am J Med 68(2):259–266

Weissmann E (1988) Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. J Clin Oncol 6(3):543–551

Working Group on status epilepticus (1993) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on status epilepticus. JAMA 270:854–859

Yahalom J (2001) Superior vena cava syndrome. In: DeVita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer – Principles and practice of oncology. 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, pp 2609–2616

Young RF, Post EM, King GA (1980) Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J Neurosurg 53(6):741–748

Nichtmaligne Erkrankungen

M. H. Seegenschmiedt

36.1 Allgemeine Einführung – 961
36.1.1 Rechtfertigende Indikation zur Durchführung der Strahlentherapie – 961
36.1.2 Radiotherapieindikationen bei nichtmalignen Erkrankungen – 961
36.1.3 Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Radiotherapie – 961
36.1.4 Langzeitrisiko der Tumorinduktion – 962
36.1.5 Prinzipien der Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen – 962
36.1.6 Strahlentherapeutischer Facharztstandard – 962

36.2 Evidenzbasierte Anwendung – 963
36.2.1 Klinische Studien – 963
36.2.2 Erfolgsbeurteilung und Endpunkte bei nichtmalignen Erkrankungen – 964

36.3 Strahlenbiologische Voraussetzungen – 964
36.3.1 Radiogene Reaktionen am Bindegewebe – 964
36.3.2 Radiogene Reaktionen am Gefäßsystem – 965
36.3.3 Radiogene Reaktionen bei Entzündungen – 966
36.3.4 Radiogene Reaktionen bei schmerzhaften Prozessen – 966
36.3.5 Wirkmechanismen für individuelle Bestrahlungskonzepte – 967

36.4 Strahlenphysikalische Voraussetzungen – 967
36.4.1 Grundlagen der Bestrahlungsplanung – 967
36.4.2 Oberflächennahe Läsionen – 967
36.4.3 Tiefer gelegene Läsionen – 969
36.4.4 Intrakranielle Läsionen – 969

36.5 Klinische Ausgangsbedingungen in Deutschland – 969

36.6 Erkrankungen im Zentralnervensystem und Kopf-Hals-Bereich – 971
36.6.1 Meningeom – 971
36.6.2 Hypophysenadenom – 973
36.6.3 Kraniopharyngeom – 976
36.6.4 Akustikusneurinom – 978
36.6.5 Arteriovenöse Malformationen – 980
36.6.6 Chordome – 981

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_36, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

36.6.7 Glomustumor bzw. Chemodektom – 982
36.6.8 Juveniles Nasen-Rachen-Fibrom – 984

36.7 Erkrankungen des Auges – 986
36.7.1 Pterygium – 986
36.7.2 Hämangiom der Aderhaut – 988
36.7.3 Altersbedingte Makuladegeneration – 990
36.7.4 Endokrine Orbitopathie – 992
36.7.5 Reaktive lymphoide Hyperplasie bzw. Pseudotumor orbitae – 998

36.8 Erkrankungen an Gelenken, Sehnen und Bandapparat – 1000
36.8.1 Allgemeine Gesichtspunkte – 1000
36.8.2 Bursitis – 1001
36.8.3 Tendinitis – 1004
36.8.4 Peritendinopathia humeroscapularis – 1004
36.8.5 Epicondylopathia humeri – 1005
36.8.6 Kalkaneodynie und Achillodynie (Plantarer und dorsaler Fersensporn) – 1007
36.8.7 Osteoarthrosis deformans – 1010
36.8.8 Zervikal- und Lumbalsyndrom – 1013

36.9 Erkrankungen an Bindegewebe und Haut – 1014
36.9.1 Desmoid (aggressive Fibromatose) – 1014
36.9.2 Induratio penis plastica – 1016
36.9.3 Dupuytren-Erkrankung und Ledderhose-Syndrom – 1017
36.9.4 Keloide und hypertrophe Narben – 1019
36.9.5 Sonstige Erkrankungen an Bindegewebe und Haut sowie Hautanhangsgebilden – 1020

36.10 Erkrankungen des Knochens und der Weichteile – 1022
36.10.1 Aneurysmatische Knochenzysten – 1022
36.10.2 Pigmentierte villonoduläre Synovitis – 1022
36.10.3 Vertebrale Hämangiome – 1023
36.10.4 Heterotope Ossifikationen – 1023

Literatur – 1030

Überblick

Viele Erkrankungen, die im Gegensatz zu bösartigen Tumoren als benigne bezeichnet werden, werden mit ionisierenden Strahlen erfolgreich behandelt. Die Bestrahlung von schmerzhaften muskuloskeletalen Erkrankungen hat in Deutschland und Europa eine besonders lange Tradition (von Pannewitz 1970), und schon 1898 berichtete Sokoloff über die ersten guten Ergebnisse der Strahlentherapie bei einigen schmerzhaften »rheumatischen Erkrankungen«.

Die klassische Gliederung der bestrahlbaren Erkrankungen in entzündliche, degenerative, hyperproliferative, funktionelle und sonstige Krankheitsformen (Hess 1980) ist heutzutage überholt. Diese Erkrankungen sind nämlich insgesamt viel zu heterogen und werden daher am besten topographisch oder morphologisch in entsprechende Gruppen eingeteilt. Die Bestrahlung von nichtmalignen Erkrankungen hat in den letzten 10 Jahren weltweit wieder an Bedeutung gewonnen, obwohl sich das Indikationsspektrum und die eingesetzten Therapiekonzepte sehr verändert haben; es gibt auch deutliche Unterschiede zwischen dem angloamerikanischen, europäischen und deutschsprachigen Raum, die einerseits aus gewachsener Tradition andererseits aber auch aus Unterschieden in der Organisation und Ausbildung der Strahlentherapie herrühren (Leer et al. 1999; Order u. Donaldson 1998; Seegenschmiedt et al. 2000, 2004). Heute ist für die Indikation zur Strahlentherapie nichtmaligner Erkrankungen international nur die Bewertung nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) tragfähig.

36.1 Allgemeine Einführung

36.1.1 Rechtfertigende Indikation zur Durchführung der Strahlentherapie

Nichtmaligne Erkrankungen weisen zahlreiche Merkmale auf, die berechtigten Anlass zu ihrer Behandlung geben. Sie können invasiv und aggressiv wachsen ohne Metastasen zu setzen wie z. B. beim Desmoid; sie können kosmetisch entstellend und funktionell sehr störend sein wie beim Keloid oder der endokrinen Orbitopathie; teilweise können sie sogar lebensbedrohlich sein, z. B. beim therapierefraktären Hämangiom der Leber (Kasabach-Merritt-Syndrom) oder dem juvenilen Angiofibrom im Gesichtsbereich bei Kindern und Jugendlichen.

Wenn nichtmaligne Erkrankungen die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen, z. B. durch Schmerzen oder andere gravierende Krankheitssymptome, oder erhebliche Störungen im Alltag hervorrufen, kann ihre Behandlung mit Strahlen bei Versagen oder Nichtverfügbarkeit anderer Methoden indiziert sein. Insgesamt steht die Strahlentherapie bei den meisten nichtmalignen Erkrankungen selten an erster Stelle der Optionen, ist aber unter folgenden Umständen wohl indiziert:

36.1.2 Radiotherapieindikationen bei nichtmalignen Erkrankungen

- Nichtbehandlung führt zu individuell belastenden Folgen
- Versagen konventioneller Therapien (z. B. Medikamente)
- Versagen invasiver Maßnahmen (z. B. Operationen)
- Andere Therapien sind viel eingreifender (z. B. Operation)
- Andere Therapien haben höhere Risiken (z. B. Operation) bzw. lösen stärkere Nebenwirkungen aus (z. B. Medikamente) oder werden vom Patienten strikt abgelehnt
- Radiobiologische Grundlagen und Rationale sind überzeugend

Der Einsatz der Radiotherapie ist bei den meisten nichtmalignen Erkrankungen im Gegensatz zur Therapie von lebensbedrohlichen Krebserkrankungen als elektive Maßnahme (d. h. freiwillig gewählte Maßnahme) einzustufen, die den Facharzt gegenüber seinem Patienten – auch unter juristischen Aspekten – zu einer besonders sorgfältigen und anspruchsvollen Aufklärung verpflichtet. Ein gesondertes Augenmerk ist dabei auf das Risiko langfristiger Folgen zu richten, z. B. eine mögliche Auslösung sekundärer Malignome und Leukämien.

36.1.3 Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Radiotherapie

Wie bei malignen Erkrankungen ist auch für jede Indikation bei nichtmalignen Erkrankungen eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Radiotherapie und anderen möglichen Therapien nötig. Als mögliche Risiken zu berücksichtigen sind dabei:

- die organspezifischen akuten und chronischen somatischen Folgen,
- die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzung (bei Bestrahlungen im Beckenbereich) und
- die Möglichkeit der Entstehung von Sekundärtumoren und Leukämien.

Sie müssen mit den Patienten im Rahmen des erforderlichen Aufklärungsgespräches detailliert erörtert werden. Radiogene Akut- oder Spätfolgen sind angesichts der oft niedrigen Einzel- und Gesamtdosen eher vernachlässigbar, bei einer guten Lebenserwartung haben vielmehr die langfristigen und seltenen Risiken eine besondere Bedeutung.

Tab. 36.1 Tumorinduktion abhängig von Alter und Geschlecht, relatives Lebenszeitrisiko in Prozent pro Sievert. (Nach Jansen et al. 2001)

Altersgruppe (Jahre)	Männer (%/Sv)	Frauen (%/Sv)
≤ 10	25–26	32–33
11–20	15	19
21–30	13–14	17
31–40	7	8
41–50	5	6
51–60	4,5	5
61–70	3,5	4,5
71–80	2,5	3,0
> 80	1,0	1,5

36.1.4 Langzeitrisiko der Tumorinduktion

Unter Berücksichtigung internationaler Daten, die zur Auslösung von Tumoren und Leukämien nach Ganzkörperexposition mit radioaktiver Strahlung bekannt sind (UNSCEAR, BEIR), kann nach Jansen et al. (2001) das Risiko der Tumorinduktion geschlechts- und altersabhängig kalkuliert werden.

Dabei liegt der Mittelwert des Lebenszeitrisikos für höhere Strahlendosen bei Männern niedriger (9,5 %) als bei Frauen (11,5 %). Neben Alter und Geschlecht spielen auch die individuelle Strahlenempfindlichkeit (z. B. genetisch veranlagte Erkrankungen), die anatomische Lage der Erkrankung und die technischen Parameter der Bestrahlung sowie die verabreichte Einzel- und Gesamtdosis und mögliche Strahlenschutzmaßnahmen (z. B. Einsatz von Abschirmblöcken und optimale Einstrahlrichtung) eine wichtige Rolle für das individuell vorliegende Strahlenrisiko (Broerse et al. 1999; ICRP 1991). Tab. 36.1 fasst das Risiko der Tumorinduktion abhängig von Alter und Geschlecht zusammen (Jansen et al. 2001).

36.1.5 Prinzipien der Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen

Die Prinzipien der Bestrahlung von nichtmalignen Erkrankungen sind inzwischen national und auch international ausreichend definiert (Bureau of Radiological Health 1977; Order u. Donaldson 2000; Seegenschmiedt et al. 2000; Micke u. Seegenschmiedt 2002) und können unter den folgenden 10 Aspekten zusammengefasst werden:

Prinzipien der Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen. (Seegenschmiedt et al. 2000; Micke u. Seegenschmiedt 2002)

- Abschätzung des natürlichen Verlauf der Erkrankung ohne Therapie
- Abwägung von möglichen Folgen bei Nichtbehandlung des Patienten
- Datenlage über alternative Therapien und deren Therapieergebnisse
- Nutzen-Risiko-Abschätzung gegenüber anderen möglichen Maßnahmen
- Indikationsstellung gerechtfertigt, wenn konventionelle Therapie versagen, die Risiken und die Konsequenzen anderer Therapien höher sind und die Nichtbehandlung einschneidendere Folgen hat als eine Bestrahlung
- Individuelle Abwägung von potenziell langfristigen radiogenen Risiken
- Die Aufklärung umfasst alle Details der Strahlenbehandlung:
  - Zielvolumen
  - Dosiskonzept (Einzel- und Gesamtdosis)
  - Dauer der Einzelsitzung und Bestrahlungsserie
  - Relevante radiogene Risiken und Nebenwirkungen
- Schriftliches Einverständnis des Patienten nach umfassender Aufklärung
- Sicherung der langfristigen Nachsorge, um Ergebnis zu dokumentieren
- Einholung einer kompetenten Zweitmeinung in jedem Zweifelsfall und bei unsicherer Daten- oder Entscheidungsgrundlage.

36.1.6 Strahlentherapeutischer Facharztstandard

Die Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen sollte nur von sachkundigen Strahlentherapeuten ausgeübt werden. Bedingt durch andere Ausbildungswege beherrschen nur noch wenige Dermatologen und Radiologen die modernen strahlentherapeutischen Anwendungen.

Auch bei neuen Indikationen, z. B. der intravaskulären Bestrahlung in Kardiologie und Angiologie oder bei intraluminaler Bestrahlung der Urethralstenose, ist immer eine entscheidende Mitwirkung des Strahlentherapeuten bei der Indikationsstellung, Ausführung und Nachsorge der Patienten sicherzustellen. Nur der Facharzt für Strahlentherapie ist mit den vielfältigen technischen und klinischen Aspekten der modernen Strahlentherapie und der langfristigen Dokumentation (30 Jahre) und Nachsorge (10 Jahre) von bestrahlten Patienten vertraut. Er trägt die

Verantwortung für mögliche Langzeitfolgen (»Strahlenspätfolgen«). Sorgfältig sind Anamnese, klinische Untersuchung, Indikation und Definition des Radiotherapiekonzeptes sowie die Ausführung der Radiotherapie zu dokumentieren. Übergeordnete Regelungen (aktualisierte Röntgenverordnung und Strahlenschutzverordnung aus dem Jahr 2002) und Patientenschutzrichtlinien der EURATOM sind grundsätzlich zu beachten.

36.2 Evidenzbasierte Anwendung

Bei den meisten nichtmalignen Erkrankungen liegen abgesehen von wenigen Ausnahmen derzeit kaum prospektiv kontrollierte klinische Studien vor, die den Einsatz der Strahlentherapie nach den modernen Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin (EBM) rechtfertigen würden. Stattdessen werden heute noch die seit vielen Jahr(zehnt)en gebräuchlichen Therapiekonzepte eingesetzt.

Cave
Heute erfüllen nur empirisch basierte Therapiekonzepte aktuelle wissenschaftliche Ansprüche.

Kontrollierte randomisierte Studien sind nötig, um die etablierten Indikationen neu zu validieren, die Strahlentherapie mit den üblichen Standardverfahren zu vergleichen oder sie selbst in Bezug auf einzelne Parameter (Einzeldosis, Gesamtdosis und Fraktionierung) weiter zu verbessern. Bei allen neuen Indikationen ist eine systematische und schrittweise Vorgehensweise im Rahmen aufeinander aufbauender klinischer Studien sinnvoll.

36.2.1 Klinische Studien

Folgendes Design von Studien gilt allgemein für die klinische Medizin und kann so auch bei der Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen berücksichtigt und angewandt werden:

Studiendesign bei nichtmalignen Erkrankungen

- Phase 1 ermittelt Durchführbarkeit und Nebenwirkungsrate der strahlentherapeutischen Maßnahme (Dosisfindungsstudie); Beispiel: Ermittlung der minimal wirksamen Strahlendosis, um eine definierte klinische Wirkung (Endpunkt) zu erzielen.
- Phase 2 ermittelt mit dem in Phase 1 etablierten Dosiskonzept die Effektivität der zu prüfenden klinischen Maßnahme; Beispiel: Ermittlung der Ansprechrate eines Dosiskonzeptes bezogen auf eine definierte klinische Wirkung (Endpunkt).
- Phase 3 vergleicht das in Phase 2 etablierte Dosiskonzept mit etablierten nichtstrahlentherapeutischen Therapien im kontrollierten offenen oder einfach oder doppelt verblindeten Studienkonzept; Beispiel: Vergleich der Standarddosis mit Zusatztherapie (Konzept 1) mit der Standarddosis allein (Konzept 2) bezogen auf eine definierte klinische Wirkung (Endpunkt).
- Phase 4 überprüft systematisch bzw. repräsentativ festgelegte Therapiekonzepte bzw. Qualitätsstandards in einem Zeitraum oder einer geographischen Region, z. B. in Form von Patterns-of-care-Studien.

Bezogen auf nichtmaligne Erkrankungen liegen neuere Phase-3-Studien bei der prophylaktischen Radiotherapie zur Vermeidung heterotoper Ossifikationen, bei der Re-Stenoseprophylaxe an Gefäßen oder bei der endokrinen Orbitopathie und dem Pterygium vor. Dabei wurde die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der Strahlentherapie im Vergleich zu anderen Therapien oder Standardmaßnahmen nachgewiesen. Phase-3-Studien bauen auf positiven Phase-1- und Phase-2-Studien auf.

Cave
Der zu frühe Beginn von Phase-3-Studien ohne sichere Dosis-Wirkungs-Beziehung ist unzulänglich.

Ein solches Vorgehen wurde z. B. bei der senilen Makuladegeneration nicht eingehalten und hat zum Verlust der Bestrahlungsindikation geführt: In diesem Fall war eine Phase-3-Studie mit einem Radiotherapiekonzept eingeleitet worden, ohne dass dieses Dosiskonzept oder das gewählte Indikationsspektrum etabliert worden wäre; die gewählten Endpunkte bzw. Auswertungsstrategien waren nur bedingt geeignet.

Phase-4-Studien sind in der Strahlentherapie kaum bekannt, obwohl sie im Prinzip schon 1970 als Patterns-of-care-Studien (PCS) bei Tumoren durch Simon Kramer in die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) eingeführt wurden, um die Qualität der Therapie und die Resultate in der klinischen Strahlentherapie bei wichtigen Tumorerkrankungen zu überprüfen (Kramer u. Herring 1976; Kramer 1977). Analog und mit der gleichen Methodik hat die DEGRO-Arbeitsgemeinschaft »Radiotherapie von nichtmalignen Erkrankungen« 2 allgemeine und mehrere spezielle PCS zum Einsatz der Radiotherapie bei verschiedenen nichtmalignen Erkrankungen in den vergangenen Jahren durchgeführt (Seegenschmiedt et al. 2000, 2004). Daraus konnten allgemein akzeptierte Therapieleitlinien für die Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen entwickelt werden (Micke et al. 2001).

Für seltene nichtmaligne Erkrankungen sind die oben genannten Studienkonzepte aber ungeeignet; hier sind nur prospektive und gut organisierte nationale oder internationale Register nützlich, die alle möglichen klinischen Erfahrungen und Ergebnisse umfassend aufarbeiten und in geeignete Therapieempfehlungen ummünzen können.

36.2.2 Erfolgsbeurteilung und Endpunkte bei nichtmalignen Erkrankungen

Um das Ansprechen der Radiotherapie bei den nichtmalignen Erkrankungen zu beurteilen, sind allgemein gültige und validierte Kriterien nötig. Die Erfolgsbeurteilung kann einerseits durch den Patienten selbst (subjektiv) oder durch den behandelnden Arzt bzw. ein etabliertes fachspezifisches Verfahren (objektiv) erfolgen.

Da die Strahlentherapie bei vielen Indikationen mit zahlreichen anderen medizinischen Fachgebieten zusammenarbeitet, muss sie die fachspezifischen Kriterien für die Bewertung der jeweiligen nichtmalignen Erkrankung zugrunde legen. Die interdisziplinäre Auswertung setzt daher eine gemeinsame Definition und Anerkennung der Endpunkte und der Auswertungsstrategie bei den einzelnen nichtmalignen Krankheitsprozessen voraus.

Tab. 36.2 zeigt – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – einige wichtige Therapieziele mit ihren möglichen Beurteilungskriterien und Endpunkten für verschiedene nichtmaligne Erkrankungen.

36.3 Strahlenbiologische Voraussetzungen

Bei den verschiedenartigen nichtmalignen Erkrankungen können die aus der Tumortherapie bekannten radiobiologischen Mechanismen mit ihren deterministischen Strahleneffekten und die bekannten proliferierenden Zielzellen nicht oder nur teilweise als zutreffend angesehen werden, da die eingesetzten niedrigen Einzel-(0,5–1 Gy) und Gesamtdosen (5–10 Gy) zum größten Teil eine zellabtötende Wirkungen ausschließen, weshalb auch viele bekannte strahlenbiologische Prinzipien der Strahlentherapie entfallen müssen.

Stattdessen kommen viele andere strahlenempfindliche Zielzellen, zelluläre und funktionelle Mechanismen als Angriffspunkte für die Wirkung von ionisierenden Strahlen in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsprozess in Frage (Trott u. Kamprad 1999; Rubin et al. 1999; Rödel et al. 2002). Dazu gehören

- radiogene Wirkungen auf bestimmte Adhäsionsmoleküle (Hildebrandt et al. 2002; Kern et al. 2000; Rödel et al. 2002),
- die Induktion der Apoptose von Zielzellen (Kern et al. 1999),
- die Expression von Zytokinen in Makrophagen, Leukozyten, Endothel- und anderen Zellen (Hosoi et al. 2001; Rödel et al. 2002 a, 2002 b, 2004), außerdem
- vielfältige Einflüsse auf die Entzündungskaskade (Hildebrandt et al. 1998 a, 1998 b, Rödel et al. 2002 a) und den Ablauf des gesamten Entzündungsprozesses (Micke et al. 2003; Schaue et al. 2002).

Vermutlich wirkt die Strahlentherapie aber weit weniger über einen einzelnen Mechanismus als vielmehr durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Effekte.

36.3.1 Radiogene Reaktionen am Bindegewebe

Mehrere Wirkmechanismen und Einzeleffekte werden durch ionisierende Strahlen am Bindegewebe ausgelöst. Nach Gewebetrauma, bei akuten oder chronischen Entzündungen regulieren zahlreiche Zellsysteme die Reparaturvorgänge. Fibroblasten üben dabei eine zentrale Rolle aus, insbesondere in der reparativen Phase, die durch hohe Zellproduktion (Proliferation durch Mitose) und exzessive Stimulation von bestimmten Wachstumsfaktoren gekennzeichnet ist. Darüber hinaus haben ionisierende Strahlen auch auf die zelluläre Differenzierung einen ganz zentralen Einfluss (Rodeman et al. 1995; Von Wangenheim 1995).

Daraus erklären sich die verschiedenen klinischen Anwendungen

- bei der Re-Stenoseprophylaxe nach Stent-Implantation bzw. nach Gefäßdilatation am Gefäßendothel,
- bei der Vorbeugung von heterotopen Ossifikationen im Weichteilgewebe und
- an großen Gelenken nach schwerem Trauma (Fraktur, Operation, Verbrennung, Schädel-Hirn- oder Rückenmarkstrauma).

Die überschießende Fibroblastenreaktion ist bei einigen hyperproliferativen Vorgängen für den Krankheitsprozess verantwortlich, z. B.

- beim Anfangsstadium der Dupuytren-Erkrankung und des Ledderhose-Syndroms,
- bei der Entwicklung der Induratio penis plastica,
- bei Keloiden bzw. überschießenden Narbenbildung und
- bei Fortschreiten der aggressiven Fibromatose (Desmoid).

Die verstärkte auf Mitose beruhende Fibroblastenproduktion kann durch ionisierende Strahlen auf zellulärer Ebene

Tab. 36.2 Evidenzbasierte Endpunkte bei nichtmalignen Erkrankungen

Klinisches Beispiel	Therapieziele	Evaluationskriterien und Endpunkte
Re-Stenoseprophylaxe koronar, peripher, Shunts	(Organ-)Funktion erhalten	Erhalt der Perfusion: Angiographie und Blutflussparameter: Stenosegrad, Offenbleiben von Stents bzw. Shunts
Ossifikationsprophylaxe an Hüfte und anderen Gelenken	Beweglichkeit	Radiologische und funktionelle Evaluation von Hüftgelenk und anderen Gelenken mit Brooker-Score und Harris-Score
Endokrine Orbitopathie, Makuladegeneration, Pseudotumor orbitae	Sehfähigkeit	Augenärztliche Untersuchung im Verlauf: Orbitopathieindex bzw. Stanford-Score, Visuserhalt, Rückgang von einzelnen Augensymptomen (z. B. Doppelbilder)
Dupuytren-Erkrankung	Beweglichkeit	Erhalt der Hand- und Fingerfunktion: Tubiana-Score (Streckdefizit)
Ledderhose-Syndrom	Gehfähigkeit	Erhalt der Fuß- und Gehfunktion Knotengröße; Operationsnotwendigkeit
Pigmentierte villonodöse Synovitis (PVNS)	Beweglichkeit	Gelenkfunktion bzw. Beweglichkeit, Operationsnotwendigkeit
Keloid	Funktion und Kosmetik verbessern	Kosmetik und (Organ-)Funktion; Größenvergleich (Dicke; Länge) Rückgang von Symptomen, subjektive Zufriedenheit
Pterygium	Funktion und Kosmetik verbessern	Photographischer Vergleich
Osteoarthrose an Schulter, Hüfte, Knie und anderen Gelenken	Schmerzen lindern und	Schmerzreduktion: VAS-Score, orthopädischer Gelenk-Score
Tendinitis, Tendinopathie: Schulter, Ellenbogen, Ferse	Funktion verbessern	Orthopädische Gelenk-Scores; Lebensqualität (SF12)
Aktivierte degenerative Gelenkerkrankungen	Nebenwirkung vermindern	Vermeidung von Operation oder medikamentösen Maßnahmen
Arteriovenöse Malformation, vertebrale Hämangiome	Komplikation vermeiden	Angiographie: Nidus-Okklusion und Vermeidung von Blutungen
Benigne ZNS-Tumoren: Meningeome, Schwannome u. a.	Tumorprogress oder erneutes Auftreten vermeiden	MRT/CT-Imaging: kein Tumorprogress oder -rezidiv: Erhalt neurologischer Funktionen

sowohl in der Differenzierung beeinflusst als auch die verstärkte Proliferation unterdrückt werden.

36.3.2 Radiogene Reaktionen am Gefäßsystem

Die Endothelzellen der Kapillaren und der größeren arteriellen und venösen Gefäßen sind Ausgangsort für zahlreiche durch Zytokine vermittelte zelluläre Reaktionen und haben insgesamt ein hohes proliferatives Potenzial.

Hier wird u. a. ICAM-1, ein Mediator der Leukozyten-Endothel-Interaktion, durch niedrige Strahlendosen induziert (Behrends et al. 1994; Magiorella 1985). Gleiches gilt für Selektine, die die Penetration mononukleärer Blutzellen in das interstitielle Gewebe vermitteln (Magiorella 1985). Auch die endotheliale Prostaglandinfreisetzung kann durch ionisierende Strahlen moduliert werden (Hopewell et al. 1993). Daneben können auch einzelne Zell- und Membranfunktionen durch die Strahlenexposition verändert werden. Ansonsten fällt die Strahlenreaktion geschädigter und nichtbeeinträchtigter Endothelzellen in Abhängigkeit vom lokalen Gewebsmilieu sehr unterschiedlich aus.

Bei hohen Einzel- und Gesamtdosen kann es über eine Endothelschädigung zur Sklerosierung und Obliteration kleinster Gefäßen kommen; diese Strahlenspätreaktion ist an viszeralen Organen bekannt. Bei krankhaften Gefäßprozessen, z. B. Hämangiomen oder arteriovenösen Malformation, kann die hohe Strahlendosis langfristig zum

Verschluss der pathologischen Gefäße führen. Die Wirkung der Strahlentherapie ist dabei abhängig vom Dosiskonzept und der Art der nichtmalignen Erkrankung, die von den Gefäßen ausgeht oder über das Gefäßendothel vermittelt wird. Daher werden höher fraktionierte Dosen bzw. Einzeitdosen bei zerebralen arteriovenösen Malformationen oder den symptomatischen vertebralen Hämangiomen verwendet, während niedrigere Einzel- und Gesamtdosen zur Beeinflussung lokaler Entzündungsprozesse zur Anwendung gelangen, z. B. bei endokriner Orbitopathie, Pseudotumor orbitae, Furunkeln und Schweißdrüsenabszessen.

36.3.3 Radiogene Reaktionen bei Entzündungen

Niedrige Einzel- und Gesamtdosen üben antiinflammatorische Effekte auf mononukleäre Zellen des Immunsystems (Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten u. a.) und ortsständige Endothelzellen der Kapillaren aus. Sie können die Adhäsion von Entzündungszellen an die Kapillaroberfläche, die Durchlässigkeit der Kapillaren und die Migration spezifischer Entzündungszellen in das entzündete Gewebe nachhaltig beeinflussen (Rödel et al. 2002).

Unter den mononukleären Entzündungszellen gelten v. a. die Monozyten und die Makrophagen als sehr radiosensibel; sie können proinflammatorische Zytokine exprimieren wie die Interleukine (Interleukin-1, Interleukin-6 u. a.) oder die Nekrosefaktoren (TNF-α), die die Komplementkaskade und die Enzyme der Entzündungskette beeinflussen. IL-1 regt z. B. die Bildung und Freisetzung proinflammatorischer Prostaglandinen an. Auch die Synthese der induzierbaren Stickoxidsynthetase (iNOS) wird langfristig verändert. Über solche Mechanismen und Zellfunktionen kann die Schmerzentstehung und -ausbreitung unmittelbar beeinflusst werden. Die strahleninduzierten Änderungen der Makrophagenfunktion können daher auch zur Immunmodulation und Modifikation von Entzündungsprozessen führen (Hildebrandt et al. 1998; O'Brien-Ladner et al. 1993; Rödel et al. 2002; Sherman et al. 1991).

Die meisten akuten bakteriellen und viralen Entzündungen lösen im Körper eine Kette von Entzündungsreaktionen aus (»Entzündungskaskade«), die im weiteren Verlauf und unbeherrscht zur Chronifizierung der Entzündung führen kann. Üblicherweise reguliert der Körper im gut durchbluteten Gewebe den Entzündungsprozess nach einem feststehenden zeitlichen Muster bis hin zur »restitutio ad integrum«. In schlecht durchbluteten oder vernarbenden Regionen können körpereigene Abwehrmechanismen oder spezifische antiinflammatorische Medikamente (z. B. Antiphlogistika und Antibiotika) ihre Wirkung oft gar nicht oder nur unzureichend entfalten. Die bei solchen Krankheitsprozessen verfügbaren chirurgischen Optionen sind aber möglicherweise riskant oder verstümmelnd oder funktionell beeinträchtigend. In solchen Fällen kann die niedrig dosierte Bestrahlung den lokalen Entzündungsprozess beschleunigen und zum raschen Abklingen führen. Typische Beispiele für diese Wirkung sind die Strahlentherapie bei therapierefraktären Nagelbettentzündungen (Paronychie) und Schweißdrüsenabszessen (Hidradenitis suppurativa).

Viele chronische Entzündungsvorgänge werden über Antigen-Antikörper-Reaktionen ausgelöst und über mononukleäre periphere Blutzellen (Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten etc.) im Immunsystem vermittelt und in ihrer Entwicklung gesteuert. Ionisierende Strahlen können dazu beitragen, solche Zellpopulationen im Entzündungsgeschehen zu unterdrücken oder deren Wirkung so zu modulieren, dass der Fortgang der entzündlichen Erkrankung nachhaltig beeinflusst wird. Mögliche klinische Beispiele für diese Wirkung sind die endokrine Orbitopathie und der Pseudotumor orbitae.

36.3.4 Radiogene Reaktionen bei schmerzhaften Prozessen

Viele degenerative Prozesse im Bereich von hypotrophen Geweben wie z. B. den Sehnen, Bändern und Gelenken können durch chronische Entzündungsvorgänge Schmerzen verursachen und verschiedene Formen der Funktionseinbuße im Bewegungsapparat auslösen. Zwar können durch die Bestrahlung nicht die degenerativen Prozesse an sich beeinflusst werden, doch lassen sich über eine Verminderung der Begleitentzündung eine gute bis vollständige Schmerzlinderung und darauf aufbauend eine verbesserte Funktion der betroffenen Gelenke und Gliedmaßen erreichen.

Tipp

Die Bestrahlung eignet sich für eine Vielzahl degenerativer Prozesse an Sehnen (Tendinitis), Gelenken (Osteoarthritis, Synovitis), Schleimbeuteln (Bursitis) und im Bereich der gelenknahen Weichteile.

Darüber hinaus wurde noch eine bisher kaum belegte analgetische Wirkung durch von Vieten (1977) am autonomen Nervensystem postuliert und beispielsweise mit der Beeinflussung neuralgiformer Schmerzen in Verbindung gebracht, z. B. bei Zoster- und Trigeminusneuralgie. Auf welche Weise und welche Zielzellen hier beeinflusst werden sollen, ist bislang noch ungeklärt, klinisch jedoch gut nachgewiesen.

Tab. 36.3 Wirkmechanismen und Dosierungskonzepte

Wirkungsmechanismen	Einzeldosis (Gy)	Gesamtdosis (Gy)
Zelluläre Gen- und Proteinexpression, z. B. Ekzeme	< 2,0	< 2
Entzündungshemmung bei Lymphozyten, z. B. bei Pseudotumor orbitae	0,3–1,0	2–6
Proliferationshemmung bei Fibroblasten, z. B. bei Keloiden	1,5–3,0	8–12
Proliferationshemmung benigner Tumoren, z. B. beim Desmoid	1,8–3,0	45–60

36.3.5 Wirkmechanismen für individuelle Bestrahlungskonzepte

Die einzelnen Zielzellen und möglichen pathogenetischen Mechanismen der verschiedenen nichtmalignen Erkrankungen zu kennen, heißt auch die radiogenen Therapiekonzepte konsequent darauf abzustimmen und ihre Wirkungen systematisch zu überprüfen. Entsprechend müssen daher alle bisher bekannten Strahlentherapiekonzepte in klinischen Studien systematisch evaluiert und bei Bedarf auch neue (strahlen)biologische Konzepte und Ansätze entwickelt werden, um die klinische Wirksamkeit weiter zu verbessern.

Neue strahlenbiologische Modelle sind dafür notwendig, um die manchmal nur klinisch beobachteten Effekte besser zu verstehen. Die bei den nichtmalignen Erkrankungen eingesetzten Dosierungskonzepte unterscheiden sich gerade aufgrund der verschiedenen oben angegebenen möglichen Wirkungsmechanismen noch sehr stark voneinander (Tab. 36.3). Insgesamt besteht bei den meisten nichtmalignen Erkrankungen noch ein großes theoretisches und klinisches Forschungspotenzial. Neben der radiobiologischen Grundlagenforschung sind aber auch gezielte Anwendungsbeobachtungen und eine systematische Therapieoptimierung bei traditionellen und neuen Indikationen erforderlich.

36.4 Strahlenphysikalische Voraussetzungen

36.4.1 Grundlagen der Bestrahlungsplanung

Die Strahlentherapie nichtmaligner Erkrankungen wird mit den radiophysikalischen Prinzipien und Techniken wie bei bösartigen Tumoren durchgeführt. Im Rahmen der medizinischen Bestrahlungsplanung sind neben der histologischen Sicherung und klinischen Diagnosestellung auch bildgebende Verfahren notwendig, um den Krankheitsprozess topographisch-anatomisch festlegen zu können.

Die physikalische Bestrahlungsplanung definiert das Zielvolumen und die genaue Dosisverschreibung, die auf dem ICRU-50-62-Konzept basiert (Referenzpunktkonzept, Angabe von Minimal- und Maximaldosis im Zielvolumen). Die Ausdehnung des jeweiligen Krankheitsprozesses bestimmt die Größe des zu behandelnden Zielvolumens (»planning target volume« PTV, »clinical target volume« CTV) und die am besten geeignete Art und Energie der zu wählenden Strahlung (Photonen bzw. Elektronen). Je nach Lage des Zielvolumens und der zu schützenden Normalgewebe müssen unterschiedliche Strahlenenergien (Orthovolt-, Hochvolt- und Megavolttherapie) und Bestrahlungstechniken eingesetzt werden. Die dreidimensionale CT-gestützte Bestrahlungsplanung ist dabei den tiefer gelegenen Krankheitsprozessen vorbehalten und wird bei höheren Bestrahlungsdosen erforderlich. Einfache Stehfeldtechniken kommen v. a. bei sehr oberflächlich gelegenen Prozessen zum Einsatz.

36.4.2 Oberflächennahe Läsionen

Bei den meisten oberflächlichen Läsionen ist der Einsatz der konventionellen Röntgenstrahlen (Orthovoltgerät) mit ≤ 300 kV Photonenenergie und Fokus-Haut-Abstand von 20–40 cm lang geübte Tradition. Dabei werden Absorption und Eindringtiefe der verwendeten Röntgenstrahlung in Abhängigkeit von der Tubusgröße und dem gewählten Härtungsfilter aus den Standardtabellen abgelesen.

Bei dieser Technik liegen die Maximaldosen immer im Niveau der Haut. Die Eindringtiefe kann dabei nur über den Einsatz von unterschiedlich dickem Bolusmaterial moduliert werden. Die Bestrahlungsfläche der feststehenden Bestrahlungstubusse kann außerdem noch individuell durch biegsame Bleifolien oder elastische Bleigummifolien (1–3 mm Dicke) begrenzt werden. In diesem Fall müssen die Tabellenwerte für die Bestrahlung korrigiert werden. Speziell angefertigte Abschirmungen aus Bleifolie oder Goldkalotten werden bei der Bestrahlung im Bereich der Mund- und Nasenhöhle bzw. im Bereich von Augen und Augenlidern eingesetzt. Zusätzlich ist bei

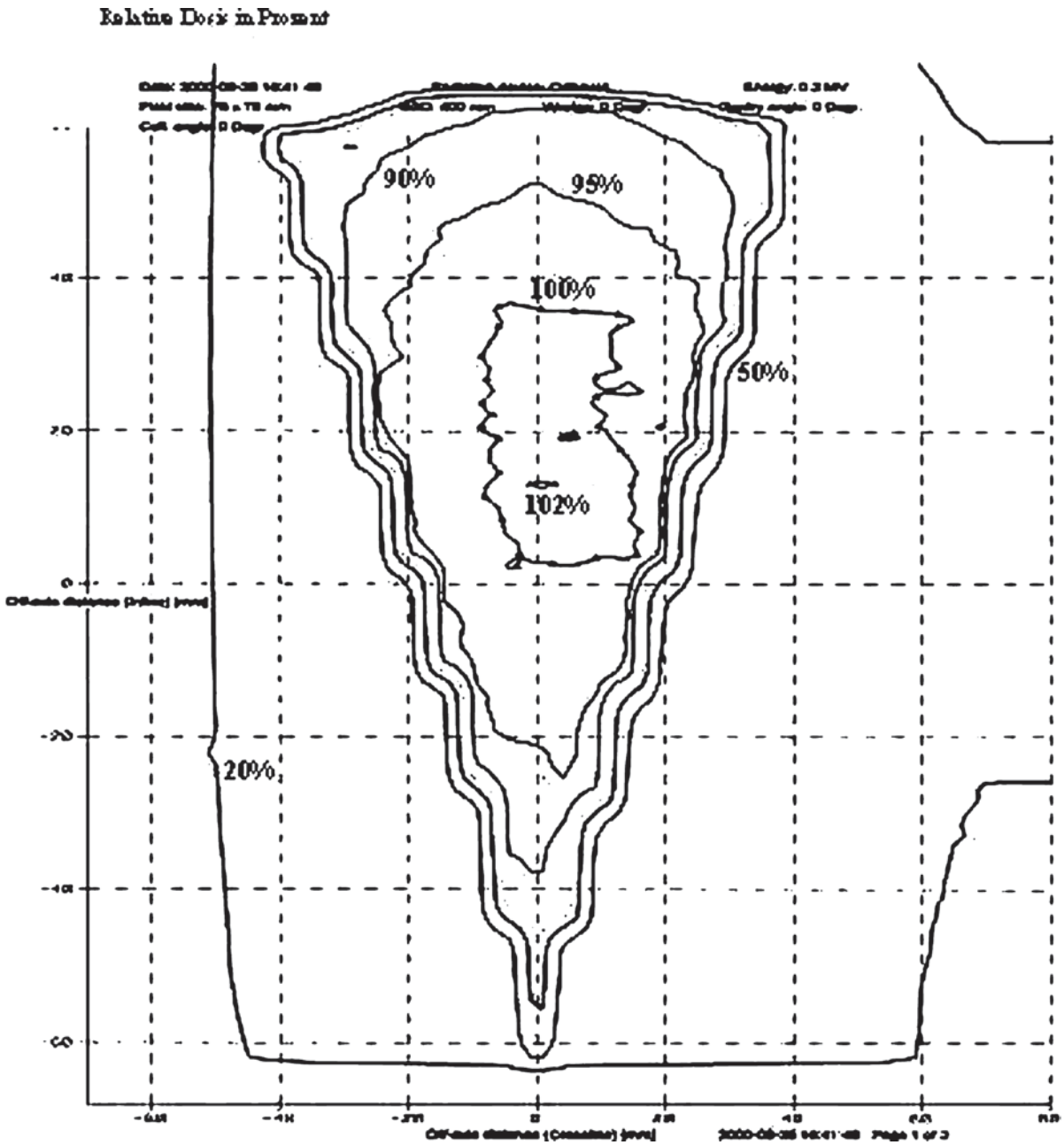


Abb. 36.1 Isodosenverlauf einer V-förmigen Bleigummischablone zur Feldanpassung beim Morbus Dupuypren; der Halbschattenbereich am Feldrand beträgt etwa 8–10 mm

kleinen Zielvolumina (z. B. Fingergelenke) der Einsatz von Bolusmaterial zu empfehlen, um die gesamte Tubusfläche auszulasten, da sonst Dosiskorrekturen nötig sind.

Durch einen zunehmenden Mangel an Orthovoltgeräten kommen für oberflächliche Läsionen vermehrt Elektronen von Linearbeschleunigern mit Energien von ≤ 9 MeV zum Einsatz. Klinisch gibt es keine Unterschiede in der Wirksamkeit beider Verfahren. Bei dieser Bestrahlungstechnik liegt die Hautdosis unter 90 % der Maximaldosis, sodass ggf. ein Gewebsbolus von 5–10 mm Dicke notwendig wird, um auch im Hautniveau die maximale Dosis zu applizieren. Zur Schonung nicht erkrankter Gewebe in der Umgebung des Krankheitsprozess werden individuell gegossene Bleiabdeckungen von 5–10 mm Dicke direkt am Elektronentubus angebracht. Zum Schutz der Gonaden im Beckenbereich oder der Schilddrüse im Halsbereich werden im Einzelfall spezielle Schutzmaßnahmen empfohlen (Bleikragen, Bleischürze; Abb. 36.1).

Tab. 36.4 Abschirmung bei verschiedenen Strahlenenergien (Transmission < 5 %)

Klinischer Einsatz	Energie bzw. Technik	Abschirmung
Stehfelder bei oberflächlichen Läsionen	≤ 120 kV Orthovolt	1–1,5 mm Pb
Gegenfelder bei tiefer gelegenen Läsionen	200–300 kV Orthovolt	
	bei 1–2 mm Cu Filter	1,5–2,5 mm Pb
	bei 2,5 mm Cu Filter	2,5–5 mm Pb
Steh- und Gegenfelder bei tiefer gelegenen Läsionen	^{60}Co bis 2 MV Photonen	5,0–6,0 cm Pb
Stehfelder bei oberflächlichen Läsionen	Linac > 9 MV Elektronen	0,5–1,0 cm Pb
Steh- und Gegenfelder bei tiefer gelegenen Läsionen	Linac > 4 MV Photonen	6,0–8,0 cm Pb

Cave
Die Bleidicke nimmt mit der Energie der eingesetzten Elektronen zu: Pro 1 MeV Elektronenenergie sind etwa 0,5 mm Blei für eine Transmission von 0,5 % pro MeV an der Hautoberfläche nötig.

36.4.3 Tiefer gelegene Läsionen

Tiefer gelegene Läsionen werden mit Photonenenergien von > 6 MV am Linearbeschleuniger bestrahlt. Die Maximaldosis liegt in Abhängigkeit von der Energie bis zu mehreren Zentimetern unter der Haut. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel über isozentrische opponierende Stehfelder. In besonderen Situationen können auch koplanare Mehrfeldertechniken zum Einsatz kommen.

Für die individuelle Feldkollimierung werden Bleiabschirmungen mit 5–6 Halbwertsschichtdicken hergestellt und eingesetzt, sofern kein Multileaf-Kollimator zur Verfügung steht. In bestimmten Körperregionen müssen u. U. Spezialabschirmungen hergestellt werden, z. B. hängende Augenblöcke oder im Beckenbereich ein spezieller Hodenschutz. Tab. 36.4 fasst die heutzutage möglichen Abschirmtechniken für die verschiedenen Energien und Strahlenarten zusammen.

Zusätzliche Hilfsmittel bei der Bestrahlung nichtmaligner Erkrankungen stellen Lagerungshilfen und Bestrahlungsmasken zur Immobilisation des Beckens, des Kopfes und der Extremitäten dar. Sie spielen v. a. bei nichtmalignen intrakraniellen Prozessen eine entscheidende Rolle.

36.4.4 Intrakranielle Läsionen

Intrakranielle Prozesse werden mit stereotaktischen Bestrahlungstechniken an dezidierten Linearbeschleunigern oder am Gamma-knife an spezialisierten Zentren behandelt. Auch die Protonen- und Schwerionentherapie wird an speziellen Zentren bei ausgewählten Indikationen eingesetzt.

Bei der stereotaktischen Radiotherapie erlauben nichtkoplanare Techniken und der Einsatz vieler Bestrahlungsbögen oder individuell kollimierter Stehfelder äußerst steile Dosisgradienten zwischen dem ausgewählten Zielvolumen und den kritischen (z. B. Hirnstamm, Hirnnerven) bzw. zu schonenden Hirnstrukturen (z. B. motorische oder sensorische Regionen). Zur Immobilisation des Kopfes wird bei der Einzeitbestrahlung ein stereotaktischer Ring am Kopf angebracht und direkt am Bestrahlungstisch fixiert; bei fraktionierter Bestrahlung wird eine abnehmbare sehr stabile Kopfmaske hergestellt. Neue Entwicklungen der stereotaktischen Strahlentherapie erlauben die intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) mit unterschiedlichen Dosisprofilen pro Einzelfeld und eine automatische Anpassung der individuellen Kollimierung bei den Bestrahlungsbögen (Dynamic-Arc-Technik). Hier sind spezielle Softwareprogramme, ausgefeilte Qualitätssicherungsprogramme und eine spezielle Ausbildung erforderlich, um die hohen Anforderungen an die Technik und Dosiskonzepte zu erfüllen. Im Wesentlichen geht es dabei darum, die Dosis am Tumor weiter zu steigern, die Belastung kritischer Strukturen weiter zu senken und eine bessere Konformität zu erzielen.

36.5 Klinische Ausgangsbedingungen in Deutschland

Die Strahlentherapie nichtmaligner Erkrankungen hat eine sehr lange Tradition in Deutschland. Gerade im letzten Jahrzehnt wurden zahlreiche theoretische und klinische Fortschritte gemacht, die diesem Teilbereich

Tab. 36.5 Bestrahlung von nichtmalignen Erkrankungen in Deutschland

	Periode 1994–1996			Periode 2001–2002			
	Institution						
	Universität	Kommunal	Subtotal	Universität	Kommunal	Praxis	Subtotal
Entzündliche Dx	80	376	456	84	350	69	503
Degenerative Dx	1974	10 626	12 600	2552	15 202	5998	23 752
Hyperproliferative Dx	325	602	927	190	787	275	1 252
Funktionelle und andere Dx	2167	3 932	6 099	1697	7 858	1082	10 637
Stereotaktische	Nicht	Nicht	155	585	140	9	734
Radiotherapie-Dx	bekannt	bekannt					
Seltene Dx	–	–	–	50	59	9	118
Nicht spezifizierte Dx	–	–	–	92	109	213	414
Gesamt	4546	15 536	20 082	5250	24 505	7655;	37 410
				plus 704	plus 8 969	–; –	plus 17 328
				(plus 15,5 %)	(plus 57,7 %)		(plus 86,3 %)

Dx Diagnosen.

der Strahlentherapie auch international eine erhebliche Bedeutung verschafft haben. Diese positive Entwicklung stützt sich auch auf die 2004 publizierte Patterns-of-care Studie (PCS) der DEGRO-AG »Nichtmaligne Erkrankungen«, die aus den Jahren 2001–2002 stammt und im Vergleich zu den Jahren 1994–1996 ausgewertet wurde (Seegenschmiedt et al. 2004).

Im Rahmen der PCS wurden mit einem Fragebogen bei allen deutschen Strahlentherapieinstitutionen folgende Punkte bei den häufigsten nicht-malignen Erkrankungen erfasst:

- die technische Ausstattung,
- die Patientenzuweisungen,
- die speziellen Indikationen und
- die Strahlentherapiekonzepte.

Insgesamt konnten bei 146 von 180 (81 %) angeschriebenen Institutionen vollständige auswertbare Angaben gewonnen werden, davon sind 23 Universitätskliniken, 95 Versorgungskrankenhäuser und 28 private Strahlentherapiepraxen. Die einzelnen Krankheitsgruppen, Erkrankungen pro Institution und Radiotherapiekonzepte wurden nach ihrer Häufigkeit und im Verhältnis zwischen den Institutionen analysiert und mit der ersten PCS aus den Jahren 1994–1996 verglichen (Seegenschmiedt et al. 2002).

In den 137 (94 %) Institutionen standen insgesamt 415 (Mittel 1,7; Spannweite 0–4) Megavoltgeräte und in 78 (53 %) Institutionen 112 (Mittel 1,1; Spannweite 0–2) Orthovoltgeräte zur Verfügung. Im Mittel wurden pro Jahr insgesamt 37 410 Patienten wegen nichtmaligner Erkrankungen behandelt. Detaillierte Ergebnisse im Vergleich zu 1994–1996 zeigt Tab. 36.5:

Der Großteil der Radiotherapieindikationen lag bei den degenerativen (23 752; 63,5 %) und funktionellen Erkrankungen (10.637; 29,5 %); 503 (1,3 %) Patienten wurden wegen entzündlicher, 1243 (3,3 %) wegen hyperproliferativer Erkrankungen und 734 (1,9 %) wegen stereotaktischer Indikationen bestrahlt. Im Vergleich zur ersten PCS stieg die Patientenzahl pro Jahr signifikant an (plus 86,3 %).

Die meisten Erkrankungen wurden gemäß der Konsensusleitlinien (Seegenschmiedt et al. 2002) behandelt: Die Dosierungskonzepte (Einzel- und Gesamtdosis) schwankten weit weniger im Zeitabschnitt 2001–2002 im Vergleich zur vorherigen PCS von 1994–1996. Nur 5 (3,4 %) Institutionen wurde eine Änderung von Einzel- und Gesamtdosis oder Bestrahlungstechnik aufgrund der eingereichten Daten empfohlen. Es fanden sich univariat statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Institutionen und Krankheitsgruppen.

36.6 Erkrankungen im Zentralnervensystem und Kopf-Hals-Bereich

Auch nichtmaligne Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) können durch lokale Ausdehnung und Druck auf Nachbarstrukturen zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Symptomen führen. Je nach Wachstumsgeschwindigkeit kann sich das umgebende Gewebe anpassen und die klinische Diagnose verzögern.

Tipp

Die perkutane Strahlentherapie inkl. der einzeitigen oder fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie sowie die Brachytherapie sind für einige benigne Tumorenformen und Erkrankungen im Gehirn und in der Kopf-Hals-Region von großem Vorteil.

36.6.1 Meningeom

Definition und klinische Merkmale

Meningeome machen 15–20 % der primären Hirntumoren aus und kommen bevorzugt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr vor. Es besteht eine klare Prävalenz für Frauen (1,8:1).

Die meist recht langsam wachsenden Tumoren nehmen ihren Ausgang von den Kappenzellen der Arachnoidea. Prinzipiell können Meningeome überall innerhalb des Schädels wachsen, in etwa 10 % der Fälle kommen sie multipel vor. Neben den Konvexitätsmeningeomen treten sie oft an der Schädelbasis auf, wo sie zum Teil infiltrativ in den Knochen einwachsen. Gemäß ihrer Lokalisation bezeichnet man sie dort als Keilbein-, Klivus- oder Felsenbeinmeningeom.

Cave

Mitunter ist die Nomenklatur irreführend, denn das Olfaktoriusmeningeom entspringt natürlich nicht aus dem N. olfactorius, sondern hat seinen Namen wegen der Nähe zum Riechnerven; die bessere Bezeichnung ist frontobasales Meningeom.

Die meisten Meningeome sind nach WHO-Klassifikation als Grad I einzustufen und somit eigentlich gutartig. Die Einschränkung »eigentlich« ist angezeigt, da mitunter Größe, Lage und Ausbreitung für den Patienten schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen können, wie sie auch bei einem malignen Tumor nicht bedrohlicher sein könnten.

Mittels CT und MRT können Meningeome gut vom Hirngewebe abgegrenzt werden. Nach WHO sind 4 Formen zu unterscheiden. Weniger als 10 % der Patienten weisen die aggressive und maligne Form auf (WHO Grad IV), die zu ausgedehnten Infiltrationen und sogar Metastasen führen kann. Mögliche Lokalisationen und Häufigkeiten der Meningeome zeigt Tab. 36.6.

Tab. 36.6 Lokalisation und Häufigkeit intrakranieller Meningeome

Lokalisation	Häufigkeit (%)
Meningeome parasagittal und an der Falx	23–27
Meningeome der Konvexität	12–29
Meningeome am Os sphenoidalis	14–19
Meningeome am N. olfactorius	4–10
Supraselläre Meningeome	7–10
Meningeome am N. opticus	1–3
Meningeome am Sinus cavernosus	6
Meningeome am Klivus	4
Meningeome an der Falx	2
Ventrikuläre Meningeome	1–3
Tentorielle Meningeome	3
Meningeome der hinteren Schädelgrube	6–12

Die klinischen Symptome sind lageabhängig und charakteristisch, wie bei malignen Tumoren: Das Krankheitsbild bestimmen

- Kopfschmerz,
- Erbrechen,
- Papillenödem und
- fokale Krampfanfälle.

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die Therapieoptionen beim Meningeom sind vielfältig. Nicht jedes Meningeom muss behandelt werden: Asymptomatische Patienten mit keinem oder nur einem geringen Begleitödem, aber auch ältere Patienten mit geringen Symptomen und langsamer Progredienz werden regelmäßig klinisch untersucht, das Tumorwachstum wird mittels MRT in 6-monatigen Intervallen kontrolliert.

Bei den verschiedenen chirurgischen Maßnahmen werden die Meningeome nach Simpson in 5 Klassen eingeteilt (Simpson 1957; Tab. 36.7). Die Prognose und Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorkontrolle nimmt mit Zunahme der Simpson-Klassifikation ab.

Therapie der Wahl ist die radikale chirurgische Resektion. Die chirurgische Intervention wird dabei bestimmt von

- Lebensalter und Lebenserwartung,
- Allgemeinzustand und
- neurologischen Rahmenbedingungen.

Tab. 36.7 Einteilung der Meningeome nach Operationserfolg bzw. Resektion. (Simpson 1957)

Simpson-Klassifikation	Beschreibung der Operation bzw. Resektionausmaß
Simpson I	Komplette makroskopische Tumorentfernung mit anhängender Dura sowie des evtl. betroffenen Anteils der Schädelkalotte
Simpson II	Komplette makroskopische Entfernung von Tumor mit anhängender Dura mittels Diathermie
Simpson III	Komplette makroskopische Entfernung des Tumors ohne anhängende Dura oder evtl. zusätzliche extradurale Anteile
Simpson IV	Partielle makroskopische Tumorentfernung unter Belassung der intraduralen Tumoranteile
Simpson V	Einfache dekompressive Maßnahmen und bioptische Sicherung des Tumors

Für benigne Meningeome ist die komplette makroskopische Entfernung von Tumor samt anhängender Dura und evtl. betroffener Anteile der Schädelkalotte (Simpson I) oft möglich.

Cave
Die totale Resektion ist erschwert, wenn der Tumor Knochenanteile, Gehirn, Gefäße oder Hirnnerven infiltriert oder ummauert hat.

Die komplette Resektion ist auch nahe der Schädelbasis, am zerebellopontinen Winkel oder Sinus cavernous sinus schwierig. Nach kompletter Resektion ist die Rezidivrate niedrig; nach subtotaler Resektion führt die additive Bestrahlung langfristig zu guten Ergebnissen (Mathiesen et al. 1996; Ciric u. Rosenblatt 2001). Die lokale Kontrolle nach chirurgischer Intervention beträgt 91, 81, 71 und 56 % für Resektionen nach Simpson I–IV. Das 5- und 10-Jahres-rezidivfreie-Überleben nach totaler Resektion beträgt 93 und 80 %, fällt aber auf 63 und 45 % nach subtotaler Resektion ab.

Cave
In einigen Fällen erfolgt präoperativ eine Embolisation, um die Blutzufuhr zu reduzieren, doch ist das Vorgehen nicht etabliert und langfristig evaluiert.

Rezidivierende oder aggressiv wachsende Meningeome können auch mit Zytostatika behandelt werden, z. B. Ifosfamid, Doxorubicin, Dacarbazin und Hydroxyurea (Stewart et al. 1995; Kyristis 1996). Größere Erfahrungen und langfristige Ergebnisse fehlen auch hier. Auch die Hormontherapie mit Tamoxifen (Goodwin et al., 1993) oder Mefipriston (Grunberg et al. 1991) hat in Einzelfällen zu Regressionen geführt.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Radiotherapie stellt eine effektive Alternative oder Ergänzung zur Operation dar (Abb. 36.2). Die Indikation zur perkutanen Radiotherapie besteht bei:

- Tumorrest nach subtotaler Resektion,
- Tumorrezidiv nach vorangegangener Operation,
- Inoperabilität wegen der Nähe von kritischen Hirnstrukturen oder
- bei verschiedenen Komorbiditäten, die eine operatives Vorgehen verbieten.

Bei inkompletter Resektion ist die additive kurative Strahlentherapie indiziert. Die Radiotherapie wird dabei postoperativ und nicht erst bei erneutem Rezidiv durchgeführt, da bei Verzögerung der Tumor wesentlich schlechter zu kontrollieren ist. Wegen der höheren Rezidivrate bei WHO-Grad-II/III-Meningeomen wird auch die adjuvante Strahlentherapie empfohlen (Milosevic et al. 1996).

Ist bei Begleiterkrankungen oder ungünstigem Tumorsitz eine primäre Operation nicht möglich oder wird diese verweigert, ist die primäre Strahlentherapie indiziert und führt langfristig zur Wachstumshemmung bei vielen Meningeomen (Debus et al. 2001). Remissionen nach Radiotherapie treten wie bei anderen benignen intrakraniellen Tumoren langsam und oft nur geringfügig ein. Ziel der primären Radiotherapie ist der Erhalt oder die Verbesserung der reduzierten neurologischen Funktion(en) und die Verhinderung des weiteren Tumorwachstums. Die postoperative Radiotherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle signifikant und erreicht bei subtotal resezierten Meningiomen ein 10-Jahres-progressionsfreies-Überleben von 90 % (Taylor et al. 1988; Goldsmith 1994; Nutting 1999).

Benigne Meningiome werden mit 1 cm Sicherheitsabstand und 54 (50–58) Gy Gesamtdosis (Einzeldosis 1,8–2 Gy) bestrahlt. Zur Schonung normaler Hirnstrukturen ist die 3-D-CT- bzw. MRT-geplante, konformale Radiotherapie heute Standard. Maligne und aggressive Meningeome müssen mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm und bis zu 68 Gy Gesamtdosis bestrahlt werden. Es sollten stereotaktische (SRT) und intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bevorzugt werden. Kleine Läsionen werden mit SRT (Radiochirurgie) am modifizierten Linear-

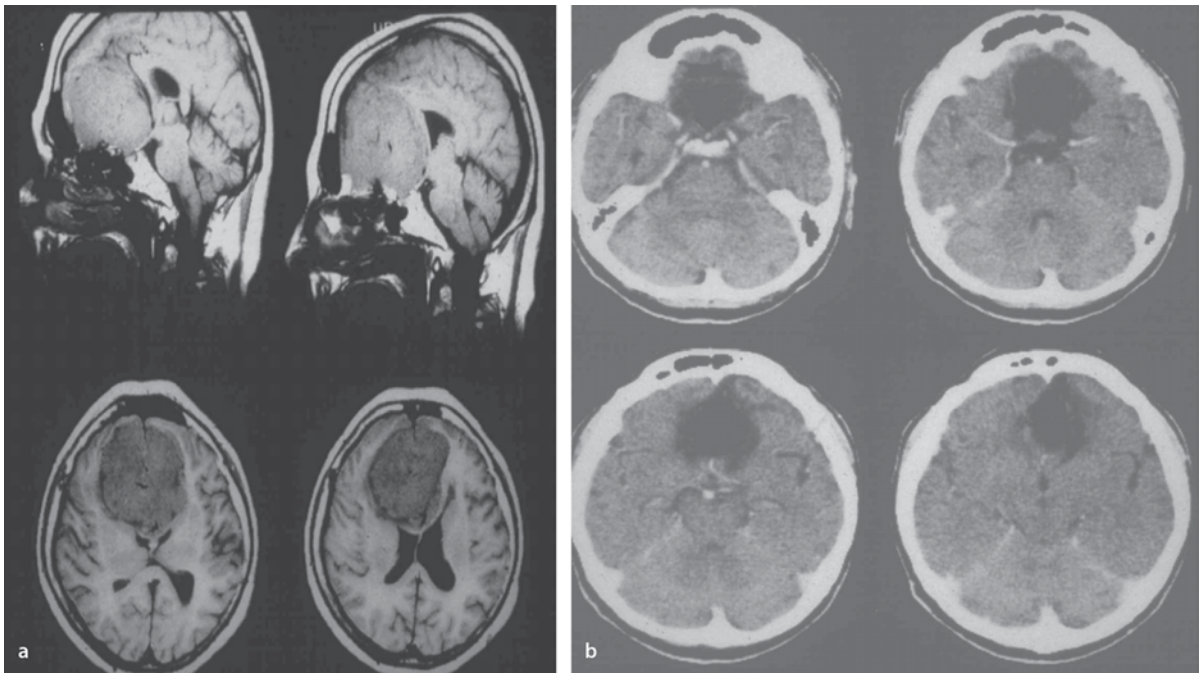


Abb. 36.2 Frontobasales Meningeom **a** vor mikrochirurgischer Exstirpation **b** nach mikrochirurgischer Exstirpation

beschleuniger oder Gamma-knife sehr effektiv behandelt. In der Regel werden Einzeldosen von 15–25 Gy appliziert (Engenhart et al. 1990; Kondziolka et al. 1999; Muthukumar et al. 1998). Spezielle Zentren (z. B. Boston, Heidelberg, Loma Linda etc.) setzen Protonen oder Schwerionen kombiniert mit Photonen oder Protonen allein ein. Die Gesamtdosis beträgt zwischen 53 Cobalt-Gray-Äquivalent (CGyE) in 27 Fraktionen bis zu 74 CGyE in 16 Fraktionen (Vernimmen et al. 2001; Wenkel et al. 2000). Auch Gesamtdosen von 24 CGyE in 4 Fraktionen war wirksam (Gudjonsson et al. 1999).

36.6.2 Hypophysenadenom

Definition und klinische Merkmale

Hypophysenadenome treten bei 3–4 pro 100 000 Einwohner auf und machen 10–12 % aller intrakraniellen Tumoren aus. Sie entstehen aus Zellen der Adenohypophyse und sind benigne und langsam wachsend.

In 70 % ist die Hormonproduktion vermehrt, meist Prolaktin, ACTH oder Cortisol, selten TSH oder Gonadotropine betreffend. Große Adenome bedrängen das Chiasma und lösen Sehstörungen oder eine bitemporale Hemianopsie aus oder werden durch partielle bis komplette Insuffizienz der Hypophyse symptomatisch; etwa 20 % haben Kopfschmerzen. Manche Tumore brechen lateral aus der Sella aus, bedrängen vaskuläre Strukturen (Sinus-cavernosus-Syndrom) und lösen Ophthalmoplegien aus. Das Wachstum in Richtung Hypothalamus bedroht häufig die Hormonausschüttung der Adenohypophyse bis hin zum Panhypopituitarismus.

Neben der körperlichen Untersuchung mit neurologischem und ophthalmologischem Status sind MRT und CT bei der Diagnosestellung die bildgebenden Verfahren der ersten Wahl. Die endokrinologische Diagnostik umfasst

- Prolaktin,
- STH,
- IGF-1,
- Kortisol,
- TSH,
- fT4,
- LH,
- FSH und
- Testosteron bzw. Östradiol.

Die Basalwerte müssen in Kenntnis der Klinik interpretiert und ggf. in Zusammenarbeit mit dem Endokrinologen noch durch Spezialdiagnostik ergänzt werden.

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die therapeutischen Optionen umfassen operative Maßnahmen, Medikamente und die perkutane Bestrahlung, manchmal auch nur das beobachtende Zuwarten. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie geben genaue Entscheidungshilfen (Quabbe et al. 1997).

Operative Therapie

Die Primärtherapie ist heute bei allen Hypophysenadenomen mit Ausnahme des Prolaktinoms die transsphenoidale, selektive Adenektomie.

Der transkranielle Zugang wird z. T. bei parasellärer Ausbreitung gewählt. Mikroadenome (≤ 10 mm) werden radikal entfernt und erfordern keine Zusatztherapie. Bei Tumorresten nach Operation wird die Hormonproduktion oft medikamentös kontrolliert. Bei Makroadenomen (> 10 mm) ist die Operation wegen der Gefahr der Kompression des Chiasma opticum mit Folge von Gesichtsfeldausfallen indiziert. Der Druck kann auch zur Hypophyseninsuffizienz führen. Hormonausfälle bessern sich postoperativ nur teilweise. Die Operationsindikation besteht auch bei autonomer Hormonsekretion.

Bei Gonadotropinomen oder Prolaktinomen ohne Kompression wird in der Menopause oft auf die Therapie verzichtet.

Medikamentöse Therapie

Prolaktinome werden primär medikamentös mit Dopaminagonisten behandelt, auch wenn bei großen Tumoren ein Kompressionssyndrom besteht. Eine deutliche Tumorverkleinerung kann damit z. T. bereits innerhalb von 24 h erreicht werden.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Indikation zur Radiotherapie besteht prinzipiell

- postoperativ nach subtotaler Resektion,
- bei klinisch relevanter persistierender Hormonsekretion bzw.
- bei Tumorrezidiv nach Operation.

Das alleinige Abwarten sollte bei hormoninaktiven Tumoren und medikamentöser Therapie, z. B. bei Prolaktinomen und Akromegalie, immer geprüft werden. Eine primäre Radiotherapie kommt im Einzelfall bei Inoperabilität in Betracht. Mit der fraktionierten Radiotherapie und Gesamtdosen von 45–50 Gy in Einzeldosen von 1,5–2 Gy werden hohe Tumorkontrollraten von über 90 % erreicht (Becker et al. 2002; Grabenbauer et al. 1996; Grigsby et al. 1988, 1989; Isobe et al. 2001; McCord et al. 1997). Dabei ist eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung dokumentiert (Zierhut et al. 1995).

Hormoninaktive Adenome

Es werden 20–40 % der Adenome inkomplett reseziert. Die Indikation zur postoperativen RT besteht bei ungünstiger Lage und Ausdehnung in Richtung Hypothalamus bereits primär. Weitere Indikationen sind

- fehlende Operationsoption,
- subtotale Entfernung oder
- Rezidiv.

Tipp

Bei günstiger Lage wird unter MRT-Kontrolle abgewartet.

Bei Tumorprogression wird interdisziplinär die Entscheidung zu Zweitoperation oder perkutanen RT gestellt.

Hormonaktive Adenome

Über 50 % der endokrin aktiven Adenome sind Prolaktinome. Leitsymptome sind bei der Frau das Amenorrhö-Agalaktorrhö-Syndrom, beim Mann die Potenzstörungen und Infertilität. Libidoverlust und erhöhtes Osteoporoserisiko treten bei beiden Geschlechtern auf. Prolaktinome werden mit Dopaminagonisten (Bromocriptin, Cabergolin) behandelt.

Eine Indikation zur Bestrahlung ergibt sich nur bei unzureichendem Ansprechen oder medikamentöser Unverträglichkeit sowie Nichtdurchführbarkeit der operativen Sanierung.

Akromegalie

Es sezernieren 20 % der Hypophysenadenome die Wachstumshormone GH und STH, die die typischen körperlichen Veränderungen auslösen (Stirn, Kinn, Zunge, Finger, Zehen etc.). Mikro- und Makroadenome stellen eine Indikation zur Radiotherapie dar bei postoperativ persistierender autonomer Sekretion von STH oder IGF-1, doch ist auch die Zweitoperation vor der Radiotherapie zu evaluieren.

Trotz sehr guter Tumorkontrolle nach Radiotherapie sinken erhöhte STH-Werte nur langsam ab, sodass über Jahre noch Dopaminagonisten (Bromocriptin) oder Somatostatinanaloga (Octreotid) notwendig sind, bis normale Werte für STH (Nadir in der oralen Glukosebelastung < 1 µg/L) vorliegen.

Tipp

Als ausreichende Remission werden mittlere STH-Werte von < 2 µg/L angesehen.

Morbus Cushing

Erhöhte ACTH-, CRH- und Kortisolproduktion wegen der hypophysären bzw. hypothalamischen Dysfunktion bestimmen das Krankheitsbild. Da die Tumoren klein sind, ist die Therapie primär neurochirurgisch. Bei unzureichender Operation wird oft die bilaterale Adrenalektomie durchgeführt. Nur wenn dieser Eingriff nicht erfolgt, ergibt sich im Einzelfall die Indikation zur Radiotherapie.

Nach bilateraler Adrenalektomie entwickelt sich bei bis zu 40 % der Patienten ein Nelson-Tumor der Hypophyse

Tab. 36.8 Empfohlene Dosierung für Hypophysenadenome zur Begrenzung der TD 5/5

	Dosierung im ZV	Chiasma und CN II	Hirnnerven III–VI	Hirngewebe	Resthypophyse Hypothalamus
Radiochirurgie	12–13 Gy für STH-sezernierende und alle inaktive Adenome; 15 Gy für alle anderen Adenome	8 Gy	CN V 12 Gy, sonst 15 Gy	10 ml mit Dosis > 10 Gy	20 Gy maximale Schonung
Fraktionierte Bestrahlung	ED 1,8 Gy GD 50,4 Gy	50 Gy: maximale Schonung	60 Gy maximale Schonung	50 Gy Hirnstamm 60 Gy sonstiges Gehirn	50 Gy maximale Schonung

mit extrem hohen ACTH-Serumspiegel und eine dunkle Pigmentierung der Haut durch erhöhte MSH-Produktion, wobei frühzeitig die Indikation zur Radiotherapie besteht.

Seltene hormonaktive Tumoren

Die sehr seltenen TSH-sezernierende Hypophysenadenome sind meist Makroadenome, die primär neurochirurgisch behandelt werden. Das infiltrative Wachstum bedingt eine höhere Rezidivrate von 30–50 %.

Die Radiotherapieindikation ist frühzeitig bei inkompletter Resektion und postoperativ noch relevanter Hormonsekretion oder bei makroskopischem Rezidiv zu stellen.

Sehr selten sind auch Gonadotropinome, die LH bzw. FSH produzieren und primär operiert werden. Somatostatinanaloga sind kein fester Bestandteil der Therapie dieser Adenome, sodass bei postoperativ klinisch relevanter hormoneller Sekretion oder bei Rezidiv die Indikation zur Radiotherapie besteht, wenn die operativen Optionen ausgeschöpft sind.

Radiotherapeutische Technik

Konventionell fraktionierte Radiotherapie und auf MRT bzw. CT basierende 3D-Planung (2- bis 3-mm-Schichten) der Tumorregion am Linearbeschleuniger mit 4-bis 18-MV-Photonen sind heute Standard. Je nach Abgrenzbarkeit, Tumorlage und verfügbarer Radiotherapietechnik sind Sicherheitsabstände von 2–10 mm einzuhalten.

Neben lateralen Feldern kombiniert mit nonkoplanaren frontalen oder Vertexfeldern werden auch Rotationstechniken eingesetzt. Auch mehrere koplanare und nonkoplanare Felder können kombiniert werden, um kritische Strukturen (Sehnerv bzw. Chiasma opticum, Hypothalamus, Hirnstamm, Temporallappen) zu schonen. Trotz moderner Radiotherapietechnik mit adäquater Energie und Multileaf-Kollimator gelingt die Schonung von Risikostrukturen nur teilweise, da in der konventionellen Maske Lagerungsungenauigkeiten von 5–7 mm bestehen.

Tipp

Die stereotaktische Einzeitradiotherapie (Radiochirurgie) am Gamma-knife oder modifizierten Linearbeschleuniger vermeidet diese Nachteile.

Typisch für die stereotaktische Radiotherapie ist der steile Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens. Im Zielvolumen sind Dosisinhomogenitäten und Maximaldosis am Gamma-knife oft höher als am Linearbeschleuniger.

Die qualitativen Anforderungen an die Radiochirurgie wurden inzwischen von der RTOG standardisiert (Shaw et al. 1995). Weiterentwicklungen der SRT sind die dynamische Steuerung des Mikro-Multileaf-Kollimators am Linearbeschleuniger während der Rotation und die invers geplante Intensitätsmodulierte Radiotherapie. Beide Techniken erlauben eine noch bessere Schonung aller Risikostrukturen (Tab. 36.8).

Die Einzeitdosis beträgt tumorumschließend mindestens 12–13 Gy für STH-produzierende und hormoninaktive Tumore, für andere Adenome mindestens 15 Gy. Im Gegensatz zur fraktionierten Radiotherapie besteht für die Einzeitradiotherapie keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die hohe Einzeitdosis ist biologisch sehr wirksam, sodass tumorbedingt hohe Hormonspiegel schneller abfallen als nach fraktionierter Radiotherapie.

Cave
Es bestehen aber höhere Risiken für radiogene Spätfolgen am neuronalen Gewebe.

Wegen kleiner Fallzahlen und kurzem Follow-Up ist die Methode noch nicht abschließend beurteilbar; der Einsatz sollte im Rahmen von Studien in spezialisierten Zentren erfolgen. Bei Kompression von Hirnstamm oder Temporallappen oder bei geringem Abstand zum Chiasma bzw. Sehnerv sollte eine fraktionierte Radiotherapie bevorzugt werden (Milker-Zabel et al. 2001).

Spezielle Zentren setzen Schwerionen (Protonen, Heliumionen) ein (Levy et al. 1996). Trotz physikalischer

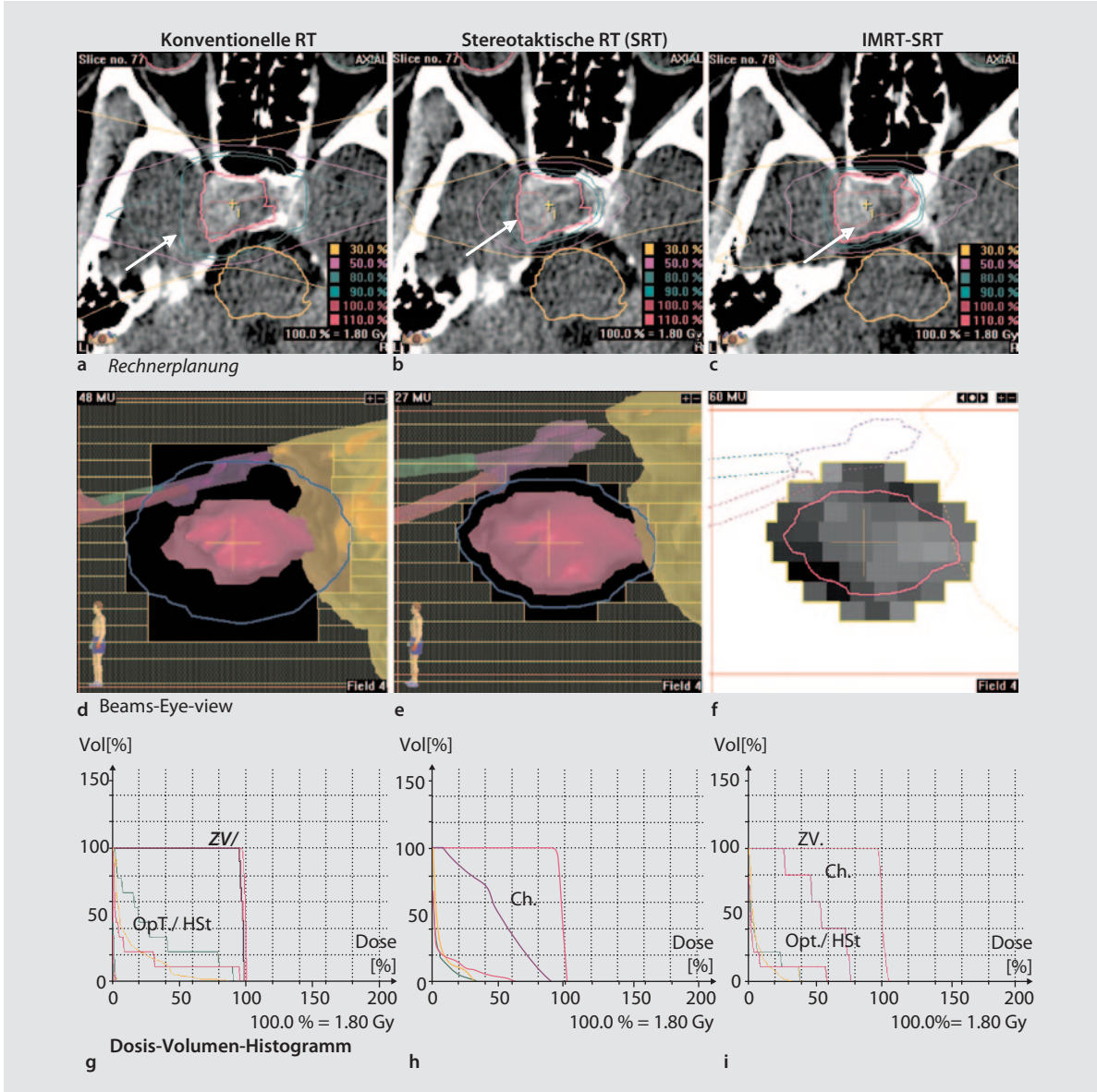


Abb. 36.3 Vergleich der konventionellen RT-Bestrahlung (Links) mit der stereotaktischen RT (SRT) (Mitte) und der intensitätsmodulierten SRT (IMRT-SRT) (Rechts) für ein irreguläres Zielvolumen **a–c** (Rechnerplanung; Pfeil: 90 %-Isodose) **d–f** Beamseye-View **g–i** Dosis-Volumen-Histiogramm (ZV: Zielvolumen; Ch: Chiasma; OPT: N. opticus/Sehnerv; HSt: Hirnstamm)

Vorteile (Bragg-Peak) hat diese Technik wegen z. T. erheblicher Nebenwirkungen und begrenzter Verfügbarkeit aktuell wenig Bedeutung (Abb. 36.3).

Cave

Die interstitielle Radiotherapie mit implantierten Strahlenquellen (^{125}Iod, ^{192}Iridium, ^{90}Yttrium, ^{198}Gold) hat den grundsätzlichen Nachteil der Invasivität und wurde wegen erheblicher Nebenwirkungen inzwischen wieder verlassen.

36.6.3 Kraniopharyngeom

Definition und klinische Merkmale

Kraniopharyngeome sind seltene dysontogenetische Mittellinientumoren, die aus der Rathke-Tasche bzw. dem Ductus craniopharyngicus entstehen. Sie machen 6–10 % der kindlichen ZNS-Tumoren aus und treten meist zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr auf. Sie liegen nahe der Sella mit enger Beziehung zu Hypophyse, Hypothalamus,

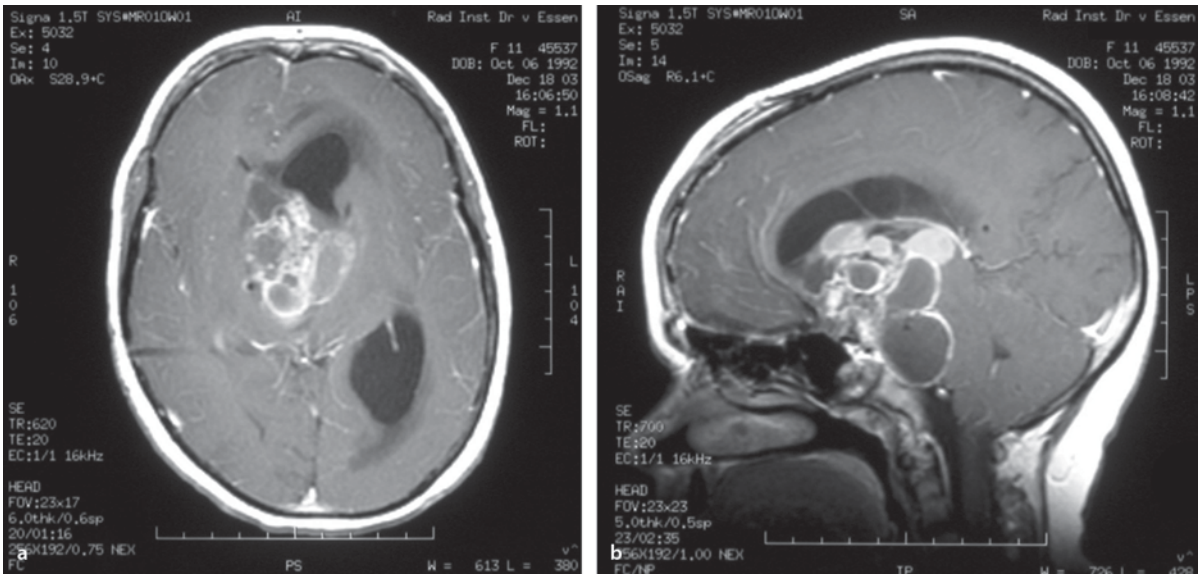


Abb. 36.4 **a, b.** MRT eines zystischen Kraniopharyngeoms bei einem 11-jährigen Jungen

Chiasma opticum und Sehnerven. Intraselläre Tumore sind selten, z. T. liegen sie auch supra- und intrasellär. Hauptsymptome sind

- Visusstörung bzw. -verlust,
- Gesichtsfeldeinschränkung (bitemporale Hemianopsie) und
- endokrine Störungen, z. B. Minderwuchs, Fettansatzstörung oder Nebennierenrindeninsuffizienz.

Hirndruckzeichen können ebenfalls auftreten. Diagnoseführend sind das Röntgenbild des Schädels (Sella-Erweiterung) sowie CT (typische Kalkschalen) und MRT. Im MRT zeigen sich zystische oder gemischt solide und zystische Tumoranteile (Sanford 1991, 1994; Abb. 36.4).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Primärtherapie ist die komplette Resektion, die einer dauerhaften Heilung gleich kommt. Wegen relativ hoher postoperativer Folgestörungen, z. B. Sehstörungen (20 %) und Panhypopituitarismus (in bis zu 95 %) nach radikalem neurochirurgischem Vorgehen (DeVile et al. 1996; Hoffmann et al. 1992), wird heute eine weniger radikale Operation kombiniert mit der adjuvanten 3D-konformalen Radiotherapie bevorzugt. Die 10-Jahres-Kontrollraten nach vollständiger Tumorresektion betragen 60–93 % (Hoffmann et al. 1992; Tomita et al. 1993).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Bei primär inoperablem Tumor oder nach subtotaler Resektion ist die perkutane Radiotherapie indiziert, da die Progressionsrate sonst nach 2–3 Jahren 70–90 % beträgt (Sung et al. 1981).

Nach alleiniger subtotaler Resektion beträgt die Rezidivrate 30 %, während die postoperativer Radiotherapie nach 5–20 Jahren eine Kontrollrate von 80–95 % erreicht (Sung et al. 1981; Rajan et al. 1993; Bloom et al. 1990). Die Langzeitkontrollrate nach primärer Radiotherapie oder subtotaler Resektion bzw. Zystenpunktion plus adjuvanter Radiotherapie mit 50–54 Gy Gesamtdosis (Einzeldosis 1,8–2 Gy) ist mit der kompletten Resektion vergleichbar (Becker et al. 1999; Habrand et al. 1999). Eine geringere Belastung des Normalgewebes erreicht die stereotaktische RT.

Tipp

Wegen der Nähe zum Chiasma und den Sehnerven sollte die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) gegenüber der Einzeitbestrahlung bevorzugt werden.

Mit der FSRT wurde in Heidelberg eine lokale 10-Jahres-Kontrollrate von 100 % erreicht. Laut MRT erzielten 4 von 26 Patienten eine komplette, 14 eine partielle Remission und 8 einen stabilen MRT-Befund. Eine Sehverbesserung erzielten 5 Patienten. Die hypophysäre Hormonsituation verschlechterte sich bei 7 Patienten. Radionekrosen, Zweitmalignome oder Sehverschlechterungen traten nicht auf (Schulz-Ertner et al. 2002).

Tipp

Eine weitere Option ist die lokale Applikation von Radionukliden in die Kraniopharyngeomzysten, was zum Stillstand des Tumorwachstums führen kann.

Nach konformaler Radiotherapie liegt die Nebenwirkungsrate hinsichtlich von Sehverschlechterungen bei bis zu 10 %. Schwere Nebenwirkungen wie Radionekrosen, kognitive Veränderungen und Zweitmalignome werden mit einer Inzidenz von < 2 % und somit selten beobachtet (Sanford 1994).

36.6.4 Akustikusneurinom

Definition und klinische Merkmale

Akustikusneurinome sind benigne neuroektodermale Tumore ausgehend von den Schwann-Zellen des Neurilemms am N. vestibulocochlearis (CN IV).

Sie machen 5 % der primären Hirntumore aus. Ihre Inzidenz beträgt 1:100.000 und in 5 % liegt eine Neurofibromatose Typ II (Morbus Recklinghausen) vor. Das Wachstum im Kleinhirnbrückenwinkel führt zum Druck auf den N. vestibularis und den N. cochlearis, dies verursacht Hörstörung, Tinnitus und Vertigo. Das weitere Wachstum führt zu Fazialisparese (CN VII), Trigeminusneuropathie (CN V) und zu Hirnstammsymptomen. Die Diagnose wird mittels hochauflösendem CT und MRT gestellt. Dabei können intrameatale von extra- und intrameatalen Tumoren unterschieden werden; eine weitere Einteilung erfolgt nach der Lage und Tumorgröße (Tos u. Thompson 1992).

Klassifikation der Akustikusneurinome. (Nach Tos u. Thompson 1992)

Tos-Klassifikation	Extrameataler Tumoranteil (mm)
0	Nur intrameatal
1	1–10
2	11–25
3	26–40
4	> 40

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die komplette Tumorresektion gilt als Standardtherapie. Durch die Option der Radiochirurgie werden heute aber v. a. die großen Tumoren (> 25 mm) operiert.

Cave
Problematisch ist bei der Operation der anatomische und funktionelle Erhalt von CN VII und CN VIII.

Die Nervenverletzung kann intraoperativ durch elektrophysiologisches Monitoring vermieden werden. Ist die Durchtrennung nicht zu umgehen, kann durch die Rekonstruktion oder Anastomosierung zum N. hypoglossus (CN XI) die Funktion bei > 90 % der Fälle erhalten werden.

Cave
Der Erhalt der Hörfunktion gelingt abhängig von der Tumorgröße nur in 40 %.

Außerdem entwickeln postoperativ
- 10 % der Fälle Liquorfisteln,
- 6 % Paresen der kaudalen Hirnnerven,
- 2 % einen Hydrozephalus und
- je 1 % Meningitis oder Hemiparese.

Die postoperative Mortalität beträgt etwa 1 % (Samii u. Matthies 1997 a–c).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die einzeitige stereotaktische Konvergenzbestrahlung (SRT; Radiochirurgie) mit Gamma-knife oder modifiziertem Linearbeschleuniger ist die Therapie der Wahl. Damit wird eine hohe Einzeitdosis in dem kleinen, gut abgrenzbaren Zielvolumen erzielt.

Die Wirkung beruht neben der direkten Schädigung proliferierender benigner Tumorzellen auf der Reaktion der zugehörigen Tumorgefäße, die wie Angiome eine Gefäßokklusion entwickeln (Linskey et al. 1996; Seo et al. 1996). Das weitere Wachstum wird verhindert; in 40–70 % kommt es langfristig sogar zur Tumorremission. Die SRT ist beim progredienten und symptomatischen primären oder rezidivierten Akustikusneurinom bis 25 mm (TOS Grad 0–2) indiziert.

Cave
Bei größeren Tumoren steigen die Strahlenbelastung an Hirnnerven und Hirnstamm und die Nebenwirkungsrate deutlich an.

Therapieziel ist neben der Rückbildung von Tumor und Symptomen die Vermeidung der Tumorprogression sowie der Erhalt des Resthörvermögens. Mögliche radiogene Folgen zeigt ◘ Tab. 36.9. Die Toleranzdosen für N. vestibulocochlearis, N. facialis und N. trigeminus sind bekannt (Flickinger et al. 1996) (◘ Tab. 36.8) und hängen ab von
- der bestrahlten Länge der Nerven,
- dem Tumordurchmesser und
- der Dosis am Tumorrand.

Durch verfeinerte SRT-Technik treten Läsionen am N. facialis und N. trigeminus heute nur noch selten auf.

Cave
Da der N. vestibulocochlearis durch den Tumor hindurchzieht, kann er nicht immer ausreichend geschont werden.

Tab. 36.9 Risikoorgane bei der SRT von Akustikusneurinomen

Risiskoorgan	Anatomische Besonderheit	Nebenwirkung
N. vestibulocochlearis	Nicht von Neurinom abgrenzbar; Tumor umwächst den Nerv im Verlauf durch den Meatus	(Weiterer) Hörverlust, Schwindel, Ataxie
N. facialis	Verlauf im Canalis acusticus	Fazialisparese
N. trigeminus	Spezieller Risikobereich: Eintrittszone in den Hirnstamm	Trigeminusneuropathie
Hirnstamm	Bei großen Tumoren z. T. im Zielvolumen gelegen	Hydrozephalus, Strahlennekrose

Tab. 36.10 Ergebnisse der stereotaktischen Radiotherapie beim Akustikusneurinom

Studie	*n*	Technik	Dosis	Medianer Follow-Up	Lokale Kontrolle	Hörverlust	CN.VII	CN.V
					nach 5 Jahren (%)			
Flickinger et al. 2001	190	Gamma-knife	13 Gy	30 Monate	97	29	1	3
Rowe et al. 2003	234	Gamma-knife	15 Gy	35 Monate	92	25	1	1
Foote et al. 2001	133	Linac	14 Gy	34 Monate	87	n. n.	5	2
Meijer et al. 2003	49	Linac	12,5 Gy	33 Monate	100	25	7	8

n Anzahl der Tumoren/Patienten. CN.VII Fazialisparese. CN.V Trigeminusneuropathie.

Tipp

Die Schonung gelingt nur durch Dosisreduktion bzw. fraktionierte Radiotherapie.

Mit Einzeitdosen von 12–14 Gy am Tumorrand (je nach Referenzisodose zentral 15–25 Gy) sind lokale Kontrollraten von bis zu 95 % zu erreichen (Flickinger et al. 2001; Foote et al. 2001; Iwai et al. 2003; Meijer et al. 2003; Niranjan et al. 1999; Petit et al. 2001; Rowe et al. 2003).

Radiogene Nebenwirkungen treten sehr selten auf. Die maximale Einzeldosis am Hirnstamm soll 8 Gy nicht übersteigen. Die stereotaktische Radiotherapieplanung erfolgt mit hochauflösendem CT und MRT und geeigneter Software zur Bildfusion. Beim modifizierten Linearbeschleuniger werden multiple Stehfelder oder Rotationsbestrahlungen über mehrere Winkelbögen appliziert. Bei dynamischen SRT-Techniken wird der Mikro-Multileaf-Kollimator während der Gantrybewegung ständig an das Zielvolumen angepasst (Perks et al. 2003). Wichtige SRT-Studien zeigt Tab. 36.10. Historisch bedingt liegen fürs Gamma-knife höhere Fallzahlen vor als für Linearbeschleuniger, doch sind aus radiobiologischen Gründen klinisch keine Unterschiede zu erwarten.

Zur Senkung der Nebenwirkungsrate führen einige Zentren die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) am Linearbeschleuniger durch. Typische Radiotherapiekonzepte sind $5\times5/10\times3/25\times2$ und $30\times1{,}8$ Gy (Andrews et al. 2001; Fuss et al. 2000; Meijer et al. 2003; Sakamoto et al. 2001; Sawamura et al. 2003; Shirato et al. 2000; Williams et al. 2002). In letzter Zeit ist ein Trend zugunsten der FSRT erkennbar. Nur wenige Zentren führen je nach klinischer Situation sowohl die Radiochirurgie (SRT) als auch die FSRT durch. Planungs- und Bestrahlungsmethoden entwickeln sich heute immer weiter: Am Gamma-knife werden inzwischen bis zu 30 Isozentren, am Linearbeschleuniger dynamische Radiotherapietechniken mit Mikro-Multileaf-Kollimator eingesetzt.

Im Vergleich von SRT, Operation und reiner Beobachtung zeigt eine aktuelle Übersicht aus Japan mit über 7000 Patienten, dass beim Abwarten 50 % der Tumoren innerhalb von 3 Jahren im MRT eine Progression aufweisen und davon 20 % eine Operation benötigen. Bei SRT treten nach 3 Jahren in bis zu 8 % Rezidive auf und nur 5 % sind zu operieren. Nach primärer Operation treten bei 2 % Rezidive auf und bei 3 % verursacht die Operation funktionelle Störungen (Yamakami et al. 2003). Neue Studien sehen die SRT im Vergleich zur Operation als gleichwirk-

sames, aber auch als nebenwirkungsärmeres Verfahren an (Karpinos et al. 2002; Regis et al. 2002).

36.6.5 Arteriovenöse Malformationen

Definition und klinische Merkmale

Intrakranielle arteriovenöse Malformationen (AVM) sind seltene Gefäßmissbildungen, die aus erweiterten Arterien mit Verbindung(en) zum normalen Kapillarbett bestehen; damit gelangt oxygeniertes Blut direkt in das venöse System.

Etwa 80 % der AVM liegen supratentoriell. Die Inzidenz der AVM ist unbekannt, ihre Prävalenz liegt unter 0,01 % (etwa 18:100.000) in der westlichen Hemisphäre; die jährliche Diagnoserate beträgt 2:100.000 (Stapf 2003). Die meisten AVM werden im Alter von 20–40 Jahren entdeckt. AVM können sich zu Aneurysmen erweitern und rupturieren (2–5 % pro Jahr; Graf et al. 1983). Neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Blutung, Krampfanfall) bis hin zum plötzlichen Tod durch Blutung bestimmen den klinischen Verlauf. Mit speziellen bildgebenden Verfahren (Angiographie, MRT) gelingt die Diagnose.

Unbehandelte AVM haben ein Blutungsrisiko von 2–4 % pro Jahr, das nach Ruptur auf 2–18 % ansteigt (Fleetwood et al. 2003; Han et al. 2003). Das Blutungsrisiko ist bei Männern dreifach höher als bei Frauen. Große AVM mit tiefen arteriellen Feedern oder in Basalganglien oder am Thalamus gelegen (9 %) haben ein erhöhtes Blutungsrisiko (Stefani et al. 2002). Die Letalität nach der ersten Blutung beträgt bis zu 30 %; 10–20 % der Überlebenden haben langfristige neurologische Störungen.

Cave
Die spontane Regression von intrakraniellen AVM ist sehr selten.

Zur Therapieplanung sind exakte Kenntnisse der Größe, Lage, arteriellen Feeder und venösen Drainage des Nidus nötig (Tab. 36.11; Spetzler u. Martin 1986). Weitere Hinweise für die AVM sind abgelaufene Blutungen, Atrophie und Gliose benachbarter Hirnstrukturen.

Nach Spetzler und Martin sind 5 AVM-Kategorien definiert; die 6. Gruppe erfasst alle inoperablen AVM mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Die Therapieentscheidung erfolgt heute meist interdisziplinär zwischen Neurochirurgie, Radiologie und Strahlentherapie. Ziel der Therapie ist

- die Verhinderung von Blutungen durch komplette Obliteration des Nidus,
- falls möglich die Verbesserung neurologischer Fehlfunktionen und
- gleichzeitig die Vermeidung therapiebedingter Nebenwirkungen.

Tab. 36.11 AVM-Klassifikation. (Nach Spetzler u. Martin 1986)

Parameter	Punkte
Durchmesser	
< 3 cm	1
3–6 cm	2
> 6 cm	3
Lokalisation Nichteloquente Region	0
Eloquente Region	1
Venöse Drainage Oberflächlich	0
Tief gelegen	1

Dazu stehen die modernen Optionen der Neuronavigation, der minimal-invasiven endoskopischen Chirurgie, endovaskulären Embolisation und Einzeitstereotaxie (Radiochirurgie) zur Verfügung.

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die Therapie der Wahl ist die elektive komplette Exzision der AVM-Gefäßmissbildung.

Tipp

Bei kleinen AVM in oberflächlichen nichteloquenten Hirnregionen erzielt die Mikrochirurgie hohe Heilungsraten.

Durch vorherige Embolisation werden größere AVM verkleinert und bessere Konditionen für die nachfolgende Operation bzw. Radiochirurgie geschaffen (Dion et al. 1994).

Tipp

Nur im Einzelfall erfolgt die Operation notfallmäßig, um lebensbedrohliche Hirnblutungen zu entfernen.

Mit der postoperativen Angiographie wird die komplette Entfernung dokumentiert. Selbst dann kann eine erneute Blutung im langfristigen Verlauf nicht ausgeschlossen werden.

Die endovaskuläre Embolisation als einzige Therapie ist selten kurativ, aber meist Teil des multimodalen Konzepts bei größeren AVM, um die Anfangsgröße vor dem Einsatz anderer Therapien zu verringern. Dazu werden solide (Polyvinyl-Alkohol-Partikel, -Fasern, Mikro-coils bzw. -Ballons) und flüssige Embolisate (Cyanoacryl-Monomere)

Tab. 36.12 Obliterationsrate und radiogene Nebenwirkungen nach Radiochirurgie

Studie (chronologisch)	*n*	Obliteration (%)	Geringfügige Nebenwirkungen (%)	Schwerwiegende Nebenwirkungen (%)
Steiner et al. 1992	247	81	8	1
Colombo et al. 1994	153	80	6	2
Engenhart et al. 1994	212	72	4	4
Deruty et al. 1996, 1998	115	82	10	n. a.
Flickinger et al. 1996, 1999	1255	72	5	3
Miyawaki et al. 1999	73	64	13	5
Wolbers et al. 1999	29	71	n. a.	0
Chang et al. 2000	254	79	3	2
Schlienger et al. 2000	169	64	4	1
Pollock et al. 2000	144	76	10	< 1
Shin et al. 2002	100	95 (5 Jahre)	n. a.	4
Friedman et al. 2003	269	53	4	1

verwendet. Die Rationale der endovaskulären Therapie vor der Radiochirurgie ist

- die Verkleinerung des Targets auf unter 3 cm Durchmesser,
- die Verringerung des angiographisch definierten Blutungsrisikos und
- der Versuch der Symptomlinderung durch die venöse Hypertension.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

AVM werden mit stereotaktischer Einzeitradiotherapie (SRT) am Linearbeschleuniger oder Gamma-knife bestrahlt (Engenhart et al. 1992; Steiner et al. 1992). Die fraktionierte Radiotherapie mit Gesamtdosen bis zu 60 Gy zeigte unzureichende Ergebnisse (Lindquist et al. 1986; Laing et al. 1992; Poulsen 1987; Wilms et al. 2003).

Abhängig von der Größe und Lage des AVM ist eine Einzeitdosis von 15–25 Gy in der Peripherie des Nidus erforderlich. Innerhalb weniger Jahre tritt dann bei erfolgreicher Therapie die komplette Obliteration des Nidus ein. Im Intervall zwischen der SRT und der kompletten Obliteration besteht das Blutungsrisiko aber weiter. Danach tritt zumeist keine Blutung mehr auf. Die Obliterationsrate nach SRT beträgt 65–95 % (Tab. 36.12).

Die Nebenwirkungen der SRT sind meist chronischer Natur und folgen im zeitlichen Verlauf der Obliteration des AVM: Fokale Radionekrosen oder Leukenzephalopathien treten 9–36 Monate nach SRT auf (Fajardo 1992; van den Kogel 1991; Nakata 1995), sind aber auch schon nach wenigen Wochen möglich (Kocher 1998). Das Risiko korreliert streng mit dem bestrahlten Hirnvolumen und der Gesamtdosis (Flickinger et al. 1990, 1998, 2002): Das mit > 10 Gy bestrahlte Hirnvolumen ist dabei ein wichtiger prädiktiver Faktor (Voges et al. 1996, 1997).

36.6.6 Chordome

Definition und klinische Merkmale

Chordome sind seltene langsam wachsende Mittellinientumoren, die von Resten des embryonalen Notochords ausgehen:

- im Bereich der Schädelbasis und des Clivus (35 %),
- im Bereich der Wirbelsäule (15 %) oder
- von der Kreuz- und Steißbeinregion (50 %).

Sie sind immunhistochemisch von den prognostisch günstigeren niedriggradigen Chondrosarkomen abzugrenzen. Typische neurologische Symptome und die Magnetresonanztomographie führen zur Diagnose (Abb. 36.5).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die komplette Tumorresektion ist die Therapie der Wahl. Ungünstige Prognosefaktoren sind

- große Resttumoren,
- der bioptische Nachweis von Tumornekrosen in der Histologie und
- das weibliche Geschlecht (Rich et al. 1985).

Wegen der Nähe zu kritischen Hirnstrukturen gelingt die komplette Entfernung nur selten, sodass in über 50 % der operierten Fälle Rezidive auftreten.

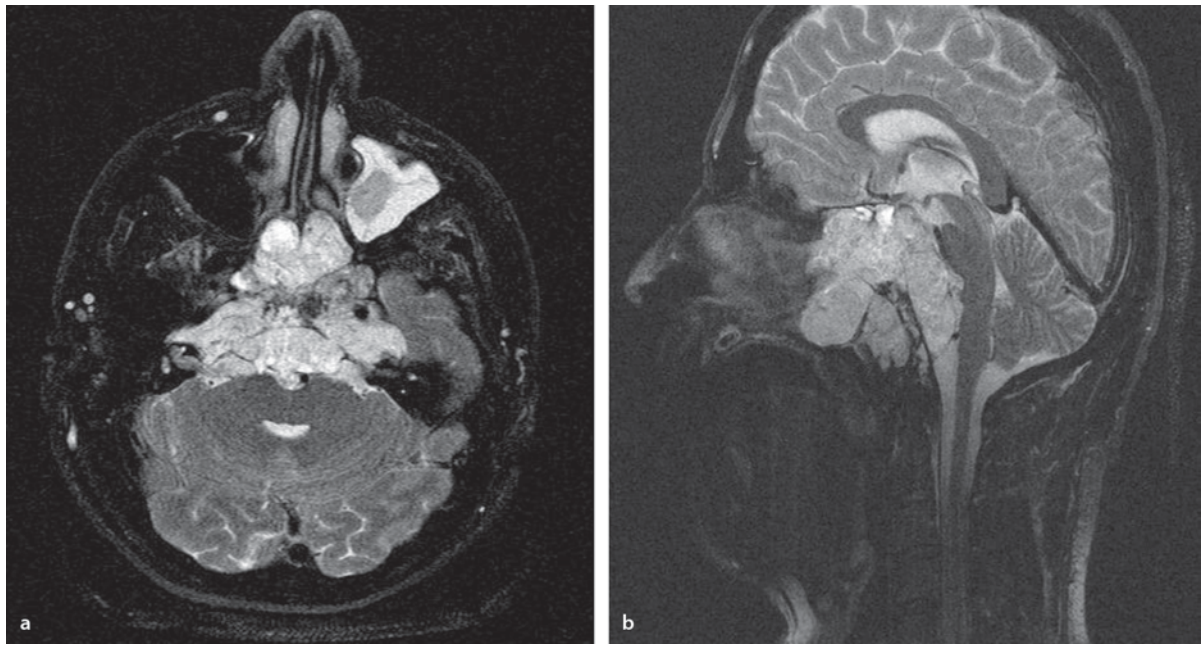


Abb. 36.5 Ausgedehntes Schädelbasis- und Klivuschordom **a** Axiale T2w-MRT-Darstellung **b** Sagittale T2w-MRT-Darstellung

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die hochdosierte Radiotherapie bei Inoperabilität und nach inkompletter Resektion sind die wesentlichen Indikationen. Es besteht eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit signifikant besserer lokaler Kontrolle bei Gesamtdosen von > 65 Gy (Romero et al. 1993).

So hohe Dosen können mit der konventionellen Photonentherapie nicht ohne Komplikationen erreicht werden. Daher werden heute vermehrt Protonen und Schwerionen allein oder in Kombination mit Photonen eingesetzt. Mit fraktionierter Photonentherapie und Gesamtdosen bis zu 60 Gy wurden 5-Jahreskontrollraten von 17–33 % erreicht (Tab. 36.13). Bei Anwendung der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) können höhere Gesamtdosen appliziert werden, doch sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. In Heidelberg wurde bei 37 Patienten eine mediane Gesamtdosis von 66,6 Gy appliziert. Die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren betrug 50 % (Debus et al. 2000).

Tipp

Radiochirurgische Techniken am Gamma-knife oder modifizierten Linearbeschleuniger sind bei kleineren Tumoren und ausreichendem Abstand zu Sehnerven, Chiasma und Hirnstamm möglich.

Das selektionierte Patientenkollektiv erreichte damit lokale Kontrollraten von 67 % (Muthukumar et al. 1998).

Mit Protonen liegen klinische Erfahrungen bei großen Chordomen vor. Meist werden 65–80 GyE Gesamtdosis verabreicht. Am MGH in Boston (USA) wurden insgesamt 519 Patienten mit 66–83 GyE Gesamtdosis behandelt und lokale Kontrollraten von 73 % nach 5 Jahren erzielt (Austin-Seymour et al. 1989; Munzenrider et al. 1999). Andere Zentren kombinieren Photonen- und Protonentherapie; am Centre de Protonthérapie d'Orsay werden Protonen (etwa 1/3) und Photonen (etwa 2/3) und Gesamtdosen von 60–70 GyE (median 67 GyE) verabreicht. Die lokale 3-Jahres-Kontrollrate lag bei 71 %, langfristige Ergebnisse stehen noch aus (Noel et al. 2003; Tab. 36.13).

36.6.7 Glomustumor bzw. Chemodektom

Definition und klinische Merkmale

Die Glomustumoren (Synonyme: Chemodektome; nichtchromaffine Paragangliome) sind sehr seltene benigne Tumoren, die in folgenden anatomischen Lokalisationen auftreten können:

- Paragangliome am Glomus caroticum – entlang der Karotis, meist nahe der Bifurkation
- Paragangliome jugulare – schädelbasisnahe Lage im Bereich des Bulbus jugulare
- Paragangliome des Glomus tympanicum – im Bereich des Tympanom gelegen
- Sonstige Paragangliome – am Kehlkopf; nahe der Aorta; pulmonal; Orbitahöhle

Tab. 36.13 Ergebnisse der Strahlentherapie bei Chordomen

Studie, Institution	*n*	Zeitraum	Technik	Dosis (Gy)	Kontrollrate
Fuller et al. Salt Lake City	25	1952–1981	Photonen	> 55 Gy/*n* = 17; < 55 Gy/*n* = 8	33 %/5 Jahre
Romero et al. Madrid	18	1975–1990	Photonen	50,1 Gy	17 %/5 Jahre
Zorlu et al. Ankara	18	1979–1997	Photonen	60 Gy	23 %/5 Jahre
Catton et al. Toronto	48	1958–1992	Photonen	50 Gy	23 %/5 Jahre
Debus et al. Heidelberg	37	1990–1997	Photonen (FSRT)	66.6 Gy	50 % / 5 Jahre
Muthukumar et al. Pittsburgh	15	1987–1997	Gamma-knife RS	18 Gy/Tumorrand	67 %/n. n.
Munzenrider et al. MGH Boston	519	1975–1988	Protonen plus Photonen	66–83 GyE	73 %/5 Jahre
Hug et al. Loma Linda UMC	58	1992–1998	Protonen	70,7 GyE	67 %/3 Jahre
Noel et al. Orsay	49	1995–2000	Protonen plus Photonen	67 GyE	71 %/3 Jahre
Castro et al. LBL Berkeley	53	1977–1992	He-Ionen	65 GyE	63 %/5 Jahre
Schulz-Ertner et al. Heidelberg	44	1997–2001	C12-Ionen	60 GyE	81 %/3 Jahre

Tab. 36.14 Klassifikation der Glomustumoren. (Nach Fisch u. Mattox 1988)

Kategorie	Beschreibung
A	Tumor wächst entlang des tympanischen Plexus auf dem Promontorium der Cochlea
B	Tumor wächst in den Knochen des Hypotympanons, die Korticalis des Bulbus jugulare ist jedoch intakt
C	Tumor entstammt dem Bulbus jugulare, zerstört darüberliegenden Knochen. Subklassen C1–C4 je nach Ausdehnung entlang der A. carotis vom Foramen bis zum Sinus cavernosus
De	Tumor mit extraduraler Ausbreitung. Subklassen De1–De2 je nach Verlagerung der Dura
Di	Tumor mit intraduraler Ausbreitung. Subklassen Di1–Di3 je nach Invasionstiefe in hintere Schädelgrube

Etwa 50 % der Tumoren findet sich schädelbasisnah in der Fossa jugularis. Der Altersgipfel liegt bei 45 Jahren, Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Die Tumoren sind meist unilateral, nur 10–20 % treten bilateral oder multipel auf (Million et al. 1994). Sie wachsen langsam, sind selten endokrin aktiv und entarten in 5–10 % maligne; sie können auch Knochen, Gefäße, Mittelohr und Hirnnerven infiltrieren. Die Hauptsymptome sind

- Kopfschmerzen,
- Hirnnervenausfälle (CN V–XII),
- Dysphagie,
- pulsierender Tinnitus,
- Schwindel und
- Hypakusis;

im Halsbereich kann es große, pulsierende Schwellungen geben.

Cave

Ohne Therapie drohen Hirnnervenausfälle und chronische Invalidisierung; die Geschwulst kann lebensgefährlich groß werden und schwere Komplikationen auslösen.

Die Diagnose erfolgt klinisch und mit hochauflösendem CT, Angiographie und MRT. Zur Prognoseabschätzung kann die Klassifikation nach Fisch u. Mattox (1988) benutzt werden (Tab. 36.14).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Obwohl Glomustumore nur langsam wachsen, können sie schwere Probleme verursachen und zum Tod führen.

Tipp

Von Ausnahmen abgesehen sollten daher alle Läsionen behandelt werden.

Dank moderner Untersuchungsmethoden und neuer chirurgischer und radiotherapeutischer Optionen gibt es heute eine breite Therapiepallette. Es empfiehlt sich daher die intensive interdisziplinäre Kooperation aller Spezialisten, um für die individuelle Situation die beste Therapieoption zu erarbeiten.

Im Karotisbereich gilt die primäre Tumorresektion nach vorheriger Embolisation als Therapie der Wahl. An Schädelbasis oder am Tympanon sind neurochirurgische Interventionen risikoreicher; folglich wird hier die fraktionierte Radiotherapie bevorzugt. In ausgewählten Fällen ist die primäre Operation schon kurativ. Bei evtl. inkompletter Operation sollte der Patient zunächst nachbeobachtet werden, erst bei erneuter Progression sollte man die Nachbehandlung einleiten.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Indikation zur Radiotherapie ist je nach Größe und Lage der Läsionen entweder die Primärbestrahlung bei funktioneller oder sonstiger Inoperabilität (meist Paragangliome jugulare) oder die additive Bestrahlung bei R-1- bis -2-Resektion bzw. die Rezidivbestrahlung bei erneuter Progression nach Operation.

Die konventionell fraktionierte 3D-konformale Radiotherapie mit 45–55 Gy Gesamtdosis ist Standard. Dabei können gefilterte Schrägfelder (»wedged pair technique«), superior-inferiore und seitliche Schrägfelder sowie andere Mehrfelderpläne eingesetzt und 4- bis 6-MV-Photonen und 15- bis 18-MeV-Elektronen miteinander kombiniert werden. Zur Radiotherapieplanung ist die exakte Erfassung der Läsion mit hochauflösendem CT, MRT und evtl. Angiographie nötig.

Tipp

Da Paragangliome nur sehr selten lymphogen metastasieren, ist das CTV auf die Tumorregion mit Sicherheitsabstand beschränkt, um mikroskopische Ausläufer zu erfassen.

Cave

Paragangliome können aber auch pulsieren und ihre Lage ist von der Kopfrotation abhängig, weshalb eine Fixationsmaske unabdingbar ist.

Zwei Übersichten zeigen, dass die Radiotherapie der Paragangliome mindestens genauso gute, wenn nicht sogar bessere Kontrollraten als die Operation erzielt. Selbst bei großen, diffus wachsenden bzw. multiplen Tumoren erzielt die Radiotherapie eine lokale Kontrollrate von 88–93 % (Kim et al. 1980; Springate u. Weichselbaum 1990).

Kim et al (1980) sahen bei Dosen ≤ 40 Gy eine Rezidivrate von 22 %, während bei > 40 Gy nur in 1,4 % Rezidive auftraten. Zum Teil bilden sich Hirnnervenausfälle zurück oder werden neue Ausfälle in Tumornähe verhindert. Oft sind Tumorreste in der Bildgebung noch über Jahre nachweisbar. Der Therapieerfolg wird meist an der Rückbildung der Hirnnervenausfälle und daran gemessen, dass der Tumor nicht erneut progredient wird.

Tipp

Die Gesamtdosis von 45–50 Gy – auch als Vorbestrahlung – erschwert eine später möglicherweise notwendige Operation nicht.

Tab. 36.15 fasst jüngere und größere klinische Radiotherapieserien zusammen. Die schwankenden lokalen Kontrollraten sind durch verschiedene Voraussetzungen, Dosierungen, Vorbehandlungen und die früher eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten, Radiotherapieplanung und Therapiedurchführung zu erklären.

Im letzten Jahrzehnt wurden auch stereotaktische Einzeitradiotherapie und Gamma-knife zur Behandlung der Paragangliome eingesetzt. Obwohl für eine definitive Beurteilung die Nachbeobachtungszeit noch zu kurz ist, sind die bisherigen Ergebnisse sehr günstig und dürften als »operative« Methoden bei kleinen operativ nicht zugänglichen Paragangliomen die invasiven Eingriffe mit ihren Risiken ergänzen können. Die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie wird sich bei ausgedehnten Prozessen oder auch bei Rezidiven nach bereits erfolgter Radiotherapie durchsetzen (Zabel et al. 2003).

Die Bestrahlung der Paragangliome des Glomus caroticum kann akut zur Mukositis des Rachens und chronisch zur Hautfibrose und Trockenheit der Rachenschleimhaut auf der bestrahlten Seite führen. Bei Bestrahlung der Paragangliome jugulare bzw. des Tympanons kann es im äußeren Gehörgang zu akuten Hautreaktion kommen; im Mittelohr können Tubenbelüftungstörung, reduzierte Schallleitung und Schleimretention auftreten, die eine temporäre Parazentese erfordern. Selten kommt es über die tumorbedingten Störungen hinaus zu radiogenen Folgen am Innenohr (2–3 %); Knochen- (1,7 %) und Hirnnekrosen bzw. Abszessbildung (0,8 %) sind sehr selten (Springate u. Weichselbaum 1990). Bisher wurde nur einmal ein Fibrosarkom 15 Jahre nach erfolgreicher Radiotherapie eines Glomus jugulare Tumor beobachtet (Lalwani et al. 1993).

36.6.8 Juveniles Nasen-Rachen-Fibrom

Definition und klinische Merkmale

Juvenile Nasen-Rachen-Fibrome (JNF; synonym: Angiofibrome) sind sehr seltene benigne, stark vaskularisierte

Tab. 36.15 Ergebnisse der Radiotherapie mit oder ohne Operation bei Paragangliomen (größere Serien)

Studie	*n*	Dosis (Gy)	Lokale Kontrolle (%)	Zeitraum (Jahre)	Bemerkungen
Ältere Radiotherapietechniken					
Jackson 1974	63	45	57–89	5	Operation mit und ohne Radiotherapie, z. T. Radiotherapie allein
Kim 1980	40	40–50	85–88	5–30	Operation und Radiotherapie: 85 %, Radiotherapie: 88 %
Sharma 1984	42	30–80	69–92	–	Lokale Kontrolle betreffend: 7 Patienten mit < 40 Gy: 0 %
Cummings 1984	45	35	93	2–23	
Wang 1988	32	29–67	84	5–35	Operation mit und ohne Radiotherapie, z. T. Radiotherapie allein
Powell 1992	84	45–50	54–73	15–25	
Cole 1994	32	–	94	> 15	Orthovolt oder ^{60}Co
Neuere Radiotherapietechniken					
Liscak 1999	66	10–30	100	2	Gamma-knife-Radiotherapie
Hinerman et al. 2001	71	50	94	2–30	
Foote 2002	25	12–18	100	1–9	Gamma-knife-Radiotherapie
Eustacchio 2002	19	12–20	95	1,5–10	Gamma-knife-Radiotherapie
Lim 2003	9	16–25	90	0,3–2	Stereotaktische Radiochirurgie
Maarouf 2003	12	11–20	100	0,8–9	Stereotaktische Radiochirurgie
Pohl 2003	12	60	100	2–14	Operation mit und ohne Radiotherapie, z. T. Radiotherapie alleine
Zabel 2003	24	58	92	1,5–15,5	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, die v. a. männliche Jugendliche betreffen.

JNF entwickeln sich im sphenoethmoidalen Übergangsbereich und können sich vom Epipharynx und der Nasenhaupthöhle über das Foramen sphenopalatinum bis in die Fossa pterygopalatina ausbreiten. Nach knöcherner Destruktion kommt es zur Ausbreitung in die Nasennebenhöhlen, die Fossa infratemporalis, die Orbitaspitze und mittlere Schädelgrube. Das hochauflösende CT, MRT und Angiographie führen neben der Klinik zur Diagnose. Die genaue Stadieneinteilung erfolgt anatomisch-topographisch nach Chandler et al. (1984; Tab. 36.16).

Die intrakranielle Ausbreitung kommt in etwa 25 % der Fälle vor. Typische Symptome sind Epistaxis und behinderte Nasenatmung; je nach Ausbreitung sind auch Gesichtsschwellung sowie orbitale (z. B. Erblindung) und intrakranielle Symptome (z. B. Hirnnervenausfälle) möglich.

Cave

Eine Biopsie kann massive Blutungen auslösen, sodass oft auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet wird.

Der Nachweis von Hormonrezeptoren zeigt den Einfluss androgener Hormone. Die Spontanremission nach der Pubertät ist möglich, doch kann bei zunehmenden Symptomen und drohenden Komplikationen die Therapie kaum verzögert werden (Spector 1988).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die Operation kombiniert mit der Embolisation zur Tumorverkleinerung steht beim JNF im lokalisierten Stadium im Vordergrund.

Tipp

Vor allem kleine, auf die hintere Nasenhöhle und den Nasopharynx begrenzte Tumoren können nach Embolisation komplett entfernt werden.

Tab. 36.16 Stadieneinteilung. (Nach Chandler et al. 1984)

Stadium	Ausbreitungsmuster
I	Tumor auf Nasen-Rachen-Raum beschränkt
II	Tumor in Nasenhaupt- oder Keilbeinhöhle ausgebreitet
III	Tumor in Kieferhöhle(n), Siebbeinzellen, Fossa pterygopalatina, Fossa infratemporalis, Orbita oder Wange ausgebreitet
IV	Tumor nach intrakraniell ausgebreitet

Ebenso stellen JNF mit lateraler Ausdehnung eine Indikation zur Operation dar. Die meisten JNF im Stadium I–III (ohne intrakranielle Ausbreitung) erreichen mit der Operation lokale Kontrollraten von bis zu 100 % bei gleichzeitig minimaler Toxizität (Antonelli et al. 1987; Waldman et al. 1981).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die perkutane Radiotherapie ist eine sehr effektive Maßnahme beim JNF. Im fortgeschrittenen Stadium ist die komplette Resektion oft nicht möglich.

Tipp

Tumoren mit intrakranieller Ausdehnung (Stadium IV) sollten primär bestrahlt werden.

Auch bei Resttumor, Inoperabilität oder Rezidiven nach initialer Operation ist die fraktionierte 3D- konformale Radiotherapie indiziert. Durch die moderne CT- und MRT-gestützte Radiotherapieplanung, nichtkoplanare Radiotherapietechniken und Multileaf-Kollimatoren werden hohe Kontrollraten auch bei fortgeschrittenem JNF erzielt.

Zur optimalen Schonung von Risikoorganen ist die fraktionierte stereotaktische RT (FSRT) heute zu empfehlen; bei großen Tumoren oder komplexer Geometrie ist die intensitäts-modulierte stereotaktische Radiotherapie sinnvoll, womit Augen, Sehnerv, Chiasma, Hirnstamm, Myelon und Speicheldrüsen noch besser geschont werden können (Kuppersmith et al. 2000).

Gesamtdosen von 30–55 Gy (1,8–2 Gy Einzeldosis) sind als wirksam beschrieben (Million et al. 1994 b), doch werden aktuell bei großen Tumoren Gesamtdosen von 40–46 Gy empfohlen (McGahan et al. 1989). Mehr Rezidive wurden bei Dosen < 36 Gy beobachtet (Economou et al. 1988). Mit der konventionell fraktionierten Radiotherapie können Kontrollraten von 80–100 % erzielt werden (Tab. 36.17). Die JNF benötigen nach der Radiotherapie oft viele Monaten zur Remission (Reddy et al. 2001); teilweise kommt es in der Bildgebung auch nach Jahren nicht zur kompletten Rückbildung, wobei dann oft kein weiterer Handlungsbedarf gesehen wird. Auch später können aber noch Rezidive in dieser Gruppe auftreten (Cummings et al. 1984).

Radiogenen Nebenwirkungen umfassen

- Mukositis,
- Xerostomie und Zahnschäden,
- Schädigung der Hypophyse,
- Hirnnervenschädigung,
- Temporallappen- und Osteoradionekrose,
- Wachstumsstörung des Gesichtsschädels,
- Katarakt,
- Glaukom und
- atrophische Rhinitis.

Tipp

Radiogene Nebenwirkungen lassen sich durch sorgfältige Radiotherapieplanung und hochkonformale Radiotherapietechniken zunächst begrenzen.

Radiogen induzierte Tumoren treten in bis zu 4 % der Fälle auf und sind gerade bei jungen Patienten gegen die Möglichkeit des sofortigen Todes oder der schwerwiegenden Morbidität nach Operation abzuwägen. Auch sekundäre Malignisierung nach Bestrahlung des JNF sind bekannt (Makek et al. 1989), sodass in frühen Stadien bei insgesamt geringem Operationsrisiko und einer Kontrollwahrscheinlichkeit von über 90 % der Operation zunächst der Vorzug gegeben werden sollte.

36.7 Erkrankungen des Auges

36.7.1 Pterygium

Definition und klinische Merkmale

Das Pterygium ist ein flügelartiges, fibrovaskuläres proliferierendes Bindegewebe, das vom Linsenepithel an der Grenze zwischen Konjunktiva und Kornea ausgeht und sich meist vom medialen (also nasalen) Augenwinkel bis zur Kornea und darüber hinaus ausdehnt.

Vermutlich sind veränderte Stammzellen die Auslöser des krankhaften Prozesses (Di Girolamo 1999). Daneben spielen die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-8 eine wichtige Rolle bei der zellulären Proliferation und Entzündung (Di Girolamo 2002). Die Inzidenz ist in heißen, staubigen, trockenen und sonnenexponierten Regionen (»Wüstengürtel«) am höchsten; hier werden bereits jüngere Menschen ab dem 20. bis 30. Lebensjahr befallen (Wilder 1992; Monteiro-Grillo 2000). Typische Symptome sind Fremdkörpergefühl und Augen-

Tab. 36.17 Ergebnisse der Radiotherapie beim juvenilen Nasen-Rachen-Fibrom

Studie/Institution	*n*	Zeitraum	Dosis (Gy)	Lokale Kontrolle	Nebenwirkungen
Sinha et al. 1978, WGH, Edingburgh, Schottland	7	1950–1970	30–36	6/7 (86 %)	
Jereb et al. 1979, Radiumhemmet, Stockholm, Schweden	69	1919–1966	20–60	47/63 (10 Jahre) 10/63 (5 Jahre) 6/47 (1 Jahr)	Kein maligner Tumor
Cummings et al. 1984, Princess Margaret, Toronto, Kanada	55	1956–1980	30–35	83 % primäre Radiotherapie 69 % Rezidivradiotherapie	Schilddrüsenkarzinom (1) Basalzellkarzinom (1) Katarakt (2)
McGahan et al. 1989, Houston, USA	15	1973–1986	36–46	32 Gy: 0/4 (0 %) 36–46 Gy: 11/11 (100 %)	Atrophische Rhinitis
Robinson et al. 1989, Leeds, England	10	1975–1987	30–40	100 %	Katarakt (1)
Fields et al. 1990, Washington, USA	13	1962–1984	36–52	11/13 (85 %)	Xerostomie, Karies (2)
Million et al. 1994 b, Washington, USA	9	1980–1991	30–55	8/9 (89 %)	
Reddy et al. 2001, University of Florida, USA	15	1975–1996	30–35	13/15 (86 %)	Katarakt (3) ZNS (1) Basalzellkarzinom (1)
Lee et al. 2002, UCLA, USA	27	1960–2000	30–55	23/27 (85 %)	15 % Spättoxizität

tränen, gelegentlich Motilitätsstörungen. Der Befall der Kornea kann zu Sehstörungen führen.

Cave
Langfristig kann es sogar zu Erblindung kommen.

Außerdem wird die Ästhetik bei großem Pterygium stark beeinträchtigt (Abb. 36.6).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die Therapie ist indiziert, wenn der Visus vom wachsenden Pterygium in Richtung auf die Pupille bedroht und die Ästhetik subjektiv beeinträchtigt wird. Die komplette chirurgische Exzision ist die Therapie der Wahl. Es gibt mehrere Alternativen:

- offener Wunddefekt (»bare sclera technique«),
- primärer konjunktivaler Verschluss,
- Rotations-Flap,
- Keratoplastik und
- freies Transplantat.

Die lokale Kontrollrate beträgt 50–70 % (Wilder et al. 1992).

Tipp

Bei Rezidiv sind postoperativ zusätzliche Maßnahmen indiziert, um ein erneutes Rezidiv zu verhindern.

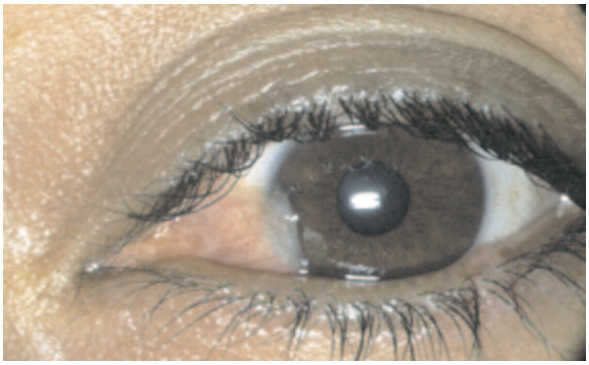


Abb. 36.6 Pterygium des linken Auges ausgehend vom Nasenwinkel

In diesen Fällen werden u. a. lokale Zytostatika (Mitomycin C) verabreicht, wobei es dabei auch zu erheblichen lokalen Komplikationen kommen kann, z. B. Skleraulzeration, sekundäres Glaukom, Korneaödem oder Korneaperforation, Iritis, Katarakt etc. (Chen et al. 1995; Mahar et al. 1993; Rubinfield et al. 1992).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Strahlentherapie ist bei Rezidiv nach lokaler Resektion des Pterygiums indiziert; einzelne Zentren berichten auch über Erfolge bei primärer bzw. präoperativer Radiotherapie des Pterygiums (Pajic et al. 2004).

Neben der seltenen Orthovolttherapie (Willner et al. 2001) wird meist die Brachytherapie mit β-Strahlern und

Tab. 36.18 Ergebnisse der postoperativen Radiotherapie beim Pterygium

Studie	*n*	Dosis (Gy)	Fraktion (*n*)	Dosis/Fraktion (Gy)	Zeit (Tage)	Rezidivrate (%)
Pajic et al.	97	50	4	12,5	20	2
Smith et al.	35	25	5	5	4	6
Smith et al.	52	25	5	5	4	6
Monteiro et al.	20	30	3	10	4	5
Monteiro et al.	80	60	6	10	35	19
Nishimura et al.	367	40	4 – 5	8,9	25	12
Fukushima et al.	391	30	1	30	20	9
Amano et al.	61	21,6	2	10,8	9	23
Schultze et al.	49	30	5	6	4	9
Parayani et al.	677	60	6	10	35	2
Wilder et al.	284	24	8	3	13	12
De Keizer et al.	18	30	3	10	13	0
Mourits et al.	44	25	1	25	0	7
MacKenzie et al.	685	22	1	22	0	12
Beyer et al.	127	30	1	30	0	10
Wesberry et al.	171	20	1	20	0	8
Alaniz et al.	483	28	4	7	4	4

Augenapplikatoren eingesetzt. Dazu wird meist das Radionuklid ^{90}Strontium verwendet, ein Spaltprodukt von ^{235}Uran (Halbwertszeit 28 Jahre), das zu ^{90}Yttrium (Halbwertszeit 64 Tage) zerfällt. Die ^{90}Strontium-Strahlung hat eine maximale Energie von 0,546 MeV, bei ^{90}Yttrium erreicht sie 2,27 MeV; die Aktivität beträgt etwa 60 mCi (Jaakola et al. 1998 a). Die Augenapplikatoren haben effektive Durchmesser von 8–12 mm. Die betroffene Läsion wird entweder großzügig vom Applikator für eine bestimmte Zeit bedeckt oder bei sehr großen Läsionen mit Kreisbewegungen in Richtung des Limbus corneae behandelt (Paryami et al. 1994).

Die meisten klinischen Studien betreffen die postoperative Radiotherapie zur Rezidivprophylaxe und nur im Ausnahmefall die primäre Radiotherapie; sie sind überwiegend retrospektiv ausgewertet und ohne Kontrollarm durchgeführt. Trotzdem ist die klinische Evidenz eindeutig (Tab. 36.18): Van den Brenk (1968) beobachtete bei 3×8–10 Gy ^{90}Strontium-Radiotherapie nur 1,4 % Rezidive bei 1300 behandelten Pterygia (1064 Patienten); es wurde wöchentlich einmal (Tag 0, 7, 14 postoperativ) bestrahlt. Paryani et al. (1994) erzielte bei 825 Augen mit 6×10 Gy (1-mal pro Woche) eine Rezidivrate von 1,7 %. Wilder et al. (1992) berichtete bei 244 Augen nach 3×8 Gy (1-mal pro Woche) über 11 % Rezidive. Eine niederländische doppelblind randomisierte Studie mit 1×25 Gy zeigte im Vergleich zu Scheinbestrahlung signifikant niedrigere Rezidivraten (Jürgenliemk-Schulz et al. 2004). Damit kann der Evidenzlevel für die Wirksamkeit der postoperativen Radiotherapie als sehr hoch (IB) eingestuft werden, für die alleinige Radiotherapie fehlen noch kontrollierte Studien.

Radiogene Folgestörungen wie z. B. schwere Sklera-malazie und korneale Ulzerationen wurden bisher nur nach der Applikation höherer Gesamtdosen und bei Einzeitradiotherapie mit 1×20–22 Gy in bis zu 4–5 % der Fälle beobachtet (Aswad u. Baum 1987; MacKenzie et al. 1991).

36.7.2 Hämangiom der Aderhaut

Definition und klinische Merkmale

Aderhauthämangiome sind langsam wachsende benigne Tumoren, die von Gefäßen der Chorioidea ausgehen. Sie können auch im Rahmen des kongenitalen Sturge-Weber-Syndroms auftreten.

Zu unterscheiden sind der diffuse (ab dem 5.–10. Lebensjahr) und der lokale Typ (ab dem 30.–50. Lebensjahr; Witschel u. Font 1976). Die Symptome werden von Größe und Lage des Tumors bestimmt: Sitzt das Hämangiom nahe an der Papille oder Makula, werden unscharfes oder

verzerrtes Sehen, Metamorphopsien und sekundäre Netzhautablösung beobachtet; bei direktem Befall der Makula entwickelt sich oft ein chronisches Glaukom.

Cave
Manchmal kommt es zum vollständigen Visusverlust.

Die Hämangiome fallen ophthalmoskopisch durch rotorange Schwellung und klinische Begleitphänomene (Glaukom, Netzhautablösung etc.) auf. Weitere Diagnoseverfahren sind Ultrasschall, Fluoreszenzangiographie, CT, MRT und Szintigraphie (^{32}Phosphor; Shields u. Shields 1992).

Nichtradiotherapeutische Behandlungen

Die Indikation zur Therapie wird vom Fortschreiten der Läsion und der Schwere der Symptome (bei Visusminderung, Netzhautablösung, Sekundärglaukom) bestimmt. Kleine Läsionen außerhalb des zentralen Sehens werden mit photodynamischer Therapie, Photokoagulation oder transpapillärer Thermotherapie behandelt (Mashayekhi u. Shields 2003; Shields et al. 2001), z. B. um eine Netzhautablösung zu verhindern.

Cave
Zur Inaktivierung und Resorption des subretinalen Ödems sind 3–4 Behandlungen nötig, doch bleibt die Läsion meist gleich groß.

Bei über 50 % verschlechtert sich der Visus nach der Therapie (Shields et al. 2001); in 40–52 % kommt es zur rezidivierenden Netzhautablösung (Sanborn et al. 1982; Zografos et al. 1989).

Cave
Makula- oder papillennahe Läsionen werden wegen Gefahr des Zentralskotoms nicht koaguliert; gleiches gilt bei vollständiger Netzhautablösung und beim diffusen Typ (Sturge-Weber-Syndrom).

Insgesamt wird aktuell unter Ophthalmologen die photodynamische Therapie mit Verteporfin favorisiert. Das subretinale Ödem verschwindet in wenigen Wochen, das Hämangiom schrumpft und der Visus bessert sich bei einem Teil der Patienten.

Cave
Bei subfovealen Hämangiomen sind die Resultate der photodynamischen Therapie ungünstiger.

Langfristig ist die photodynamische Therapie aber noch nicht etabliert (Madreperla 2001; Shields et al. 2004).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Bestrahlung kann mit Linearbeschleunigerphotonen, Protonen und Brachytherapie erfolgen. Sie ist bei fehlendem Ansprechen der Photokoagulation und v. a. bei kritischem Sitz nahe der Makula oder Papille indiziert, da invasive Maßnahmen den Visus gefährden (Shields et al. 2004).

Nach erfolgreicher Bestrahlung legt sich die Netzhaut teilweise, evtl. auch komplett, wieder an; die Läsion wird flacher, Auge und Sehkraft werden erhalten und der Visus oft besser. Die Reduktion des Visus betrifft fast nur Augen mit vorbestehender lagebedingter Makulopathie. Je früher die Radiotherapie beginnt, desto besser sind die Langzeitresultate (Madreperla et al. 1997; Augsburger et al. 1997). Schilling et al. (1997) bestrahlte 36 lokalisierte und 15 diffuse Hämangiome mit 10 × 2 Gy; nach 5 Jahren erzielten 23 Augen (64 %) vom lokalisierten Typ eine vollständige Netzhautanheftung; bei 50 % war der Visus stabil, bei 50 % gebessert, beim diffusen Typ wurden ebenfalls noch günstige Ergebnisse erzielt.

Tipp

Bei fortgeschrittenen Fällen kann die Bestrahlung des Hämangioms den Visus zwar nicht bewahren, oft aber das Auge in toto erhalten.

Dies Ergebnis ist nachzulesen bei Plowman u. Hungerford 1997. Die perkutane Radiotherapie wird mit 18–20 Gy (lokaler Typ) bzw. 30 Gy (diffuser Typ) konventionell fraktioniert (1,8–2 Gy Einzeldosis).

Tipp

Bei einseitiger Lage wird ein leicht nach hinten abgewinkeltes laterales Stehfeld benutzt, um das Gegenauge und das Chiasma zu schonen. Bei beidseitigem Befall werden opponierende laterale Gegenfelder mit Linsenschonung eingesetzt.

Zur Fixation der Augen können Fixationsmaske und Vakuum-Kontaktlinsen kombiniert werden (Zografos et al. 1989).

Die Brachytherapie wird bei lokalisierten Hämangiomen mit Augenplaques durchgeführt; dabei kommen ^{125}Iod, ^{106}Ruthenium oder ^{60}Cobalt als radioaktive Seeds zum Einsatz. Form und Größe der Plaques schwanken zwischen 10 und 18 mm Durchmesser. Heutzutage werden ^{125}Iod-Seeds bevorzugt. Die Dosen von Apex bis zur Basis der Läsion schwanken je nach Radionuklid zwischen 30 und 240 Gy. Die Resultate sind exzellent im Sinne einer permanenten Resorption des subretinalen Ödems, der kompletten Netzhautanheftung und des Visuserhalts (Augsburger et al. 1997; Kreusel et al. 1996; Madreperla et al. 1997; Zografos et al. 1996). Radiogene Nebenwirkungen traten nicht auf.

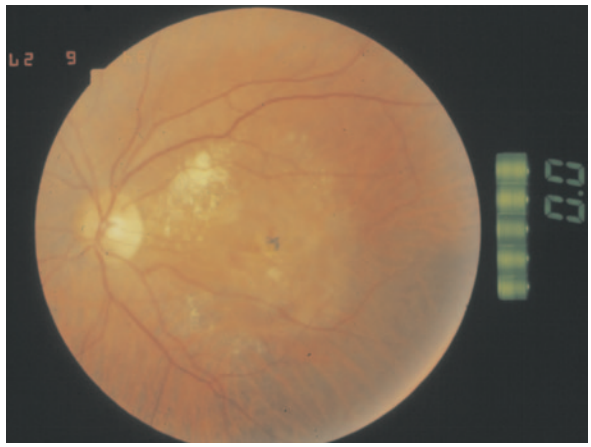


Abb. 36.7 Makuladegeneration mit Pigmentänderungen und Drusenbildung

Cave
Nachteilig ist der zweimalige chirurgische Eingriff und die deutlich höhere Dosis.

Weitere Möglichkeiten der Radiotherapie sind die fraktionierte Protontherapie mit 20–30 CGyE (Hannouche et al. 1997; Frau et al. 2004).

Zografos et al. (1998) berichtete über 48 lokalisierte und 6 diffuse Hämangiome, die mit 16,4–18,2 CGyE behandelt wurden; bei allen legte sich die Netzhaut wieder an und der Visus besserte sich bei 70 %. Auch die stereotaktische Radiotherapie mit dem möglichen steilen Dosisabfall eignet sich für lokalisierte Läsionen an kritischen Stellen (Kivela et al. 2003). Beide Verfahren sind aber nur an speziellen Zentren möglich und noch nicht langfristig evaluiert.

Mögliche radiogene Nebenwirkungen sind die Retinopathie und Papillopathie bei Dosen > 30 Gy.

Cave
Trotz linsenschonender Radiotherapietechnik entwickeln sich gelegentlich auch Katarakte.

36

36.7.3 Altersbedingte Makuladegeneration

Definition und klinische Merkmale

Die Degeneration der Makula tritt altersbedingt (altersbedingte Makuladegeneration: AMD) ab dem 40. Lebensjahr zunehmend auf.

Die Inzidenz für 75- bis 80-Jährige beträgt 1,2 %. Die Prävalenz steigt von 20 % bei 65- bis 74-Jährigen auf 35 % bei 75- bis 84-Jährigen. Bei Befall eines Auges ist das Risiko für das Gegenauge 7–12 % pro Jahr. Wichtiger Risikofaktor ist Nikotinabusus, gerade für neovaskuläre Formen. Ophthalmoskopisch sind zu beobachten:

- Drusen (gelbliche Depots von Zelldetritus) unter dem Pigmentepithel,
- Änderungen am retinalen Pigmentepithel, scharf begrenzte pigmentepitheliale Gewebsuntergänge oder Atrophien,
- seröse oder hämorrhagisch bedingte Ablösung des retinalen Pigmentepithels oder der neurosensorischen Retina und
- choroidale Neovaskularisation (CNV), z. T. mit Narben im Makulabereich (Abb. 36.7).

Letzlich kommt es oft zum Sehverlust (Pauleikhoff u. Holz 1996). Im Verlauf sind frühe und späte, topographisch foveale, extra- und subfoveale Formen zu unterscheiden; im Endstadium gibt es trockene (geographische) und feuchte (neovaskuläre) Formen (International Age-Related Maculapathy Study Group 1995).

Tipp

Die klassische Form ist im Gegensatz zur okkulten Form gut abgegrenzt.

Trockene Formen mit Drusen, kleinen Atrophien und geringem Visusverlust treten am häufigsten (80 %) auf. Etwa 20 % entwickeln feuchte (exsudative) Formen, die zur Sehminderung bis hin zur Erblindung führen; bei 90 % kommt es dabei zur CNV mit Ödem (Exsudation) und Blutung.

Cave
Ohne erfolgreiche Therapie droht der komplette Visusverlust.

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Wegen Art, Lage und Größe der CNV eignet sich die Laserkoagulation nur für wenige Läsionen; langfristig kommt es oft zur erneuten Visusminderung – entsprechend dem natürlichen Krankheitsverlauf.

Die seltene »klassische« extrafoveale CNV wird mittels Photokoagulation behandelt. Bei subfovealen CNV drohen irreversible Schäden und zentraler Sehverlust. Hier werden antiangiogene Substanzen und die transpapilläre Thermotherapie eingesetzt: Die photodynamische Therapie mit i. v.-Verteporfin führt zu selektiven photochemischen Gefäßwandschäden (Miller et al., 1995); bei klassischer CNV kann der Visusverlust dadurch verzögert oder verhindert werden (Treatment of Age-related Macular Degeneration with PDT Study Group 1999). Anfangs sind 3 bis 4 Therapien nötig, da oft neue Lecks durch die CNV auftreten.

Tipp

Eine Besserung des Visus bei feuchter AMD ist selten; häufiger profitieren Fälle, bei denen eine klassische (nichtokkulte) CNV besteht.

Möglichkeiten der Strahlentherapie

Prinzipiell sind zur Bestrahlung Photonen, Protonen und Brachytherapie möglich. Bisher fehlen trotz zahlreicher klinischer Daten systematische Studien mit homogenen Kollektiven und gleichen Auswahl- und Bewertungskriterien.

Vergleiche mit natürlichem Krankheitsverlauf oder Kontrollgruppen (Macular Photocoagulation Study Group) sind eher missverständlich. Der direkte Vergleich ist durch die unterschiedlichen Radiotherapietechniken und Endpunkte in den einzelnen Studien erschwert. Die Photonentherapie am Linearbeschleuniger erfolgt in Maskenfixierung über laterale Stehfelder in Halbfeldtechnik. Das Gegenauge wird durch posteriore Gantry-Kippung um 10° ausgespart (Valmaggia et al. 2002); auch anteriore Schrägfelder (1 cm Durchmesser) mit Linsenschonung (Bergink et al. 1994) oder Rotationstechniken (Mauget-Faysse et al. 1999) sind möglich.

Mit der Protonentherapie wurden erste Erfahrungen gesammelt (Munzenrider u. Castro 1993; Yonemoto et al. 2000). Die Brachytherapie mit ^{103}Palladium- (Finger et al. 1996, 1999, 2000), ^{90}Strontium- (Jaakola et al. 1998 a, 1998 b) und ^{106}Ruthenium-Augenapplikatoren (Berta et al. 1995) eignet sich alternativ zur perkutanen Radiotherapie; die normalen Augenstrukturen werden dabei gut geschont. Das Vorgehen ist wie bei anderen Erkrankungen im hinteren Augenabschnitt (z. B. Hämangiom).

Ergebnisse der Strahlentherapie

Die Strahlentherapieära leitete eine irische Dosisfindungsstudie ein (10, 12 und 15 Gy Gesamt- und 2 oder 3 Gy Einzeldosis; Chakravarthy et al. 1993); nach 1 Jahr der Radiotherapie war der Visus bei 63 % stabil oder gebessert; Membranen bildeten sich in 77 % zurück.

Die Kontrollgruppe wies bis auf einen Fall einen Visusverlust auf und die Membranen nahmen bei allen zu; langfristig nahm der Visus nach Radiotherapie im Mittel um < 1 Linie, in der Kontrollgruppe um 3,5 Linien ab (Hart et al. 1996). Dieser Erfolg löste viele prospektive Studien aus, allerdings mit kontroversen Aussagen, die die Radiotherapieindikation wieder in Frage stellen, da die positiven Resultate nur z. T. nachvollzogen wurden. Gesamtdosen von 5–36 Gy führten retrospektiv zu positiven Effekten; Studien mit negativem Ergebnis sind in der Minderzahl.

Cave

Insgesamt ist der therapeutische Spielraum für antiangiogenetische Effekte der Strahlentherapie klein.

Mit höheren Gesamtdosen, die evtl. zur Regression neovaskulärer Membranen führen, steigt auch das Risiko der radiogenen Retinopathie (Bergink et al. 1998; Char et al. 1999; Höller et al. 2005; Hollick et al. 1996; Mauget-Faysse et al. 1999; Pöstgens et al. 1997; Prettenhofer et al. 1998; RAD 1999; Sasai et al. 1997; Spaide et al. 1998; Stalmans et al. 1997; Staar et al. 1999; Thölen et al. 1999; Yonemoto et al. 2000).

Die deutsche RAD-Studie verglich eine Scheinbestrahlung mit 8 × 2 Gy Radiotherapie; nach 1 Jahr war der Visus beidseits gleich, weshalb anzunehmen ist, dass im gewählten Kollektiv oder mit 16 Gy kein positiver Effekt eintritt (RAD 1999). Eine Schweizer Studie verglich 1 Gy (Kontrolle), 8 Gy oder 16 Gy Gesamtdosis; nach 12 bzw. 18 Monaten war die korrigierte Sehschärfe bei 8 bzw. 16 Gy signifikant besser als bei 1 Gy; Patienten mit klassischer CNV oder Anfangsvisus von ≥ 20/100 profitierten mehr; sonst bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied im Lesevermögen oder in der Größe der CNV; es gab auch keine Nebenwirkungen (Valmaggia et al. 2002). Eine deutsche Gruppe verglich 5 × 2 und 18 × 2 Gy mit einer Kontrollgruppe; bei klassischer CNV stabilisierte die höhere Dosis den Visus häufiger als die niedrige Dosis oder Kontrolle, bei okkulter CNV bestand kein Unterschied. Da 25 % der mit 36 Gy bestrahlten Fälle eine Retinopathie (ohne Folge für den Visus) entwickelten, wurde die Studie abgebrochen (Thölen et al. 1998). Bei der Einzeitradiotherapie mit 7,5 Gy kam es zur signifikanten Visusbesserung gegenüber der Kontrollgruppe (78 % vs. 38 %; Char et al. 1999). Weitere Details zu den klinischen Studien zeigt Tab. 36.19.

Zur Protonentherapie und Brachytherapie liegen kaum Daten vor: Yonemoto et al. (2000) verglich 8 und 14 Gy Protonen und fand dabei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung; 53 % der Augen waren nach 6 Monaten angiographisch stabil und der Visus bei 74 % gebessert; nach 11 Monaten waren noch 58 % und nach 21 Monaten 36 % stabil; mit 14 Gy war die Kontrollrate (89 %) aber signifikant besser ($p = 0{,}0001$). Die höhere Dosis und die initiale Größe der Läsionen waren prognostisch signifikante Faktoren. Radiogene Nebenwirkungen traten nicht auf.

Die Brachytherapie (12,5–23 Gy in 28 h) erzielte ophthalmoskopisch und angiographisch bei 87 % der subretinalen CNV einen stabilen oder gebesserten Visus; ein Drittel rezidivierte und nach 18 Monaten blieb bei 61 % der Visus stabil oder gebessert (Finger et al. 1999). Eine weitere Gruppe verabreichte 15 Gy über 0,9 h bei Patienten mit subfovealen CNV. Die CNV bildeten sich bei 74 % zurück; der Visus blieb bei 55 % nach 6 und bei 45 % nach

Tab. 36.19 Ergebnisse nach Strahlentherapie bei altersbedingter Makuladegeneration

Studie	Radiotherapiekonzept	RT	K	FU (Monate)	Visus stabil bzw. besser	Bemerkung
Chakravarthy et al. 1993	10, 12, 15 Gy/2 oder 3 Gy × 5	19	6	12	63 % vs. 17 % nach 1 Jahr ($p < 0,05$)	Membranreduktion: 77 % ($p < 0,01$)
Hart et al. 1996	10 Gy/2 Gy × 5 12 Gy/2 Gy × 6 15 Gy/3 Gy × 5	24	55	12 24	88 % (RT) vs. 25 % (K) nach 2 Jahren ($p < 0,01$)	
Sasai et al. 1997	10 Gy/2 Gy × 5 20 Gy/2 Gy × 10	18	18	24 (median) nach 1 Jahr	55 % (RT) vs. 35 % (K)	n. s., kein Unterschied
Spaide et al. 1998	10 Gy/2 Gy × 5	91	119	12 (90 % der Patienten)	62 % vs. 51 % nach 1 Jahr	n.s., kein Unterschied
Staar et al. 1999	16 Gy/2 Gy × 8	73	73	11 (minimal)	37 % nach 1 Jahr	Klassische CNV; n.s., kein Unterschied
RAD Studie, (9 Zentren) 1999	16 Gy/2 Gy × 8	88	95	12	Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Linienverlust (≥ 3 Linien) und Visusverlust	67 klassische Formen und Mischformen, 114 okkulte Formen
Kobayashi et al. 2000	20 Gy/2 Gy × 10 vs. Beobachtung	51	50	24	Signifikante Unterschiede bei Visusverlust > 0,2 log/Mar, Membrangröße, Anfangsvisus	61 klassische Formen, 25 Mischformen, 15 okkulte Formen
Marcus et al. 2001	14 Gy/2 Gy × 7 vs. Beobachtung	41	42	12 24	Zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede bzgl. Fernvisus, Kontrast	10 klassische Form, 36 Mischformen, 35 okkulte Formen
Hart et al. 2002	12 Gy/2 Gy × 6 vs. Beobachtung	99	100	6 12 24	Radiotherapiegruppe: Nahvisus besser ($p = 0,03$); nach 2 Jahren n.s. ($p = 0,08$ bzw. $p = 0,29$)	104 klassische Formen, 41 Mischformen, 3 okkulte Formen

n.s. Unterschied nichtsignifikant. *RT* Radiotherapie. *K* Kontrollarm. *FU* Nachbeobachtung.

12 Monaten stabil innerhalb von 2 Linienpaaren (Jaakola et al. 1998 b). Radiogene Nebenwirkungen traten nicht auf.

Insgesamt ist damit der Stellenwert der Strahlentherapie bei der AMD nicht ausreichend definiert, weder hinsichtlich des genauen Indikationsspektrums, noch hinsichtlich des idealen Radiotherapikonzeptes für das jeweilige Krankheitsstadium. Bei vorwiegend okkulten CNV scheint der Visus aber für einen gewissen Zeitraum stabil zu bleiben. Insofern sollte die klinische Strahlentherapie weiter betrieben werden (Fine et al. 2001). Insgesamt besteht damit aber nur ein Evidenzlevel von IIB.

36.7.4 Endokrine Orbitopathie

Definition und Klinik

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine entzündlich-fibrosierende Erkrankung der Augenhöhle, die oft mit Schilddrüsenüberfunktion und toxischer Struma (Autoimmunthyreopathie; Basedow-Krankheit) vergesellschaftet ist. Selten kommt sie auch bei Hashimoto-Thyreoditis, Myxödem ohne vorherige Thyreotoxikose oder auch ohne Schilddrüsenerkrankung vor.

Sie gilt als Autoimmunerkrankung, bei der sich Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren in der Augenmuskulatur bilden, die entzündliche und fibrosierende Gewebereaktionen in Augenmuskeln und orbitalem Fettgewebe auslösen (Bahn et al. 1998). Das Muskelvolumen (Mm. recti mediales et inferiores) kann auf das 10fache zunehmen; zelluläre Infiltrate und Begleitödem führen zum Exophthalmus (Hervortreten des Auges). Im Spätstadium kommt es dann zur Fibrosierung und Vernarbung im orbitalen Gewebe. Die Symptome sind aber häufig nur gering ausgeprägt und nicht progredient, sodass keine Therapie erforderlich ist.

Typische Symptome sind

- Augentränen,
- Photophobie,

Tab. 36.20 Modifizierte NOSPECS-Klassifikation der endokrinen Orbitopathie. (Nach American Thyroid Association (Werner 1977) und Petersen et al. 1990)

Klinische Zeichen Kategorie		Grad 1 (1 Punkt)[a]	Grad 2 (2 Punkte)[a]	Grad 3 (3 Punkte)[a]
I	**NO:** »no objective eye symptoms«	Minimale subjektive Augensymptome	Mäßige subjektive Augensymptome	Schwere subjektive Augensymptome
II	**S:** »soft tissue« Weichteilgewebsbeteiligung	Minimale objektive Symptome: Rötung, Chemosis, leichtes periorbitales Ödem	Mäßige objektive Symptome: Rötung, Chemosis; mäßiges periorbitales Ödem	Schwere objektive Symptome: konjunktivale Exposition, markantes periorbitales Ödem
III	**P:** »proptosis« Exophthalmus	> 0–23 mm	24–27 mm	> 27 mm
IV	**E:** »eye muscles« Augenmuskel	Selten Diplopie, nicht in Primärposition	Häufig Diplopie, mäßige Bewegungseinschränkung	Schwere konstante Muskelfehlfunktion
V	**C:** »cornea« Hornhaut	Leichte Stippung und leichte Beschwerden	Markante Stippung und mäßige Beschwerden	Hornhautulkus und schwere Symptome
VI	**S:** »sight loss« Sehverlust	20/25–20/40	20/45–20/100	> 0/100

[a] Orbitopathie-Index: Summe der Punkte aller Symptomkategorien; maximal 18 Punkte.

- Druckgefühl und
- Schmerzen.

Weitere Zeichen sind

- perorbitales Ödem,
- Proptosis,
- Augenmuskelparesen,
- Hornhautreizung und
- Störung der Sehnerven bis hin zum Sehverlust.

Die NOSPECS-Klassifikation der American Thyroid Association (ATA) erlaubt die Einteilung in Schweregrade; die Summe der Parameter ergibt den Ophthalomopathieindex (Werner 1977; Tab. 36.20). Die Diagnose wird klinisch, mit Ultraschall, CT oder MRT und Schilddrüsendiagnostik (Antikörperbestimmung) gestellt. Im CT sind andere Orbitaerkrankungen, z. B. Pseudotumor orbitae, Malignom, Lymphom oder Metastasen, auszuschließen, v. a. bei einseitigem Exopthalmus. Mit dem MRT ist das floride Entzündungsstadium gut nachweisbar. Eine histologische Sicherung durch Biopsie ist nur im Ausnahmefall nötig. Die ophthalmologischen Symptome (Augenmotilität, Visus, Proptosis, intraokularer Druck, Hornhaut, Sehnervbeteiligung) werden meist durch den Augenarzt festgestellt und im klinischen Verlauf dann weiter betreut.

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die Therapie der EO erfolgt interdisziplinär durch Augenarzt, Endokrinologie bzw. Nuklearmedizin und Strahlentherapie und orientiert sich an der Intensität der Symptome.

Tipp

Eine Spontanremission ist bei EO immer möglich.

Das Erreichen einer Euthyreose bei zugrunde liegender Schilddrüsenerkrankung ist die wichtigste Voraussetzung für jede weitere Therapie, da sie die Augensymptome beeinflussen kann.

Tipp

Bei der EO sind alle möglichen Risikofaktoren, besonders aber der Nikotinabusus, auszuschalten.

Für die milden Verläufe der EO empfiehlt sich eine alleinige lokaltopische Therapie. Bei den schwereren Verlaufsformen ist der Einsatz von Glukokortikoiden und ggf. anderen Medikamenten wie z. B. Cyclosporin-A indiziert.

Operative Maßnahmen an den Lidern und Augenmuskeln erfolgen meistens bei stabiler Grunderkrankung (mindestens 6 Monate) und nicht mehr rückläufiger Diplopie, weit seltener zur Resektion des orbitalen Fettgewebes bei störendem Exophthalmus mit kosmetischer Beeinträchtigung, ggf. auch kurzfristig bzw. im Notfall zur Dekompression der Sehnerven, z. B. durch Entfernung einer oder mehrerer Knochenwände der Augenhöhle (Mourits et al. 1990) Das interdisziplinäre Vorgehen fasst die Abb. 36.8 zusammen (Kahaly et al. 1997).

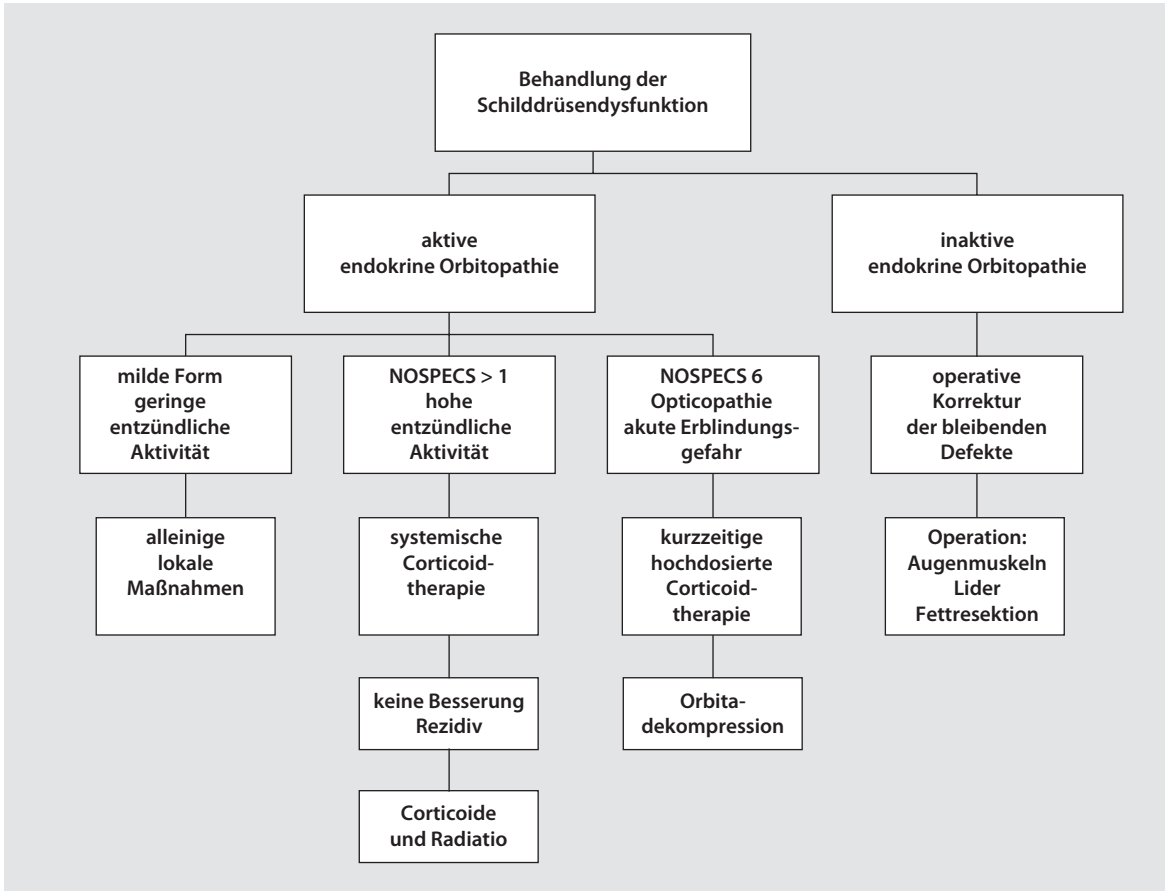


Abb. 36.8 Interdisziplinäres Vorgehen bei der EO. (Mod. nach Kahaly et al. 1997)

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Ionisierende Strahlen wirken im Frühstadium an den durch T-Lymphozyten und im Spätstadium an den durch Fibroblasten vermittelten Zellreaktionen; dazu sind allerdings unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen nötig. Vermutlich beruht darauf die breite Palette und Effektivität der bisher eingesetzten Radiotherapiekonzepte und die verschiedenen Aussagen zur aktuellen klinischen Datenlage.

Cave
Zu einigen Radiotherapieindikationen fehlen aber auch heute noch prospektiv kontrollierte klinische Studien.

Die Radiotherapie beider Orbitae ist bei ausgeprägter inflammatorischer EO nach Kahaly et al. (1997) die Therapie der Wahl und sollte frühzeitig eingesetzt werden, doch wird sie wegen der Möglichkeit der Spontanremission und der Wirksamkeit anderer Maßnahmen oft erst bei progredienten und rezidivierenden Fällen indiziert, evtl. kombiniert mit anderen Maßnahmen.

Dem frühen Einsatz der Radiotherapie stehen auch die Daten einer prospektiv randomisierten Studie der Universität Utrecht entgegen, die bei den EO-Kategorien I–III keinen Effekt, bei den Kategorien IV–V aber eine sehr hohe Wirksamkeit der Radiotherapie nachweisen konnte (Marten et al. 1999). Bei den EO-Kategorien IV–VI, nichtrückläufigen Symptomen Grad 2–3 und einem Orbitopathieindex von > 4 ist die Radiotherapie indiziert. Meist geht die Kortikoidtherapie als Stoßtherapie voraus, doch ist dies keine Vorbedingung für die Radiotherapieindikation. Eine prospektiv randomisierten Studie untersuchte die Wirksamkeit der Orbitaradiotherapie kombiniert mit Kortikosteroiden gegenüber Kortikosteroiden allein; dabei war die Kombination der Monotherapie überlegen (Bartalena et al. 1983). Eine andere Doppelblindstudie verglich die Radiotherapie mit hochdosierter Kortikosteroidtherapie und zeigte den Vorteil der alleinigen Radiotherapie (Prummel et al. 1993). Eine genaue stadienabhängige Analyse dieser Ergebnisse erfolgte aber nicht. Richtlinien zur Radiotherapie der EO wurden kürzlich von Donaldson u. Mc Dougall (2002) zusammengestellt (Tab. 36.21).

Tab. 36.21 Richtlinien zur Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie

	Ziele der Radiotherapie	Voraussetzung bzw. Indikationen	Kontraindikationen
1	Klinische Regression Herbeiführen	Prätherapeutische Diagnostik: Hinweise auf Autoimmun-KH der Schilddrüse; CT/MRT	Stabile endokrine Orbitopathie ohne klinische Progression
2	Funktionelle Defizite reduzieren bzw. beseitigen	Ophthalmologische Diagnostik: Dokumentierte Progression	Fehlende Euthyreose
3	Kosmetik bzw. Ästhetik verbessern	Subjektive bzw. objektive Befunde: Nachweis von funktionellen Defiziten und Störungen	Alleinige »kosmetische« Indikation, ohne funktionelle Einschränkungen
4	Unerwünschte Wirkungen anderer Maßnahmen vermeiden bzw. vermindern	Ausschluss von Risikofaktoren: fehlende Augenerkrankungen, z. B. Diabetische Retinopathie	Fehlende Zustimmung zur geplanten Behandlung

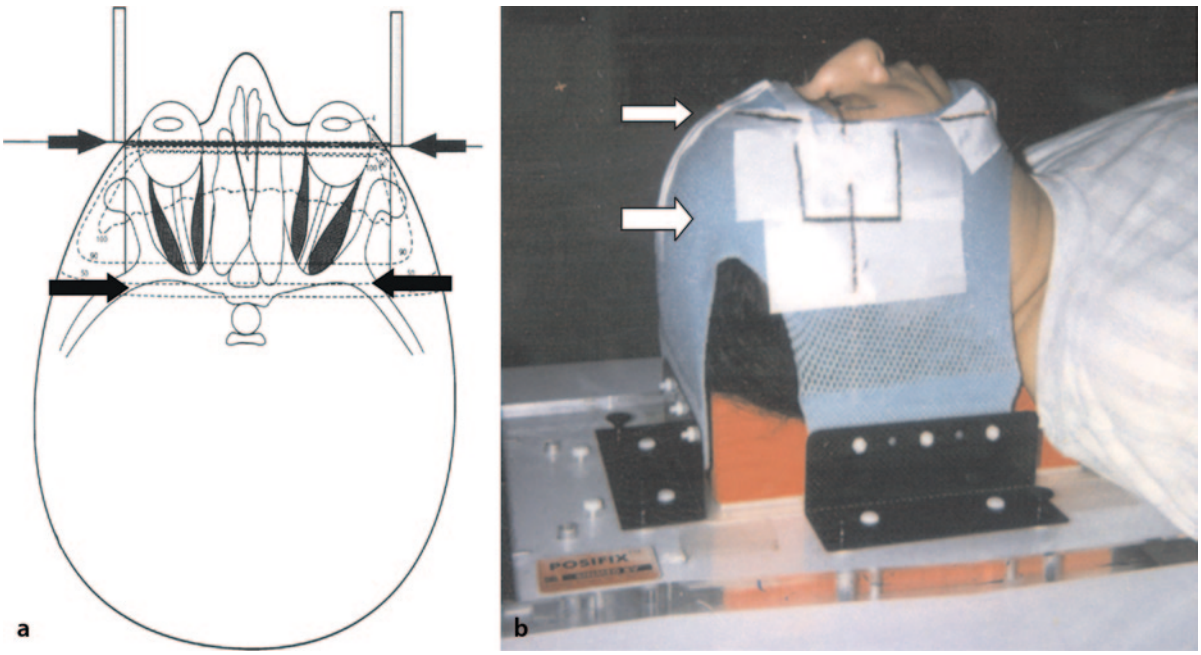


Abb. 36.9 Halbfeldtechnik bei der Bestrahlung der Endokrinen Orbitopathie

Bestrahlungstechnik

Bei oft bilateralem Befall werden beide Orbitae über laterale Gegenfelder in Maskenfixation am Linearbeschleuniger (6–10 MV Photonen) bestrahlt.

Neben der Half-beam-Technik werden 10 Grad posterior ausgelenkte Felder verwendet, um die Dosis an Linse und Augenvorderkammer zu minimieren. Die Größe der effektiven Strahlenfelder erreicht 5×5 bis 6×7 cm^2 bzw. bei Halbfeldtechnik doppelte Breite. Individualabsorber oder Multileaf-Kollimator blocken das vordere Halbfeld, die Nasennebenhöhlen und intrakraniellen Strukturen aus. Der Zentralstrahl bzw. die Feldvordergrenze wird täglich am Linearbeschleuniger kontrolliert und beidseits 5–6 mm hinter der Iris bzw. Pupille eingestellt. Die hintere Feldgrenze erfasst den Zinn-Ring an der Orbitaspitze und damit die gesamte Länge der Augenmuskeln.

Cave
Bezogen auf das Zielvolumen werden in der Literatur häufig zu kleine Feldgrößen (z. B. 4×4 cm) angegeben.

Dies birgt die Gefahr des nicht vollständigen Ansprechens oder späteren Rezidivs in sich (Abb. 36.9).

Dosiskonzepte

Die bisher angewandten Konzepte benutzten 0,3–2,0 Gy Einzel- und 2,4–30 Gy Gesamtdosis; die Fraktionierung war meist konventionell 5-mal wöchentlich, seltener hypofraktioniert bis zu 1-mal wöchentlich; die Gesamtdauer der Radiotherapieserie schwankte zwischen 1 und 10 Wochen (Heyd et al. 2003).

Die meisten Konzepte wurden jedoch nicht mit dem EO-Krankheitsstadium korreliert. Einige Studien zeigten beim frühzeitigen Einsatz der Radiotherapie schon bei 0,3 Gy Einzel- und 2,4 Gy Gesamtdosis klinische Wirksamkeit (Gerling et al. 2003).

Cave

Ob dieser Effekt aber auch auf die späteren und fortgeschritteneren Stadien der EO übertragbar ist, erscheint aus radiobiologischer Sicht fraglich.

Kontrollierte stadienbezogene Dosiseskalationsstudien fehlen bislang. Oft werden prätherapeutisch verabreichte Kortikosteroide aber auch noch während der Radiotherapie weiter verabreicht.

Cave

Die manchmal gewünschte Dosisreduktion der Kortikoide sollte nicht während der Radiotherapie erfolgen.

Sie kann sich daher oft über mehrere Wochen hinziehen – v. a. nach längerfristigem Einsatz.

Klinische Ergebnisse der Strahlentherapie

Viele Patienten zeigen nach perkutaner Radiotherapie ein »gutes« bis »sehr gutes klinisches Ansprechen«.

Cave

Die Aussage vieler klinischer Studien ist nur eingeschränkt tauglich, da selten eine stadienbezogene Analyse vorliegt und zwischen den einzelnen Kategorien und Symptomen der EO differenziert wird.

Weitere mögliche Einflussgrößen sind

- Patientenselektion,
- Dauer der Krankheitsanamnese,
- Vor- und Begleitbehandlung und
- das jeweilige Radiotherapiekonzept.

Das klinische Ansprechen sollte also immer im Detail für die einzelnen Kategorien und Schweregrade der EO analysiert werden (s. Auswahl ◘ Tab. 36.22).

Zur klinischen Bewertung des Ansprechens nach Radiotherapie ist eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6–12 Monaten nötig, da das Ansprechen insgesamt nur langsam erfolgt (Seegenschmiedt et al. 1998). Nach dem klinischen Ansprechen auf eine effektive Radiotherapiedosis kommt es nur noch selten zu einem Rezidiv.

Petersen et al. (1990) sammelten in der bislang größten klinischen Studie die Langzeitergebnisse aus Stanford zwischen 1968 und 1988 bei insgesamt 311 Patienten; sie waren alle mit 20 bzw. 30 Gy über laterale Gegenfelder bestrahlt worden. Das beste Ansprechen wurde dabei in den Kategorien »Weichteilgewebe« (II), »Kornea (V) sowie »Sehverlust« (VI) beobachtet, aber auch über 50 % der Patienten mit »Proptosis« (III) und »Augenmuskelbeteiligung« (IV) verbesserten sich nach der Radiotherapie. Außerdem wurden mehrere Prognosefaktoren ermittelt (z. B. Alter, Geschlecht, gleichzeitige thyreostatische Therapie, Funktionsstatus der Schilddrüse). Etwa 30 % der Patienten benötigten nach der Radiotherapie noch eine operative Korrektur der Augenmuskeln oder der Lider – was keine negative Aussage gegen die Wirksamkeit der Radiotherapie darstellt! Bei mehr als 80 % der operierten Patienten fiel dann der endgültige Erfolg subjektiv und objektiv als »gut« oder »sehr gut« aus.

Im Einzelfall kann die Bestrahlung auch die Augenoperation oder den Einsatz der Kortikosteroide – bei entsprechender Kontraindikation – ersetzen (Burch u. Wartofsky 1993). Ein klinisches Beispiel der Wirksamkeit der Bestrahlung in Kombination mit der Kortisontherapie zeigt ◘ Abb. 36.10.

Nebenwirkungen der Radiotherapie

Die niedrigdosierte Radiotherapie ist nahezu nebenwirkungsfrei. Große klinische Studien (Donaldson et al. 1977; Petersen et al. 1990) zeigten keine schweren akuten oder chronischen Nebenwirkungen wie z. B. Katarakt oder Retinopathie, die durch unzureichende Radiotherapietechnik oder Dosimetriefehler ausgelöst werden (Kinyoun u. Orcutt 1984; Marcocci et al. 1987; Miller et al. 1991).

Nach konventioneller Radiotherapie mit 10×2 Gy wurde einmal eine kurzfristige Erblindung beobachtet (Nygaard u. Specht 1998). Bestehende Augenerkrankungen (z. B. Katarakt) dürfen nicht als Folge der Radiotherapie fehlgedeutet werden oder zur höheren Einordnung der EO führen. Die Monte-Carlo-Simulation einer fraktionierten Radiotherapie mit 10×2 Gy und 5×5 cm^2 Gegenfeldern ohne Individualabsorber am ^{60}Kobalt-Gerät ergab für eine 20-jährige Patientin theoretisch ein Tumorinduktionsrisiko von 1,2 % (Snijders-Keiholz et al. 1996). Die effektive Gesamtdosis betrug 64,4 mGy, meist das Knochenmark der Schädelkalotte (22 mGy) und Gehirn (35,4 mGy) betreffend. Bei Optimierung der Radiotherapietechnik (z. B. durch Individualabsorber) kann eine Halbierung der Belastung erreicht werden (Jansen et al. 2005). Mögliche Zweitmalignome sind bei Radiotherapiedosis von > 30 Gy nach Hypophysenbestrahlung (Brada

Tab. 36.22 Therapieansprechen bezogen auf Kategorien und Symptome der endokrinen Orbitopathie – Literaturauswahl

Studie	Patient *n*	Dauer der endokrinen Orbitopathie (Jahre)	Ansprechen auf die Bestrahlung (%)						Kommentar
			Kat. II S	Kat. III P	Kat. IV E	Kat. V C	Kat. VI S	Gesamt	
Bartalena et al. 1983	36 12	2,3 0,3–15	97 100	56 45	93 56	–	100	72 25	C plus RT 100 %; C allein; Augenoperation 3 %
Esser et al. 1995	155	0,8 (Mittelwert)	67 2/3 Patienten	55 %, *p* <0,001	55, *p* < 0,01	–	–	–	137 C plus RT, 18 nur RT
Friedrich et al. 1997	106 142	0,8 (0,4–4)	56 79	62 59	70 70	– –	– –	78 (26 Gy) 80 (13 Gy)	106 nur RT; 142 C plus RT; Augenoperation 3 %
Hurbli et al. 1985	62	0,6 (0,1–1,5)	–	23	74	23	57	56	C plus RT > 23 %; Augenoperation 34 %
Lloyd et al. 1992	36	k. A.	61	39	42	8	–	92	–
Olivotto et al. 1985	28	0,8 (0,2–5,0)	93	26	43	85	100	68	C plus RT 18 %; Augenoperation 50 %
VanOuwerkerk et al. 1985	24	1,0 (0,3–3,0)	100	46	78	–	–	–	C plus RT 75 %
Palmer et al. 1987	29	0,9 (0,2–10)	78	52	24	–	67	48	C plus RT 34 %; Augenoperation 45 %
Petersen et al. 1990	311	0,9 (Mittelwert)	80	51	56	71	65	–	C plus RT 32 %; Augenoperation 29 %
Prummel et al. 1993	28 28	k. A. k A.	64 38	– –	43 85	– –	– –	50 46	nur C; C plus RT
Sandler et al. 1989	35	0,7 (0,1–5,8)	–	–	–	–	78	71	C plus RT 80 %; Augenoperation 40 %
Staar et al. 1997	225	0,7 (0,2–3)	80	64	69	–	–	68	C plus RT 100 %; Augenoperation 29 %
Wilson et al. 1995	33	k.A.	85	–	54	–	–	–	Nur primäre Radiotherapie
Seegenschmiedt et al. 1998	60	1,5 (0,5–2 0)	83 (50/60)	70 (39/56)	69 (37/54)	87 (13/15)	47 (8/17)	87 52	Versagen nach C; alleinige RT; Augenoperation 8 %

RT Radiotherapie. *Augenoperation* = Diplopie, Lidkorrektur oder Dekompression. *C* Kortison.

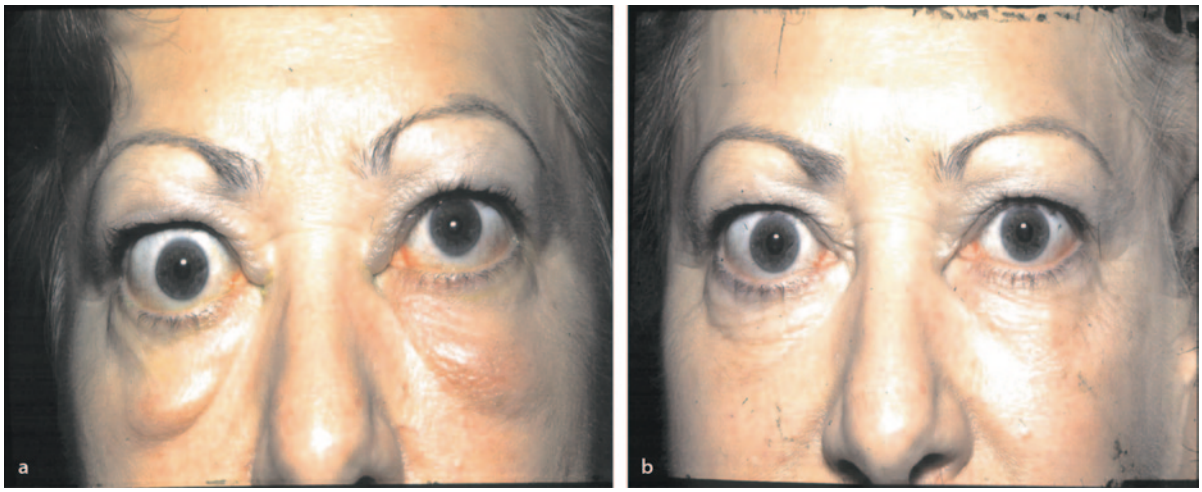


Abb. 36.10 **a, b.** Auswirkung der perkutanen Radiotherapie und Kortikoidtherapie auf Lidödem und Schielen bei einer 50-jährigen Patientin (vor Radiotherapie und 3 Monate nach Radiotherapiebeginn)

et al. 1992) oder nach Radiotherapie des M. Hodgkin (Van Leeuwen et al. 1994) beschrieben worden. Praktisch ist aber bislang über keinen einzigen Zweittumor nach Radiotherapie der EO berichtet worden. Insgesamt bietet damit die Radiotherapie bei der EO ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis (Order u. Donaldson 1990).

Zusammenfassend ist die klinische Datenlage kontrovers, fällt aber bei den frühen EO-Stadien trotz gegenteiliger Empfehlungen nicht zugunsten der Radiotherapie aus.

Tipp

Die Strahlentherapie sollte sich um den Evidenznachweis bei fortgeschrittener bzw. therapierefraktärer und rezidivierter EO kümmern.

Hier fehlen z. B. noch gute Dosiseskalationsstudien. Auf nationaler und europäischer Ebene sind interdisziplinäre Studiengruppen gefordert, Leitlinien zu entwickeln und Studienkonzepte für offene Fragen zu entwickeln und durchzuführen (Heyd et al. 2003; Prummel et al. 2003).

36.7.5 Reaktive lymphoide Hyperplasie bzw. Pseudotumor orbitae

Definition und Klinik

Lymphoide Erkrankungen der Orbita sind selten und haben ein breites Spektrum, das Pseudotumor orbitae und maligne Lymphome einschließt (Austin-Seymour et al. 1985). Alters- und Geschlechtsverteilung sind uncharakteristisch. Pseudotumoren treten bei bis zu 7 % aller Orbitatumoren auf. Drei Ursachen sind möglich:

- ein infektiöser Prozess, z. B. bei einer fortgeleiteten Sinusitis,
- ein Autoimmunprozess, da u. a. zirkulierende Antikörper gegen extraokuläre Muskelproteine vorliegen können oder
- ein fibroproliferativer Prozess.

Die Erfahrung zeigt, dass Kortikosteroide oder Immunsuppressiva zur Remission führen können, was die Hypothese stützt, dass immunlogische Ursachen bedeutsam sind, doch spricht das häufigere unilaterale Auftreten eher gegen eine Autoimmunerkrankung. Das Vorhandensein eines Tumors mit Begleitentzündung ist bioptisch auszuschließen. Histologisch zeigen sich unterschiedliche zelluläre Infiltrate. Jakobiec et al. (1979) grenzen den unspezifischen, chronisch entzündlichen Pseudotumor und die lymphozytäre Hyperplasie voneinander ab. Fujii et al. (1985) unterscheiden lymphoide, granulomatöse und sklerosierende Formen. Der Terminus »lymphoide Hyperplasie« deutet dabei die Probleme an, maligne Lymphome abzugrenzen. Allgemein anerkannt ist aber, dass der Pseudotumor orbitae (PO) histologisch fibröse, hypozelluläre chronische Entzündungsherde enthält (Isaacson u. Norton 1994).

Differentialdiagnostisch sind andere Ursachen einer Orbitaraumforderung auszuschließen, wie z. B. granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Wegener-Granulomatose usw.), lokale Infektionen oder Autoimmunerkrankungen. Häufig sprechen der akute Beginn der Symptome, der einseitige Befall und die behinderte Augenmotilität für den Pseudotumor. Am häufigsten sind retrobulbäre Schmerzen, Lidschwellung und Exopthalmus (65–95 %; Ampil u. Bahrassa 1985). Neben dem oft einseitigen Befall

sind bilaterale Formen in bis zu 50 % bekannt. Im CT und MRT zeigen sich die Infiltratate im retrobulbären Fettgewebe (bis 80 %), daneben vergrößerte Augenmuskeln (bis 60 %), Verdickung des Nervus opticus (bis 40 %) und Proptosis bulbi (bis 70 %) und auch eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme in 95 % (Flanders et al. 1989).

Die Klinik und Bildgebung können zwischen benignen und malignen Veränderungen kaum unterscheiden (Lambo et al. 1993).

Tipp

Eine histologische Sicherung sollte daher immer angestrebt werden.

Langzeitstudien zeigten, dass in bis zu 50 % der Fälle maligne Lymphome fälschlicherweise als benigne Pseudotumoren klassifiziert werden (Jacobiec et al. 1979; Waldmann et al. 1985). In einer klinischen Studie fanden Knowles und Jacobiec (1980) in 8 % inflammatorische Pseudotumoren, 13 % reaktive lymphoide Hyperplasien, 12 % atypische Hyperplasien und in 67 % maligne Lymphome. Biopsien sollten von ausgewiesenen Experten untersucht werden.

Cave

Insgesamt gilt der Pseudotumor als Chamäleon bezüglich Diagnostik und Therapie.

Bei ihm ändert sich in bis zu 30 % der Fälle die erste Histologie, oft wird er später als maligne Erkrankung entlarvt (Wagner et al. 1992).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Die chirurgische Exzision erfolgt bei gut zugänglichen Läsionen, oft treten jedoch Rezidive auf (Donaldson et al. 1993). Kortikosteroide sind die wichtigste Komponente der medikamentösen Therapie von orbitalen Pseudotumoren.

Cave

Allerdings sprechen bis zu 50 % nicht oder ungenügend an und benötigen weitere Maßnahmen.

Hierunter fällt z. B. eine Strahlentherapie (Leone u. Lloyd 1985). Manche Patienten müssen die Medikation wegen Nebenwirkungen abbrechen oder kommen wegen der bestehenden Erkrankungen bzw. Kontraindikationen nur für die Bestrahlung in Betracht.

Nach Lambo et al. (1993) wird durch adäquate Strahlentherapie eine komplette Remission in 70–100 % erreicht; ohne Therapie kann sich der Visus ernsthaft und dauerhaft verschlechtern; dabei gibt es eine Korrelation zwischen Dauer der Progression und irreversiblen Verlust der Sehschärfe. Derzeit noch unklar ist das Potenzial für eine maligne Transformation des orbitalen Pseudotumors.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Strahlentherapie ist langfristig die erfolgreichste Maßnahme mit Ansprechraten von 70–100 % (Austin-Seymur et al. 1985; Barthold et al. 1986; Fitzpatrick et al. 1984; Lanciano et al. 1989). Die empfohlenen Dosen bewegen sich zwischen 0,5–3,0 Gy Einzel- und 20–35 Gy Gesamtdosis und evtl. mehr. Verschiedene Einstelltechniken und die gezielte Anwendung bestimmter Strahlenarten und -qualitäten erlauben die radiogenen Nebenwirkungen gering zu halten (Tab. 36.23).

Empfohlen ist anfangs ein Therapieversuch mit niedriger Dosis von $2 \times 0{,}5$ Gy pro Woche bis 5 Gy Gesamtdosis (1. Serie): Bei einer akuten oder chronischen Entzündung kann die schrittweise Dosiserhöhung einerseits ein frühes Ansprechen einleiten, andererseits können aber auch die Gesamtdosis niedrig gehalten und evtl. radiogene Nebenwirkungen vermindert werden (Notter 2000); bei Nichtansprechen nach 4 Wochen wird umgestellt auf tägliche Fraktionierung mit 1,5–2 Gy Einzeldosis und bis 30–40 Gy Gesamtdosis bestrahlt (2. Serie). Diese Dosis ist auch noch bei Lowgrade-Non-Hodgkin-Lymphomen wirksam. Führen Dosen von 35 Gy nicht zum Erfolg, sind andere Ursache des Pseudotumors anzunehmen, z. B. die Wegener-Granulomatose (Yamashita et al. 1995).

Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlung wird nach CT-Planung am Linearbeschleuniger mit 4–6 MV Photonen über ein anteriores und laterales Feld mit 1:3 Gewichtung und Keilfiltern zur Dosishomogenisierung bei geöffneten Augen durchgeführt.

Bei unilateraler Erkrankung und Lage des Tumors im Lid oder der Konjunktiva kann ein anteriores Feld mit Elektronen und hängendem Linsenblock (Durchmesser 1 cm) verwendet werden. Der Patient fixiert den Block, der über dem Isozentrum und etwa 5 mm über der Kornea hängt (Bogart et al. 2002). Bei oberflächlichen Läsionen werden 6–9 MeV Elektronen, bei tiefer gelegenen 16–20 MeV Elektronen verwendet. Bei einem bilateralen Befall werden analog zur endokrinen Orbitopathie parallel opponierende laterale Felder mit Halbblocktechnik (Donaldson et al. 1993) oder 2 anteriore Elektronenfelder eingesetzt.

Radiogene Nebenwirkungen

Bei Einhalten der oben angegebenen Therapieempfehlungen werden langfristig fast keine gravierenden Komplikationen beobachtet.

Cave

Unter der Bestrahlung können die Entzündungszeichen verstärkt auftreten, was den Einsatz von Kortikosteroiden erfordern kann.

Tab. 36.23 Therapieansprechen bei Strahlentherapie des Pseudotumor orbitae – Literaturauswahl

Studie (Jahr)	*n*	Dosis (Gy)	Ergebnisse
Hogan et al. 1964	10	4–5	100 % lokale Kontrolle
Sigelman et al. 1978	32	30	97 % Regression, 81 % lokale Kontrolle
Kennerdel et al. 1979	10	25–30	100 % lokale Kontrolle 6 Monate bis 5 Jahre
Henderson et al. 1980	12	3,5–13,5	75 % lokale Kontrolle, 1–21 Jahre
Sergott et al. 1981	19	10–20	74 % NED median 25 Monate
Rao et al. 1982	13	3,8–30	92 % lokale Kontrolle
Orcutt et al. 1983	22	25	75 % Ansprechen, 1–50 Monate
Austin-Seymour et al. 1985	20	20–36	75 % lokale Kontrolle, 34 Monate
Barthold et al. 1986	10	21,6	100 % lokale Kontrolle
Mittal et al. 1986	20	5,5–30	90 % lokale Kontrolle, 43 Monate
Lanciano et al. 1990	32	20	77 % lokale Kontrolle, 53 Monate
Keleti et al. 1992	45	20–30	83 % lokale Kontrolle
Wagner et al. 1992	18	8–18	67 % lokale Kontrolle,
Notter 1997, 2000	10	2–3, > 30	2–3 Gy: 50 % NED und 2. Serie: 90 % NED, 2–15 Jahre

Eine Hyperlakrimation und Konjunktivitis ist selten.

Cave
Bei höherer Dosis kann es langfristig zur Hypolakrimation (»dry-eye syndrome«) und der Ausbildung eines Katarakts kommen.

Theoretisch besteht die Möglichkeit einer radiogenen Tumorinduktion in etwa 1,2 % (Snijder-Keilholz et al. 1996) innerhalb von 20–30 Jahren. Diese theoretische Gefahr muss aber gegen die unmittelbar mögliche Störungen durch die entzündlichen Veränderungen in der Augenhöhle wie z. B. Visusverlust oder Enukleation des Auges abgewogen werden.

36.8 Erkrankungen an Gelenken, Sehnen und Bandapparat

36.8.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Dosierungskonzepte

Schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass ionisierende Strahlen in niedriger Dosis analgetisch und antiinflammatorisch wirken (Gocht 1897).

Die heute benutzten Therapiekonzepte gehen auf klinische Untersuchungen durch von Pannewitz zurück (von Pannewitz 1933, 1970). Je nach Vorbehandlung und Ausgangssituation werden Einzeldosen von 0,5 Gy täglich fraktioniert bei akuten Entzündungsprozessen oder 0,5–1,0 Gy hypofraktioniert 2- bis 3-mal pro Woche bei allen chronischen Entzündungsprozessen eingesetzt. Häufig werden bei unzureichendem oder nicht vollständigem Ansprechen der Beschwerden 2 Bestrahlungsserien im Abstand von 6–8 Wochen verabreicht. Somit ergeben sich meist Gesamtdosen von 6–12 Gy. Diese Art der Bestrahlung ist unter dem Begriff der Röntgenreizbestrahlung auch unter orthopädischen Kollegen seit mehreren Jahrzehnten etabliert (Seegenschmiedt et al. 2002, 2004). Im internationalen Vergleich fehlt dagegen die Akzeptanz mangels moderner kontrollierter klinischer Studien (Leer et al. 1998; Order u. Donaldson 1999). Daneben wurde in älteren klinischen Studien kein Unterschied gegenüber einer Placebobestrahlung festgestellt (Plenk 1952; Goldie et al. 1970; Valtonen et al. 1975), doch weisen diese drei Studien große methodische Mängel auf, sodass heutzutage erneut eine Standortbestimmung und kontrollierte klinische Studien nötig sind, um den Therapievorteil der Röntgenreizbestrahlung auf Basis der evidenzbasierten Medizin nachzuweisen. Die radiobiologischen Grundlagen der Entzündungsbestrahlung wurden bereits dargestellt:

- In-vivo-Effekte auf den Ablauf der Entzündungskinetik,
- In-vitro-Effekte auf mononukleäre Zellen im peripheren Blut (PBMC), auf Endothelzellen, auf die Adhäsion von PMBC und auf inflammatorische Makrophagen ebenso wie
- In-vitro-Effekte auf molekulare Mechanismen, z. B. Genexpression und Zytokine (Rödel et al. 2002).

Nichtradiotherapeutische Behandlung

Als Therapiealternativen werden meist vor Einleitung der Strahlentherapie zahlreiche konservative Maßnahmen eingesetzt, z. B. orale, lokale oder systemische Applikation von Medikamenten wie z. B. Analgetika, Antiphlogistika, Kortikoide oder auch Lokalanästhetika.

Daneben stellen auch die Krankengymnastik, die elektrophysikalische Therapie (Wärme, Kälte, Utraschall) und andere Maßnahmen wie z. B. die Ruhigstellung des betroffenen Gelenkes mittels Gipsverband oder Taping oder der Ausgleich fehlerhafter Bewegungen durch Orthesen (z. B. Schuheinlagen) wertvolle und häufig eingesetzte Maßnahmen dar. Die chirurgischen Optionen kommen in den meisten Fällen erst nach Ausschöpfen aller konservativen Maßnahmen in Betracht. Im Vordergrund steht hierbei der partielle oder komplette Gelenkersatz, z. B. am Knie oder an der Hüfte als Endoprothese.

Tipp

Die Röntgenreizbestrahlung sollte möglichst vor den invasiven bzw. operativen Maßnahmen zum Zuge kommen, wird aber leider häufig erst verzögert nach 3–6 Monaten frustrierender Therapieversuche indiziert.

Bewertung des klinischen Ansprechens

Um das Ansprechen der Therapie im Verlauf exakt beurteilen zu können, sind subjektive und objektive Kriterien erforderlich.

Früher wurden die einzelnen Schmerzsymptome des Patienten nach von Pannewitz subjektiv und qualitativ beurteilt (schmerzfrei, deutlich oder gering gebessert, unverändert, verschlechtert); heutzutage ist die Bewertung auf der 10-teiligen visuellen Analalogskala (VAS) in verschiedenen Einzelkategorien empfohlen (Belastungs-, Nacht-, Dauer-, Ruhe-, Anlaufschmerz bzw. Steifigkeit am Morgen). Funktionsstörungen dagegen können objektiv und quantitativ mit gelenkspezifischen orthopädischen Scores beurteilt werden (Tab. 36.24).

In Deutschland wurden in den vergangenen 10 Jahren in der wissenschaftlichen Fachgesellschaft Leitlinien und Dosiskonzepte zur Radiotherapie nichtmaligner Erkrankungen erarbeitet. Die in Tab. 36.25 aufgeführten Indikationen und Dosiskonzepte entstammen der Literatur und 2 bundesweiten Umfragen bzw. Patterns of Care Studien (Seegenschmiedt et al. 2002, 2004). Als Therapieempfehlung werden die möglichen Einzel- und Gesamtdosen und die Fraktionierung angegeben. Es bleibt aber in jedem Fall dem Therapeuten selbst vorbehalten, die Indikation und das Therapiekonzept für den einzelnen Patienten zu begründen und im Therapieplan festzulegen.

Tab. 36.24 Orthopädische Scores zur Bewertung degenerativer Erkrankungen

Autor, Jahr	Gelenk	Bewertungsgrad (%)
Constant u. Murley 1987	Schulter	Schmerz (15) Beweglichkeit (40) Kraft (25) Alltags- und Gelenkfunktion (20)
Morrey et al. 1985	Ellenbogen	Schmerz (30) Beweglichkeit (37) Kraft (15) Alltags- und Gelenkfunktion (18)
Keilholz et al. 1998	Daumen	Schmerz (40) Beweglichkeit (12) Alltagsfunktionen (23) Gelenkfunktion (21)
Harris 1976	Hüfte	Schmerz (44) Beweglichkeit (9) Alltagsfunktionen (14) Gelenkfunktion (33)
Insall 1989	Knie	Schmerz (25) Beweglichkeit (25) Alltags- und Gelenkfunktion (50)
Sasaki 1987		Schmerz (30) Beweglichkeit (40) Alltagsfunktionen (10) Gelenkfunktion (40)
Tegner u. Lysholm 1985		Schmerz (25) Alltags- und Gelenkfunktion (75)
Seegenschmiedt et al. 1996	Oberes Sprunggelenk	4 Schmerzkategorien (44) 5 Schmerzarten (56)
Kellgren u. Lawrence 1957	Alle Gelenke	4 Radiologische Grade der Osteoarthrosis

36.8.2 Bursitis

Definition und klinische Merkmale

Im Körper gibt es etwa 150 Schleimbeutel (Bursen), die mit Flüssigkeit gefüllt und mit Fett- und Bindegewebszellen gepolstert sind. Sie erlauben die Verschiebung von Gewebeschichten gegeneinander und wirken als Stoßdämpfer zwischen Muskeln, Sehnen und Knochen.

Gelenke mit hohem Bewegungsausmaß haben viele Bursen, z. B. Schulter- und Hüftgelenk. Bei einer akuten oder chronischen Überbeanspruchung oder Verletzung können Druck und Reibung zur Reizung und zum Ödem bis hin zur Entzündung, der Bursitis, führen. Die Bursitis trochanterica ist exemplarisch für eine Fehlbelastung im

Tab. 36.25 Empfohlene Bestrahlungskonzepte bei degenerativen Erkrankungen

Region	Indikation zur Röntgenreizbestrahlung
Schleimbeutel, Sehnen, Sehnenansatz, Gelenkkapsel	Therapierefraktäre, schmerzhafte Reizzustände: Schleimbeutelentzündungen (Bursitis) z. B. der Bursa trochanterica Periarthropathia humeroscapularis (PHS) mit Impingement-Syndrom Epiconylopathia humeri (EPH) radialis sive ulnaris Plantarfasziitis bzw. plantarer Fersensporn Achillodynie bzw. dorsaler Fersensporn Patellarsehnenreizung Andere
Finger bzw. Zehen, Ellenbogen, Schulter, Hüftgelenk, Kniegelenk und andere Gelenke	Therapierefraktäre, schmerzhafte Reizzustände bei degenerativer (nichtrheumatischer!) Osteoarthrose: Polyarthrose der Zehen bzw. Finger Rhizarthrose am Daumensattelgelenk Arthrose im oberen Sprunggelenk Omarthrose der Schulter Koxarthrose der Hüfte Gonarthrose der Knie Andere Arthrosen

Therapiekonzepte	Einzeldosis	Fraktionen pro Woche	Fraktionen pro Serie	Gesamtdosis
Akutes Konzept (bis 3 Monate)	0,5 Gy	5-mal (Mo-Fr)	6–10	3,0–5,0 Gy
Subakutes Konzept (3–6 Monate)	0,5–1,0 Gy	3-mal (Mo/Mi/Fr)	6	3,0–6,0 Gy
Chronisches Konzept (ab 6 Monate)	1,0 Gy	2-mal (Di/Do oder Fr)	6	6,0 Gy

DEGRO-Empfehlung: Bei verzögertem klinischen Ansprechen erfolgt nach 6 bis 12 Wochen die Durchführung der 2. Serie in gleicher Dosis

Hüftgelenk ebenso wie die Bursitis praepatellaris am Kniegelenk, z. B. bei Fliesenlegern. Am Schultergelenk führt die Entzündung im Gleitlager von Sehnen und Schleimbeuteln des M. supra- und infraspinatus zum Supra- oder Infraspinatussyndrom und im Bereich des M. deltoideus zur Bursitis subdeltoidea. Ursache sind statische Fehlbelastungen von Muskeln und Sehnen durch Arthrose der Gelenke mit resultierender Schonhaltung, aber auch angeborene Fehlstellungen und chronische Überlastung, z. B. beim Langstreckenlauf (Hüfte, Knie, Fuß) oder schwerer Hand- und Armarbeit (Schulter, Ellenbogen, Hand). Selten entstehen Bursitiden durch ein Trauma, z. B. Sturz oder Schlag gegen das Gelenk.

Cave
Differentialdiagnostisch sind degenerative Störungen, Nervenentzündungen, Durchblutungsstörungen und Tumorprozesse auszuschließen.

Akut bewirkt die Bursitis lokale, manchmal im Muskelverlauf ausstrahlende Schmerzen, Ödem und Schwellung und reibende Geräusche bei Bewegungen (Krepitation). Die Gleitfunktion der Bursa geht verloren und es entwickelt sich ein chronischer Reizzustand mit erheblichem, oft gut objektivierbarem Funktionsverlust im Gelenk- bzw. Muskelbereich. Es kann zu Kalzifizierung in der betroffenen Bursa kommen oder es können sich später auch Verknöcherungen an den Sehnenansätzen entwickeln. Um knöcherne Verletzungen auszuschließen, werden Röntgenaufnahmen angefertigt.

Tipp

Im Zweifelsfall dient die Magnetresonanztomographie zum Ausschluss von Mikrotraumen.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Die Ruhigstellung des jeweiligen Gelenkes bzw. die Schonung der Gelenkfunktion ist am Anfang sinnvoll und führt oft innerhalb von Tagen bis Wochen zur spontanen Remission. Daneben werden zahlreiche konservative Verfahren eingesetzt.

Neben der lokalen Eis- bzw. Wärmebehandlung werden lokal und systemisch Analgetika und Antiphlogistika verabreicht; relativ häufig werden lokal Anästhetika und Kortikosteroide in die Umgebung bzw. in den betroffenen Gelenkbeutel selbst injiziert. Injektionen sollten wegen der langfristigen Gefahr von Weichteilnekrosen nicht



Abb. 36.11 Röntgenreizbestrahlung der Bursitis trochanterica am Orthovoltgerät **a** Markierung des Schmerzpunktes **b** Feldeinstellung am Orthovoltgerät

zu oft eingesetzt werden. Manchmal sind Opioide bzw. morphinhaltige Medikamente zur Schmerzlinderung nötig. Daneben werden verschiedene physiotherapeutische und krankengymnastische Maßnahmen (Stretching- bzw. Querfriktionstechnik) eingesetzt. Außerdem werden die Stoßwellentherapie und Elektrotherapie (Gleichstrombehandlung) neben den lokalen Bädern (z. B. Stangerbad) eingesetzt. Mit Erfolg wird manchmal auch die Akupunktur angewandt. Die Bursektomie ist beim chronisch-rezidivierenden Verlauf ohne Ansprechen auf konservative Maßnahmen indiziert. Nur selten besteht eine eitrige Entzündung, bei der die Operation unter Notfallbedingungen durchgeführt wird: Neben der offenen Resektion der Bursa gibt es noch zahlreiche weitere Operationsverfahren; neuerdings kommt als minimal-invasives Verfahren die endoskopische Resektion in Betracht.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Indikation zur Röntgenreizbestrahlung besteht nach Versagen der konservativen, aber noch vor dem Einsatz operativer Maßnahmen.

Tipp

Die konservative Therapie (z. B. lokale und systemische Medikation) kann während der Röntgenreizbestrahlung oft weitergeführt werden.

Dem lokalen Ansprechen der Bestrahlung geht oft eine kurzfristige Verstärkung der Schmerzen in der bestrahlten Gelenkregion voraus (von Pannewitz 1970). Je nach Dauer der Beschwerden (Schmerzanamnese) werden verschiedene therapeutische Dosiskonzepte verwendet (Tab. 36.25).

Die Bestrahlung der Bursitis trochanterica wird in stabiler Seitlage ausgeführt. Am Orthovoltgerät wird ein Feld bzw. ein Tubus von 10×15 cm^2 bei Haut-Fokus-Abstand von 40 cm verwendet. Vorgeschaltet wird ein Filter (0,3 mm Al plus 2 mm Cu). Die Nutzenergie beträgt 200 kV, die Dosierung bzw. Dosierungstiefe zwischen 0,5–5 cm je nach Dicke des subkutanen Fettgewebes (Abb. 36.11). Am Linearbeschleuniger wird über opponierende Felder isozentrisch bestrahlt.

Ergebnisse der Radiotherapie

Am Alfried-Krupp-Krankenhaus wurden seit 1997 insgesamt 27 Patienten mit Bursitis trochanterica behandelt. Die Beschwerden vor der Bestrahlung betrugen mindestens 6 Monate und bis zu 2 Jahre. Alle Patienten erhielten das chronische Behandlungskonzept in 2 Serien mit je 6×1 Gy, d. h. 12 Gy Gesamtdosis.

Nach 3 Monaten waren nur 4 Patienten klinisch verschlechtert, 3 stabil und 20 leicht bzw. deutlich gebessert. Bei 21 Patienten erreichte die Nachbeobachtungszeit über 1 Jahr. Nur 2-mal wurde dabei eine Verschlechterung, 8-mal ein stabiler Befund und 11-mal eine Besserung be-

obachtet; dabei war ein Zusammenhang zwischen Anamnesedauer und klinischem Ansprechen nicht zu erkennen (Leitzen et al. 2005).

36.8.3 Tendinitis

Definition und klinische Merkmale

Starke Fehl- und Überlastungen sowie akute Makro- und chronische Mikrotraumen an den Sehnen und Sehnenansätzen können zu akuten und chronischen Entzündungen an und innerhalb der Sehne (Paratendinitis bzw. Tendinitis) sowie der verschiedenen Sehnenansätze an den Knochen (Insertionstendinopathie) führen.

Dabei treten starke lokale Schmerzen in der Sehne oder am Sehnenansatz, z. T. aber auch nach distal oder proximal fortgeleitete Schmerzen in den zugehörigen Muskeln mit erheblichen Funktionseinschränkungen auf. Betroffen sind v. a. die Sehnenansätze im Bereich des Schultergelenks (Peritendinopathia humeroscapularis (PHS) bzw. Subakromialsyndrom), des Ellenbogengelenks (Epicondylopathia humeri (EPH) bzw. Tennis- oder Golferellenbogen) sowie des oberen und unteren Fußgelenkes mit der Fußsohle (Plantarfasziitis), Achillessehne (Achillodynie) und dem Fersenbereich (Kalkaneodynie), die im chronischen Verlauf häufig mit knöchernen Veränderungen einhergehen (dorsaler oder plantarer Fersensporn).

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Ruhigstellung und Schonung der Gelenkfunktion sind im Akutstadium anfangs sinnvoll und führen oft innerhalb von Tagen bis Wochen zur spontanen Remission der Beschwerden. Wie bei der Osteoarthrose und Bursitis werden zahlreiche konservative Verfahren eingesetzt wie

- die lokale Eis- bzw. Wärmebehandlung,
- die lokale und systemische Gabe von Analgetika und Antiphlogistika oder
- die lokale Injektion von Anästhetika und Kortikosteroiden in die Umgebung der Sehne bzw. in Sehnenansatz selbst.

Außerdem sind physiotherapeutische und krankengymnastische Maßnahmen sinnvoll (Stretching- bzw. Querfriktionstechnik); daneben werden Stoßwellen- und Elektrotherapie (Gleichstrombehandlung) eingesetzt. Mit Erfolg wird manchmal auch die Akupunktur angewandt. Operative Maßnahmen sind beim chronisch-rezidivierenden Verlauf ohne Ansprechen auf die konservativen Maßnahmen indiziert.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Röntgenreizbestrahlung ist nach dem Versagen der konservativen, aber vor Einsatz operativer Maßnahmen indiziert. Die konservative Therapie (z. B. lokale und systemische Medikation) kann während der Röntgenreizbestrahlung weitergeführt werden.

Auch hier geht dem Ansprechen der Bestrahlung oft eine kurzfristige Verstärkung der Schmerzen in der bestrahlten Sehne voraus (von Pannewitz 1970) und je nach Dauer der Beschwerden (Schmerzanamnese) werden verschiedene therapeutische Dosiskonzepte verwendet (◘ Tab. 36.25). Je nach Region sind verschiedene technische Einstellungen am Orthovoltgerät bzw. am Linearbeschleuniger erforderlich.

36.8.4 Peritendinopathia humeroscapularis

Definition und klinische Merkmale

Bei dem Periarthropathia humeroscapularis (PHS) oder neuerdings Subakromialsyndrom genannten Krankheitsbild liegen in erster Linie Schmerzen und Funktionseinbußen im Schultergelenk vor. Im angloamerikanischen Sprachraum wird auch der Begriff »rotator cuff syndrome« gebraucht, der darauf hinweist, dass alle muskulären Strukturen, Sehnen und Bursen, aber auch die Gelenke im Schulterbereich betroffen sein können. Die eigentliche Ursache bleibt bei diesen Definitionen offen. Auslösend ist eine Vielzahl von Bedingungen:

- akut traumatische oder chronisch entzündliche Veränderungen am Schultergelenk selbst (Arthritis, Kapsulitis),
- akut traumatische oder chronisch entzündliche Veränderungen im Gleitgewebe (Bursitis) und an den verschiedenen Sehnen- und Sehnenansätzen (Tendinitis).

Lokale Kalkeinlagerungen oder Verknöcherungen sind Zeichen eines chronischen reaktiven Krankheitsprozesses.

Schmerzhafte Druckpunkte über betroffenen Sehnen und Muskelansätzen bzw. im Bereich von Schleimbeuteln sind charakteristisch. Es kommt häufig zu schmerzhaft bedingten Einschränkungen der Abduktion und Rotation in der Schulter. Das Heben und Tragen schwerer Gegenstände und besonders Über-Kopf-Bewegungen sind erschwert oder unmöglich. Die belastungsabhängigen Schmerzen werden durch Nacht-, Dauer-, Ruhe und Anlaufschmerzen nach längerer Ruhepause (»Morgensteifigkeit«) noch verstärkt, sodass Beruf und die Freizeitaktivitäten beeinträchtigt sind. Radiologisch finden sich degenerative Veränderungen am Schultergelenk. Weichteilveränderungen sind mit der Magnetresonanztomographie gut zu entdecken.

Cave
Ein HWS-Syndrom ist klinisch auszuschließen.

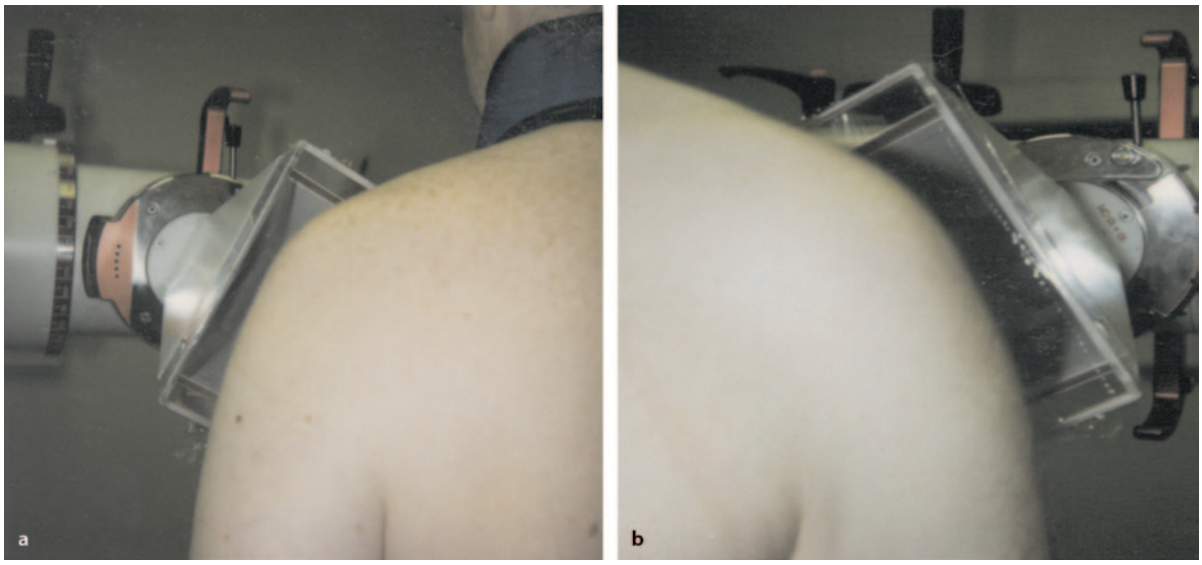


Abb. 36.12 Röntgenreizbestrahlung des Subakromialsyndroms (Periarthritis humeroscapularis) **a** Ventrodorsaler Strahlengang **b** Dorsoventraler Strahlengang

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Wie bereits ausgeführt, werden häufig lokale Injektionen (Kortikoide, Anästhetika) sowie orale Antiphlogistika und Analgetika, krankengymnastische und physikalische Maßnahmen eingesetzt. In besonderen Situationen sind auch operative Maßnahmen indiziert, z. B. bei einer Sehnenruptur. Beim Versagen der konservativen Maßnahmen ist die Röntgenreizbestrahlung indiziert.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Bestrahlung erfolgt am Orthovoltgerät (200–250 kV, 15 mA, 1 mm Cu-Filter) oder Linearbeschleuniger. Oft wird das Schultergelenk opponierend bestrahlt. Bei lokalisierten Tendinopathien wird meist nur über ein gerichtetes Stehfeld bestrahlt (Abb. 36.12).

Der Dosisreferenzpunkt liegt in der Gelenkmitte (5–8 cm) oder in der Tiefe des Sehnenansatzes (1–2 cm). Die Feldgrößen betragen 10×10 bis 10×15 cm^2. Nach medial wird das Brustdrüsengewebe (v. a. bei Frauen) vollständig ausgespart. Mit Bleikragen werden Hals und Schilddrüse vor möglicher Streustrahlung geschützt; außerdem wird eine Bleischürze als Gonadenschutz angelegt, obwohl die Auswirkungen in dieser Region meist nur sehr gering sind.

Radiotherapeutische Ergebnisse

Die Röntgenreizbestrahlung führt bei bis zu 80 % zu einer Schmerzlinderung und besseren Beweglichkeit im Schultergelenk. Prognosebestimmend ist die Schmerzanamnese (> 2 Jahre) und das Ausmaß der Gelenkveränderungen (begleitende Arthrose).

Eine kurzfristige Verstärkung der Schmerzen ist oft ein günstiges Zeichen für das spätere Ansprechen (Keilholz et al. 1995). Der klinische Erfolg lässt sich oft erst nach 3 Monaten beurteilen. Bei Restbeschwerden nach der ersten Bestrahlungsserie ist eine zweite Serie indiziert. Wird eine klinische Besserung erreicht, ist diese oft von längerer Dauer (Lindner et al. 1982; Lindner u. Freislederer 1982). Noch 5 Jahre nach der Bestrahlung waren 61 % der Patienten gebessert im Vergleich zu den ursprünglich geklagten Beschwerden. Dies bestätigen auch andere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit > 1 Jahr (Keilholz et al. 1995; Tab. 36.26; Abb. 36.12).

36.8.5 Epicondylopathia humeri

Definition und klinische Merkmale

Bei der Epicondylopathia humeri (EPH) liegen am radialen (also lateralen) bzw. ulnaren (also medialen) Epikondylus des Oberarms schmerzhafte Entzündungsprozesse am Sehnenansatz der Finger- und Handmuskeln vor, die die Streck- bzw. Beugefunktion von Finger- und Handmuskeln beeinträchtigen. Das Krankheitsbild heißt im Volksmund Tennisellenbogen oder Golferellenbogen, hat aber viele Ursachen, z. B.

- intensive fein- und grobmotorische Tätigkeit,
- Extrembelastungen des Armes bzw. ungeschickte Bewegungen beim Sport,
- traumatische oder mechanische Reizung der Bursa am Radiusköpfchen und
- Einklemmung des R. profundus des N. radialis.

Tab. 36.26 Ergebnisse der Strahlentherapie bei Periarthropathia humeroscapularis (PHS) – Literaturauswahl

Studie (Autor)	Jahr	Fälle (*n*)	Schmerzfrei (CR) in %	Gebessert (PR/MR) in %	Gesamtansprechen (CR/PR/MR) in %
Mustakallio	1939	102	73	24	97
Plenk[a]	1952	38	29	43	72
Jenkinson et al.	1952	318	43	50	93
Baensch	1953	196	58	27	85
Hess	1980	116	50	36	86
Reinhold u. Sauerbrey	1961	790	76	21	97
Wieland u. Kuttig	1965	33	55	36	91
Goldie et al.[a]	1970	141	Nichtspezifiziert	74	74
Keinert et al.	1972	145	50	46	96
Zschache	1972	546	6	83	89
Hassenstein et al.	1979, 1986	233	43	31	74
Lindner u. Freislederer	1982	42	17	59	76
Sautter-Bihl et al.	1993	30	33	37	70
Keilholz et al.	1995	89	49	32	81
Seegenschmiedt et al.	1998				
Zwicker et al.	1998	77	33	55	88
Adamietz u. Sauer	2003	107	65	14	79

[a] Prospektiv-randomisierte Studie: Vergleich von bestrahlter und nichtbestrahlter Gruppe.
CR Komplette Schmerzfreiheit. *PR* Deutliche Besserung der Beschwerden (≥ 50 %).
MR Geringe Besserung der Beschwerden.

Beide Geschlechter sind gleich betroffen und das Durchschnittsalter beträgt etwa 45 Jahre (Coonrad u. Hooper 1973; Abb. 36.13).

Starke Berührungsempfindlichkeit und Druckschmerzen am radialen bzw. ulnaren Epicondylus ggf. mit Ausstrahlung nach proximal und distal bestimmen die Klinik. Provokationstests, wie das Thomsen- und Coenen-Zeichen und der Chair-Test führen zur Diagnose. Erste Symptome treten bei Belastung auf, im Verlauf auch nachts und tags als Dauer-, Ruhe- und Anlaufschmerz (morgens). Betroffene sind im Beruf und Alltag bei bestimmten Bewegungen stark beeinträchtigt. Radiologisch findet sich selten ein greifbarer Befund, während die Magnetresonanztomographie u. a. Weichteilveränderungen aufdecken kann.

Cave
Differentialdiagnostisch ist immer ein HWS-Syndrom als Ursache auszuschließen.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Im Frühstadium ist oft eine Spontanremission möglich. Im Akutstadium wird das Gelenk entlastet (Bandagen) oder ruhig gestellt (Gips oder Tape); im chronischen Stadium sind hyperämisierende und antiphlogistische Maßnahmen sinnvoll. Das konservative Therapiespektrum umfasst

- Mikrowelle,
- Iontophorese,
- Ultraschall,
- Friktions- bzw. Unterwassermassage und
- Fangopackungen sowie
- lokale Injektionen von Kortison und Lokalanästhetika.

Bei therapierefraktären Fällen wird die Operation nach Hohmann und Wilhelm durchgeführt und die Sehnenplatte an der Streck- bzw. Beugmuskulatur eingekerbt und

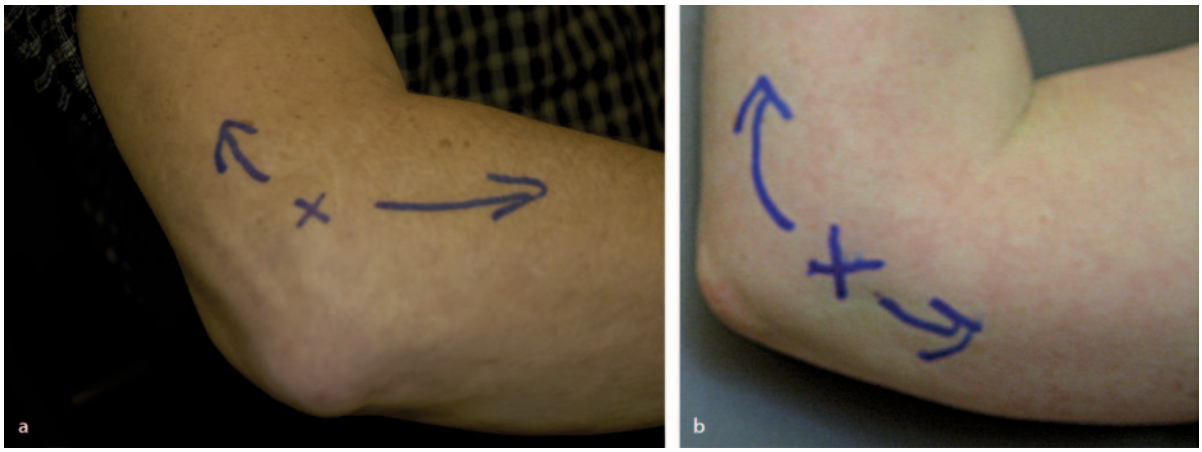


Abb. 36.13 Typische Schmerzpunkte und Schmerzausbreitung bei der Epikondylopathia humeri **a** EPH radialis **b** EPH ulnaris

damit entlastet; zusätzlich werden sensorische Äste des Nervus radialis im Ellenbogenbereich durchtrennt. Die Erfolgsrate beträgt fast 80 %.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Bei Versagen der konservativen Therapie ist die Röntgenreizbestrahlung eine gute therapeutische Alternative.

Die Bestrahlung des Ellenbogens wird am Orthovoltgerät (100–150 kV/20 mA, 4 mm Al-Filter) oder am Linearbeschleuniger mit Elektronen niedriger Energie (<6 MeV) durchgeführt. Dabei wird mit einem 6 × 6- bis 8 × 8 cm^2-Stehfeld direkt auf den betroffenen Epikondylus gezielt. Der Dosisreferenzpunkt liegt in 5 mm Tiefe. Es erfolgen die üblichen Strahlenschutzmaßnahmen.

Ergebnisse der Radiotherapie

Die Bestrahlung erreicht in bis zu 80 % eine gute bis sehr gute Schmerzrückbildung. Chronische Fälle mit mehr als 12 Monaten Schmerzanamnese sprechen schlechter an (Seegenschmiedt et al. 1997). Die Schmerzlinderung führt langfristig zur besseren Funktion der Hand und des Armes und Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit.

Rückfälle nach Therapieerfolg sind sehr selten (5 %). Ungünstige prognostische Faktoren für das Ansprechen sind neben der Krankheitsdauer (> 1 Jahr) die Zahl der Vorbehandlungen und längere Phasen der Ruhigstellung; sie sind Kofaktoren für das Vorliegen eines chronischen Schmerzsyndroms. Treten nach einer Operation erneut Schmerzen auf, ist die Strahlentherapie als Salvage-Therapie in etwa 50 % erfolgreich; gleiches gilt auch umgekehrt für das Ansprechen der Operation nach Radiotherapie (Seegenschmiedt et al. 1997; Abb. 36.14). Die übrigen Ergebnisse sind in Tab. 36.27 zusammengefasst.

36.8.6 Kalkaneodynie und Achillodynie (Plantarer und dorsaler Fersensporn)

Definition und klinische Merkmale

Kalkaneodynie (Schmerzen an der Ferse) und Achillodynie (Schmerzen an der Achillessehne) beschreiben ein Schmerzsyndrom im Fersenbereich, das von unterschiedlicher Genese sein kann. Meist besteht eine plantare oder dorsale Reizung der Sehnenansätze von Fußoder Unterschenkelmuskulatur am Kalkaneus.

Dabei ist oft das gesamte ossäre und tendinöse System des Fußes und der Beine in Statik und Funktion gestört, z. B. durch Senk-, Spreiz und Knickfußdeformitäten im distalen Bereich und durch Genu-varum- oder -valgum-Fehlstellung im proximalen Bereich. Als Ausdruck der chronischen Reizung können plantare und dorsale knöcherne Sporne von bis zu 20 mm Länge entstehen. Die Form und Größe der Sporne korreliert nicht mit den Schmerzen, denn auch ohne Sporn treten Symptome auf. Auslösend sind kurzfristige heftige oder chronische bzw. unphysiologische Fehlbelastungen sowie multiple Minitraumata an der Plantaraponeurose bzw. der Achillessehne. Pathomorphologisch entwickelt sich dabei ein degenerativ-entzündlicher Prozess im peritendinösen Weichteilgewebe. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, im Alter nimmt die Erkrankung zu. Bei Läufern und Sportarten mit ruckartigen bzw. impulsartigen Bewegungen kann die Erkrankung schon in jüngeren Jahren auftreten.

Bei der Kalkaneodynie entwickeln sich langsam oder plötzlich zunehmende, stechende Schmerzen an der Ferse, die nach distal bis zur Fußspitze oder nach proximal in die Wadenmuskulatur und den Unterschenkel ausstrah-

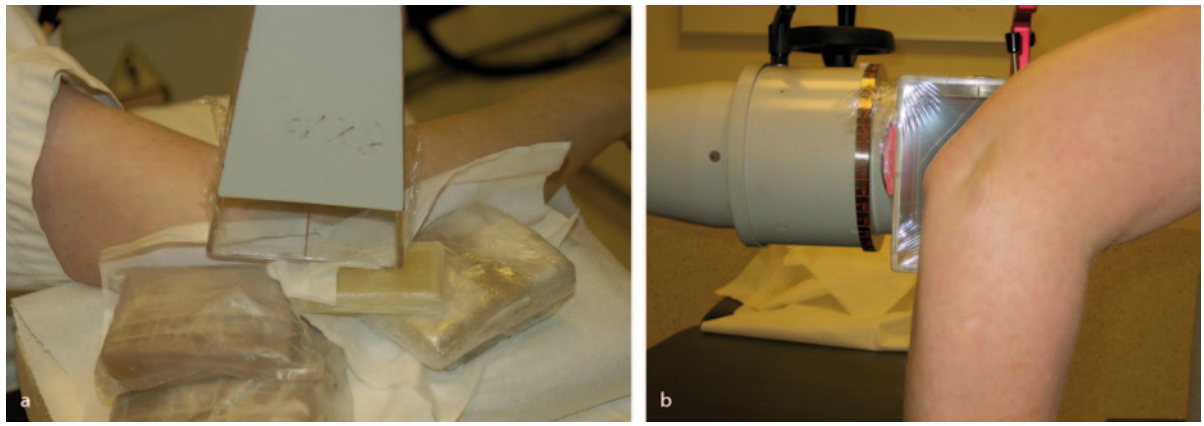


Abb. 36.14 Einstellung der Bestrahlungsfelder am Orthovoltgerät bei Epikondylopathia humeri **a** EPH radialis **b** EPH ulnaris

Tab. 36.27 Ergebnisse der Strahlentherapie bei Epicondylopathia humeri radialis bzw. ulnaris (EPH) – Literaturauswahl

Studie (Autor)	Jahr	Fälle (*n*)	Schmerzfrei (CR) in %	Gebessert (PR/MR) in %	Gesamtansprechen (CR/PR/MR) in %
Cocchi	1943	22	48	21	69
von Pannewitz	1960, 1970	43	52	38	90
Keim	1965	7	57	43	100
Wieland u. Kuttig	1965	15	60	13	73
Zschache	1972	150	5	64	69
Hess	1980	56	54	35	89
Mantell	1986	30	40	7	47
Gärtner et al.	1988	70	59	41	100
Kammerer et al.[b]	1990	207	16	59	75
(1 Radiotherapieserie)		(79)	16	55	71
Kammerer et al.[a]	1990	103	29	58	87
(2 Radiotherapieserien)		(51)	33	53	86
Sautter-Bihl et al.	1993	15	13	60	73
Seegenschmiedt et al.	1997, 1998	93	54	37	91

[a] Prospektiv-randomisierte Studie: Vergleich von bestrahlter und nichtbestrahlter Gruppe.
CR Komplette Schmerzfreiheit. *PR* Deutliche Besserung der Beschwerden. *MR* Geringe Besserung der Beschwerden.

len können. Es finden sich Druckpunkte an Sehnen und Muskelansätzen der Achillessehne bzw. der plantaren Fußmuskeln. Das Aufsetzen der Ferse ist schmerzhaft bis hin zur Gehunfähigkeit mit Folgen für Beruf und Freizeit. Im Röntgenbild sind plantare Sporne am Tuberculum calcanei bzw. dorsale Sporne am Ansatz der Achillessehne erkennbar. Die Magnetresonanztomographie lässt oft weitere Veränderungen erkennen, z. B. entzündlich veränderte Bursen oder eine lokale Reizung der Knochenhaut bis hin zum Knochenödem des Kalkaneus. Bei der Achillodynie finden sich schmerzhafte knotige bis strangartige Verdickungen entlang der Achillessehne, die vom Peritendineum ausgehen oder aber direkt in der Sehne selbst vorkommen können (Abb. 36.15).

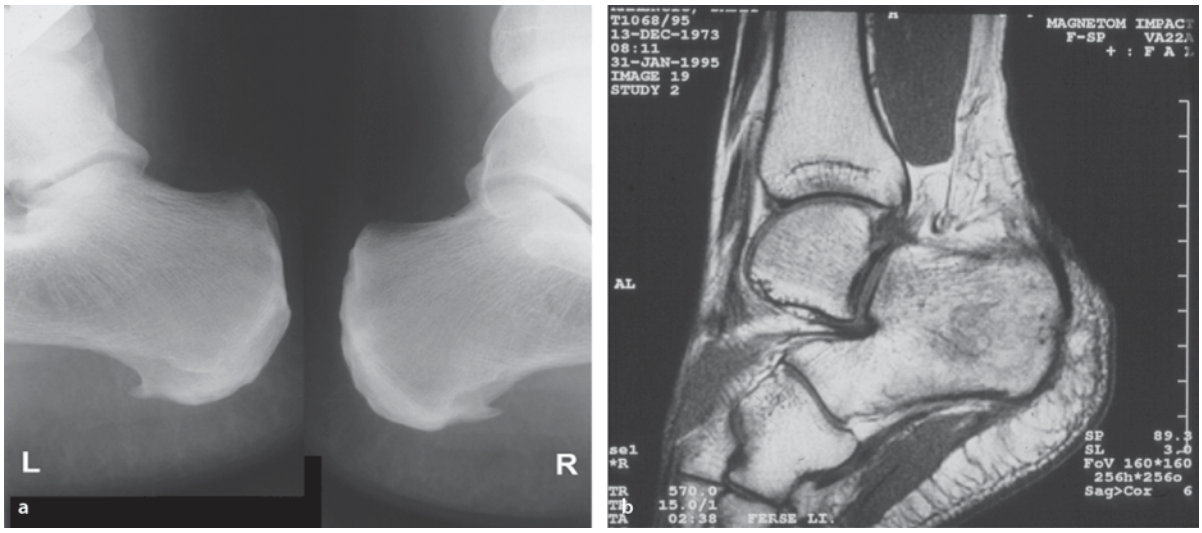


Abb. 36.15 **a, b.** Radiologische und kernspintomographische Darstellung des plantaren Fersensporns

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Tipp

Im akuten Stadium ist eine Spontanremission jederzeit möglich.

Zunächst werden die möglichen anatomischen Fehlstellungen korrigiert, um weitere Belastungen zu vermeiden. Schmerzpunkte im Fersenbereich können durch Einlagen (Lochkissen, ggf. mit Schmetterlingsrolle) entlastet werden. Lokale Injektionen in die schmerzhaften Bezirke (mit Kortikoiden, Lokalanästhetika) und orale Antiphlogistika bzw. Analgetika werden zur Schmerzlinderung eingesetzt; Krankengymnastik und physikalische Maßnahmen (Kälte, Ultraschall, Mikrowellen, Stoßwellen) wirken unterstützend.

Cave

Die operative Einkerbung der Plantarfaszie wird nur bei Versagen der konservativen Therapie gewählt, da sie einige Risiken birgt (Infektion, Wundheilungsstörung, starke Narbenbildung).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Röntgenreizbestrahlung ist bei Versagen der konservativen Verfahren indiziert. Sie zielt v. a. auf die Beseitigung der sekundären Reizerscheinungen an den Sehnenansätzen, der Knochenhaut und dem Weichteilgewebe.

Die knöchernen Sporne bilden sich nicht zurück; nur die knotigen Verdickungen der Achillessehne zeigen im Frühstadium eine Rückbildungstendenz; Fehlstellungen müssen parallel zur Strahlentherapie korrigiert werden. Die betroffene plantare oder dorsale Region der Ferse wird



Abb. 36.16 Einstellung der Bestrahlungsfelder am Orthovoltgerät beim plantaren Fersensporn (mit Bolusmaterial)

am Orthovoltgerät (100–150 kV/20 mA, 4 mm Al-Filter) oder Linearbeschleuniger mit Elektronen niedriger Energie (< 6 MeV) über ein aufgesetztes 6×6- bis 8×8 cm^2-Stehfeld (plantar) oder über 2 seitliche Gegenfelder (dorsal) bestrahlt. Der Dosisreferenzpunkt liegt in 5 mm Tiefe (Stehfeld) bzw. in Gelenkmitte (opponierende Felder; Abb. 36.16). Trotz großer Distanz zu den Gonaden wird aus Strahlenschutzgründen ein Gonadenschutz angelegt.

Tab. 36.28 Ergebnisse der Strahlentherapie bei Calcaneodynie, Achillodynie bzw. Fersensporn – Literaturauswahl

Studie (Autor)	Jahr	Fälle (n)	Schmerzfrei (CR) in %	Gebessert (PR/MR) in %	Gesamtansprechen (CR/PR/MR) in %
Cocchi	1943	6	33	50	83
Keim	1965	7	71	29	100
Wieland u. Kuttig	1965	16	74	13	87
Mitrov u. Harbov	1967	1520	50	38	88
Zschache	1972	49	12	73	85
Basche et al.	1980	102	32	58	90
Mantell	1986	30	53	12	65
Sautter-Bihl et al.	1993	15	60	20	80
Schäfer et al.[a]	1995	11	13	20	33
Seegenschmiedt et al.[b] Gruppe A	1996 a	72	67	33	100
Gruppe B	1996 b	98	72	23	95
Oehler et al.	2000	258	81	7	88
Koeppen et al.	2000	673	13	65	78
Schreiber et al.	2000	87	57	29	86
Glatzel et al.	2001	161	63	26	89
Heyd et al.	2001	127	46	42	88

[a] Prospektiv kontrollierte Studie: Vergleich von bestrahlter und nichtbestrahlter Gruppe.
[b] Prospektiv kontrollierte Studie: Vergleich von 3 verschiedenen Dosisgruppen.
CR Komplette Schmerzfreiheit. *PR* Deutliche Besserung der Beschwerden. *MR* Geringe Besserung der Beschwerden.

Radiotherapeutische Ergebnisse

Die Röntgenreizbestrahlung erzielt hohe Ansprechraten von 65–100 %; vollständig schmerzfrei werden etwa 50 % (Tab. 36.28). Bei einer Schmerzanamnese von über 6 Monaten sinkt die Ansprechrate ab. Schmerzschwelle und Schmerzart sind weitere wichtige Prognosefaktoren für das Ansprechen (Seegenschmiedt et al. 1996 a, b).

Im Gegensatz zum plantaren Fersensporn spricht der dorsale Fersensporn und die Achillodynie weniger gut auf die Bestrahlung an.

Andere Faktoren wie z. B. Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht und Vortherapie waren ohne Einfluss auf das Ansprechen. Eine kontrollierte Studie mit kleiner Fallzahl zeigte bei niedriger Ansprechrate für die Scheinbestrahlung wie für die Bestrahlung ein gleichgutes Ansprechen, was man als »Placeboeffekt« deuten kann (Schäfer et al. 1995). Diese einzelne Studie zeigt, dass es noch heute an einer multizentrisch randomisierten Studie fehlt, um den Wirkungsvorteil der Röntgenreizbestrahlung nach den modernen Kriterien der evidenzbasierten Medizin nachzuweisen.

36.8.7 Osteoarthrosis deformans

Definition und klinische Merkmale

Die Osteoarthrosis deformans (Arthropathia bzw. Arthritis deformans) bezeichnet alle schmerzhaften degenerativen Prozesse an Gelenken, die mit Knorpelzerstörung, Knochenumbau und -neubildung sowie mit strukturellen Veränderungen an der Gelenkkapsel und Synovia einhergehen. Hierzu gehören

- Omarthrose (Schultergelenk),
- Rhizarthrose (Daumensattelgelenk),
- Gonarthrose (Kniegelenk),
- Coxarthrose (Hüftgelenk).

Dabei ruft v. a. die reaktive Entzündung der Gelenkoberfläche und der Auskleidung der Gelenkkapsel (Synovia) die typischen Gelenkschmerzen hervor.

Die degenerativen Gelenkbeschwerden nehmen im Alter oft stark zu: Selbst wenn klinisch keine Symptome vorliegen, haben fast alle 60-Jährigen im Röntgenbild typische Zeichen der Arthrose (Tab. 36.29). Die

Tab. 36.29 Radiologische Stadieneinteilung der Arthrose. (Nach Kellgren 1957)

Stadium	Beschreibung
Stadium I	Keine Osteophyten, keine Verschmälerung des Gelenkspalts, geringe subchondrale Sklerosierung
Stadium II	Beginnende Osteophytenbildung, geringe Verschmälerung des Gelenkspalts, angedeutete Konturunregelmäßigkeiten der Gelenkflächen
Stadium III	Ausgeprägte Osteophytenbildung, deutliche Verschmälerung des Gelenkspalts, deutliche Konturunregelmäßigkeiten der Gelenkflächen, subchondrale Bildung von Zysten (»Geröllzysten«)
Stadium IV	Ausgeprägte Verschmälerung des Gelenkspalts bis hin zur vollständigen Destruktion, Deformierung und Nekrose der jeweiligen Gelenkpartner

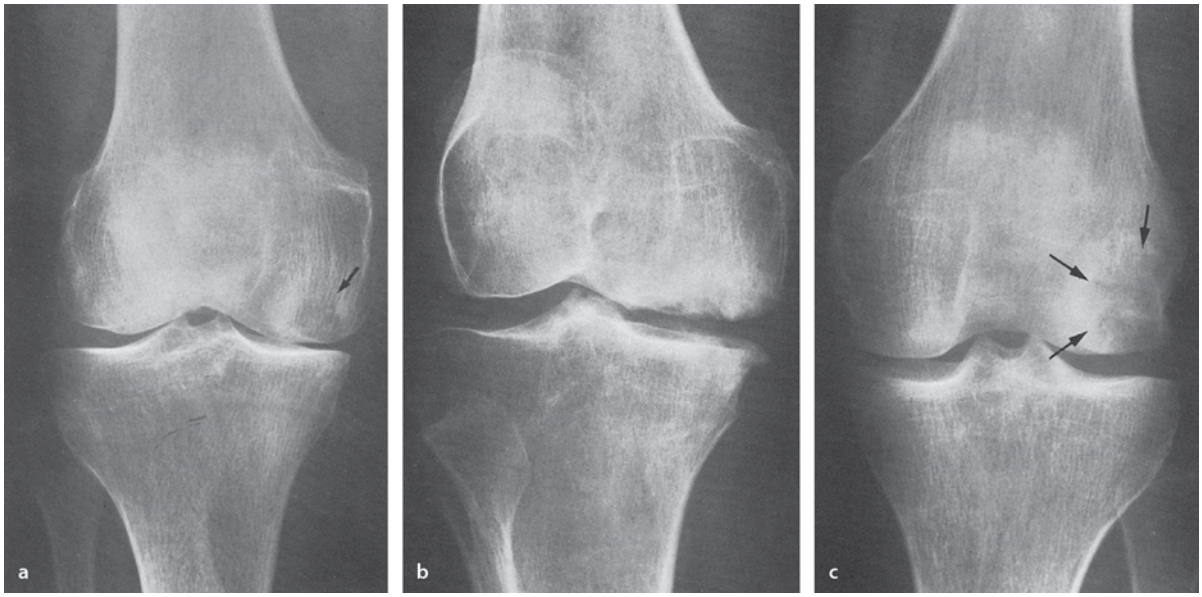


Abb. 36.17 Typische Zeichen der Arthrose **a** Gelenkspaltverschmälerung **b** Inkongruenz und Sklerosierung der Gelenkflächen **c** subchondrale Zysten

Hauptursache ist ein Missverhältnis zwischen der Belastung und Belastbarkeit des Gelenkknorpels, was zum Verschleiß und typischen Folgeerscheinungen am Gelenk führt. Dieser Prozess wird durch angeborene (Dysplasie) und erworbene Inkongruenzen (Deformität, Achsenabweichung, Trauma) noch verstärkt. Auch Stoffwechselstörungen im Gelenknorpel wirken begünstigend für das Auftreten der Arthrose, z. B. Diabetes mellitus oder Hyperurikämie.

Das »Leiden Arthrose«, das klinisch latent auch ohne Symptome vorhanden sein kann, und die eigentliche »Krankheit Arthrose« unterscheiden sich durch die gelenktypischen Schmerzen und spezielle Einschränkung von Bewegungen- bzw. Funktionen. Lokalisierte Schmerzen sind das Leitsymptom der reaktiven Synovialitis, die bei chronischer Belastung durch Knorpelabrieb entsteht (aktivierte Arthrose). Daran schließt sich meist die Reizung der Gelenkkapsel und der Sehnenansätze (Periarthrose) an. So entstehen z. T. typische gelenkabhängige Muskelverspannungen. Die subjektiven Beschwerden und der Röntgenbefund verlaufen oft nicht parallel. Die Schmerzen wirken sich nicht nur bei Belastung, sondern auch als Dauerschmerz tagsüber oder in Ruhe, nachts und morgens als Anlaufschmerz aus. Der Funktionsverlust führt zu Einschnitten in Beruf und Alltag und reduzierter Lebensqualität (Abb. 36.17). Objektive Befunde sind

- Überwärmung,
- Schwellung bzw. Erguss im Gelenk,
- Gelenkreiben,
- Gelenkdeformatität,
- reduzierte Beweglichkeit und
- radiologische Zeichen.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Prävention und Früherkennung sind heutzutage entscheidend. Präarthrotische Veränderungen (Achsenfehlstellung, inkongruente Gelenkflächen) werden durch Umstellungsosteotomie behandelt. Zu den konservativen Maßnahmen im Akutstadium zählen

- Ruhigstellung,
- Injektion von Lokalanästhetika und Steroiden in die Gelenkkapsel bzw. in das Gelenk selbst,
- die orale Gabe von Analgetika und Antiphlogistika,
- spezielle Krankengymnastik,
- physikalische Therapie (Wärme, Kälte, Magnetfelder) und
- Orthesen zum Ausgleich von Fehlstellungen (z. B. Einlagen).

Invasive Maßnahmen stellen die arthroskopische Lavage des Gelenkes und das Debridement von entzündlichen synovialen Veränderungen sowie die Glättung der Knorpeloberfläche dar.

Tipp

Der gezielte autologe Knorpelersatz zur Reparatur von defekten Knorpelflächen ist derzeit schon in Einzelfällen und in kleineren Gelenkarealen möglich.

Der partielle oder totale Gelenkersatz mit einem künstlichen Implantat ist die letzte reparative Therapieoption.

Cave

Allerdings ist die Haltbarkeit der Implantate begrenzt auf etwa 10–15 Jahre, sodass ein frühzeitiger Einsatz vermieden werden sollte.

Außerdem handelt es sich um einen größeren operativen Eingriff, der erhebliche Risiken bergen kann (Blutverlust, Infektionsrisiko, Nervenverletzung) und bei internistischen Begleitrisiken (z. B. schwere kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen etc.) nicht immer durchführbar ist (Ritter 1995). Die Gelenkplastik und auch die Gelenkversteifung sind weitere operative Optionen. Die operative Behandlung ist meist stationär und verursacht vergleichsweise hohe Kosten.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Röntgenreizbestrahlung ist indiziert, wenn die konservativen Verfahren versagt haben und operative Maßnahmen noch nicht zwingend erforderlich sind.

Meist vergehen aber 3–6 Monate, bis sich Patienten zur Bestrahlung vorstellen. Aufgrund mangelnder Kenntnis oder Akzeptanz unter den Orthopäden wird die Bestrahlung oft erst als Ultima Ratio bei therapierefraktären Schmerzen im fortgeschrittenen Stadium der Arthrose eingesetzt. Die Radiotherapie kann sowohl Schmerzen als auch die schmerzbedingten Funktionseinschränkungen vermindern oder aufheben, aber nicht die pathomorphologischen Veränderungen am Gelenk beseitigen. Das kann positive Auswirkungen auf Beruf und Freizeit haben. Klinisch wird das Ansprechen nach dem Bewertungsscore von von Pannewitz und speziellen Schmerzscores sowie nach gelenkspezifischen orthopädischen Scores bewertet (Tab. 36.24). Die betroffenen Gelenke werden meist opponierend über seitliche oder ventrodorsale Felder bestrahlt am Orthovoltgerät (150–200 kV/20 mA, 4 mm Al-Filter) oder am Linearbeschleuniger mit Elektronen oder Photonen von niedriger Energie (< 6 MeV). Der Dosisreferenzpunkt liegt in der Gelenkmitte (opponierende Felder; Abb. 36.18). In allen Fällen wird eine Bleischürze als Gonadenschutz angelegt.

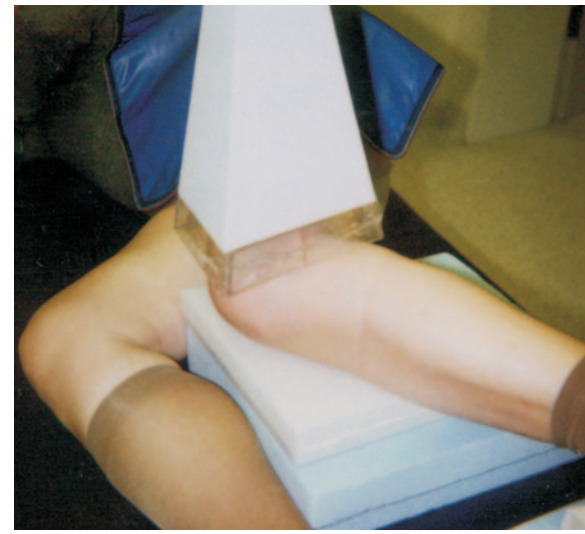


Abb. 36.18 Einstellung der Bestrahlungsfelder am Orthovoltgerät bei Gonarthrose (lateraler und medialer Strahlengang)

Radiotherapeutische Ergebnisse

Die Strahlentherapie ist zwar nur symptomatisch wirksam, doch kann sie langfristig zu einer Beschwerdefreiheit führen. Einige Studien erzielten bei bis zu 75 % eine langfristige Schmerzlinderung.

Cave

Prognostisch ungünstig wirkt sich eine Schmerzanamnese von mehr als 2 Jahren aus.

Chronische Schmerzen und objektive Befunde wie z. B. Gelenkreiben, Gelenkdeformatität und ausgeprägte radiologische Zeichen signalisieren eine ungünstige Prognose bei Bestrahlung. Günstig sind ein jüngeres Alter und die

Tab. 36.30 Ergebnisse der Strahlentherapie bei Osteoarthrose – Literaturauswahl

Studie (Autor)	Jahr	Fälle (*n*)	Symptomfrei (CR) in %	Gebessert (PR/MR) in %	Ansprechen (CR/PR/MR) in %
Cocci	1943	582	25	45	70
Reichel	1949	133	8	72	80
Glauner	1951	800	15	70	85
Geyer u. Landgraff	1955	800	78		78
Hess	1980	664	12	44	56
Dalicho	1956	525	14	56	70
Barth	1961	166	9	68	77
Hornykiewytsch	1965	k.A.	60–80[a]		60–80[a]
Wieland u. Kuttig	1965	270	61	27	88
von Pannewitz	1970	3496	20	63	83
Zschache	1972	1107	6	79	85
Lindner u. Freislederer	1982	249	11	50	61
Hess	1982	303	66		66
Hassenstein	1986	244	29–35[b]	33–56[b]	62–91[b]
Pereslegin et al.	1990	5303	78–98[b]		78–98[b]
Sautter-Bihl et al.	1993	116	7–12	73–74	80–86
Keilholz et al.	1998	73	19	44	63

[a] Unterschiedliches Ansprechen je nach Anamnesedauer.
[b] Unterschiedliches Ansprechen je nach betroffenem Gelenk.
Ansprechen = CR plus PR plus MR; Symptomfrei = komplette Schmerzfreiheit (»CR«); Gebessert = Deutliche (»PR«) und geringe Besserung (»MR«) der Beschwerden.

»idiopathische Genese« der Arthrose. Vergleichende Studien haben keinen Unterschied gegenüber einer Placebobestrahlung festgestellt (Plenk 1952; Goldie et al. 1970; Valtonen et al. 1975; (Tab. 36.30).

Cave
Da aber alle 3 Studien große methodische Mängel aufweisen, können sie heute nicht als Beleg für die Unwirksamkeit der Röntgenreizbestrahlung herangezogen werden.

Aktuell fehlen kontrollierte klinische Studien für den Nachweis des Therapievorteils auf Basis der evidenzbasierten Medizin. Die Strahlentherapie ist insgesamt eine kostengünstige Therapie, die andere Therapieverfahren in ihrer Wirksamkeit erreichen oder ergänzen kann (Tab. 36.30).

Tipp

Im Einzelfall können auch Gelenkersatzoperationen hinausgeschoben oder ganz vermieden werden.

36.8.8 Zervikal- und Lumbalsyndrom

Definition und klinische Merkmale

Unter Zervikal- bzw. Lumbalsyndrom versteht man die Osteoarthrose der kleinen Wirbelgelenke, der Bandscheiben und des Knorpel-Band-Apparates im Bereich der beweglichen Wirbelsäule. Dabei kommt es zu einem Abbau der Bandscheiben, einer Knorpelzerstörung und einem Knochenumbau (Spondylophyten).

Die Schmerzen können viele Ursachen haben und von den ossären Strukturen, dem Myelon oder dem Band- und Muskelapparat ausgehen, z. B. bei Osteoporose, Knochenmetastasen, tumorbedingter Myelopathie, Bandscheibenvorfall und Muskelverspannungen.

Die akuten und chronischen Schmerzen der Wirbelsäule mit typisch segmentaler Ausstrahlung in die oberen (Zervikalsyndrom) und untere Gliedmaßen (Lumbalsyndrom) sind sehr unterschiedlich ausgeprägt: Schmerzen und Funktionseinbuße bis hin zu kompletten sensorischen Ausfällen und Lähmungen kennzeichnen das

Krankheitsbild. Trotz verbesserter Bildgebung (CT, MRT) ist die Eingrenzung auf Spondylopathien differentialdiagnostisch schwer.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Tipp

Prävention und Früherkennung sind wichtig.

Rückengymnastik, regelmäßige Bewegung und Ausgleichssport können vorbestehende Fehlhaltungen teilweise kompensieren.

Tipp

Daneben kommt der Ernährung eine wichtige Rolle zu: Vitamine und Milchprodukte, ausreichende Eiweißzufuhr und Kalzium sind für den Knochenaufbau wichtig.

Bisphosphonate können den Knochenabbau verzögern. Die orale Einnahme von Analgetika und Antiphlogistika wird heute stark propagiert. Daneben sind mögliche Maßnahmen

- spezielle Krankengymnastik,
- physikalische Therapie (Wärme, Kälte, Magnetfelder) und
- Orthesen zum Ausgleich von Fehlstellungen (z. B. Einlagen bei Beckenschiefstand).

Als invasive Maßnahmen kommen stabilisierende Wirbelsäuleneingriffe bei osteoporotischen Sinterungsfrakturen in Frage. Auch der Ersatz von Bandscheiben ist heute im begrenzten Maße möglich. Die Versteifung mehrere Wirbelkörper (Spondylodese) ist manchmal Ultima Ratio. Die operative Behandlung wird meist stationär durchgeführt und verursacht relativ hohe Kosten.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Problematisch bei der Strahlenbehandlung von schmerzhaften degenerativen Veränderungen an der Wirbelsäule ist die unvermeidliche Einbeziehung des blutbildenden Marks in das Zielvolumen.

Cave

Da eine Leukämie in jedem Lebensalter auch binnen relativ kurzer Zeit (1–5 Jahre) induziert und manifest werden kann, ist eine Schmerzbestrahlung nur in hohem Alter und als Ultima Ratio akzeptabel.

In der Literatur existieren zahlreiche kritische Berichte zur Karzinogenese nach der Strahlenbehandlung von Wirbelsäulenabschnitten bei Morbus Bechterew (Court Brown u. Doll 1965), allerdings bei sehr niedriger Inzidenz.

In den DEGRO-Leitlinien wird diese Indikation deshalb auch gar nicht erwähnt bzw. nicht ausdrücklich empfohlen. Die heutige Zurückhaltung steht damit im Gegensatz zur früher großzügigen Indikationsstellung mit relativ großen Bestrahlungsfeldern. Bei 0,5–1,0 Gy Einzel- und 5–10 Gy Gesamtdosis konnte bei über 70 % der Patienten eine Besserung der Schmerzen und bei fast 50 % ist eine völlige Beschwerdefreiheit erreicht werden (Hess 1980, 1982, 1986).

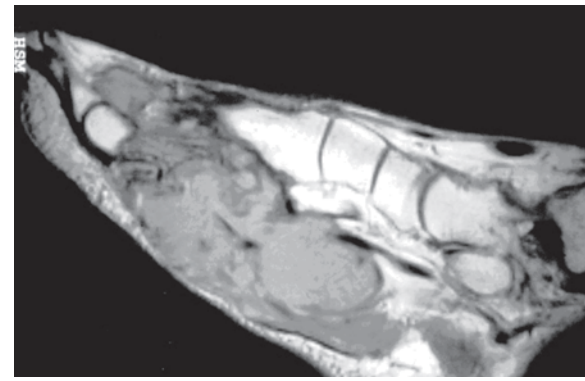


Abb. 36.19 Desmoid im Bereich der Fußsohle vor Einleitung der primären Strahlentherapie

36.9 Erkrankungen an Bindegewebe und Haut

36.9.1 Desmoid (aggressive Fibromatose)

Definition und klinische Merkmale

Desmoide sind benigne Bindegewebswucherungen, die von den tiefen muskuloaponeurotischen Strukturen im Bereich von Muskelfaszien, Aponeurosen, Sehnen und Narbengewebe ausgehen.

Die Inzidenz der Neuerkrankungen beträgt 2–4 pro 1 Million Einwohner und Jahr. Frauen sind in der Regel doppelt so häufig betroffen wie Männer (1:1,5–2,5). Am häufigsten treten die Desmoide in der 3. und 4. Lebensdekade auf, doch auch Kinder können schon betroffen sein (Abb. 36.19.

Man unterscheidet extra- (etwa 70 %) und intraabdominelle (etwa 10 %) und in der Bauchwand gelegene Desmoide (etwa 20 %). Extraabdominelle Formen neigen zu Rezidiven, intraabdominelle Formen sind mit dem autosomal-dominant vererbten Gardner-Syndrom vergesellschaftet. Andere genetische Faktoren, Trauma oder operative Eingriffe werden auch als Ursache von Desmoiden angesehen. Pathohistologisch zeigt sich das Desmoid

als dem hochdifferenzierten (G1-)Fibrosarkom ähnlich. Die mitotische Aktivität ist gering und zelluläre Atypien kommen nur selten vor. Die Grenzen zur Umgebung sind meist unscharf. Das lokal infiltrierende Wachstum hat für die Erkrankung den Begriff der »aggressiven Fibromatose« geprägt. Lokale Rezidive nach alleiniger Resektion sind recht häufig (Atahan et al. 1989; Goy et al. 1997; Hoffmann et al. 1993). Die Magnetresonanztomographie zur Abschätzung von Größe und Infiltration in andere Organe und die Inzisionsbiopsie zur Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen bestimmen die prätherapeutische Diagnostik.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Desmoide können spontan sistieren oder auch riesige Ausmaße annehmen und krankheitsrelevante Symptome auslösen. Nur selten führen Desmoide zum Tod (Posner et al. 1989).

Die Operation mit einem Sicherheitsabstand von 2–5 cm ist heutzutage der »Goldstandard«: Ziel ist dabei eine R0-Resektion, was z. T. schwierig sein kann. Nach der R0-Resektion ist meist keine Therapie nötig; ebenso kann auch noch bei initialer R1-Resektion abgewartet werden, ob Rezidive entstehen. Je nach der Lokalisation und Ausdehnung kann durch die alleinige Resektion eine gute langfristige Kontrolle erzielt werden, doch machen bis zu 50 % Lokalrezidive chirurgische und andere Maßnahmen später erforderlich (Suit u. Spiro 1999).

Cave

Die Systemtherapie ist nur in Einzelfällen sinnvoll, z. B. bei Progress oder Rezidiv nach vorheriger Bestrahlung.

Tamoxifen und Progesteron können eine wachstumshemmende Wirkung ausüben (Wilcken et al. 1991). Nichtsteroidale Antirheumatika und Vitamin C (Belliveau u. Graham 1984; Wadell u. Gerner 1980) und alkylierende Substanzen (Vincristin, Methotrexat) wurden getestet, haben sich aber nicht durchgesetzt (Weiss u. Lackman 1989). Gute Effekte erzielt Interferon- mit und ohne Retinolsäure (Leithner et al. 2000).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Indikation zur Strahlenbehandlung besteht bei lokaler Inoperabilität, nach R2-Resektion und bei R1-Resektion, wenn bei rezidivierten Läsionen bereits wiederholt Operationen notwendig waren (Hoffmann et al. 1993; Kirschner u. Sauer 1993; Kamath et al. 1996). Die Strahlenbehandlung hemmt die unkontrollierte Proliferation des Bindegewebes. Durch die Tumorrückbildung können klinische Symptome reduziert werden. Die Radiotherapie wird oft auch adjuvant oder primär als alleinige Maßnahme eingesetzt.

Tipp

Die adjuvante Strahlenbehandlung senkt die Rezidivrate gegenüber der alleinigen Operation signifikant.

Bei Gesamtdosen von > 50 Gy sinkt die Rezidivrate von 60–80 % auf 10–30 % ab. Bei normaler Fraktionierung und 1,8–2,0 Gy Einzeldosis wird postoperativ eine Dosis von 50–55 Gy sowie von 60–65 Gy bei inoperablen oder rezidivierten Desmoiden empfohlen. Nach primärer Radiotherapie unterscheidet sich die lokale Kontrollrate kaum von der nach adjuvanter Bestrahlung. Bei Resttumor oder Rezidiv erzielen 50–55 Gy eine langfristige lokale Kontrolle von 70 %. In Einzelfällen ist auch die lokale Brachytherapie möglich (Assad et al. 1986; Bataini et al. 1988; Ballo et al. 1999; Enzinger u. Shiraki 1967; Hoffmann et al. 1993; Kamath et al. 1996; Kiel 1984; Kinzbrunner et al. 1983; Klein et al. 1987; Leibel et al. 1983; Leithner et al. 2000; Suit 1990; Walther et al. 1988).

Ergebnisse der Radiotherapie

Die Tumorgröße hat in den meisten Studien keinen prognostischen Einfluss auf die lokale Kontrolle (Kiel 1984). Gemäß einer Metaanalyse (698 Fälle in 13 Studien; Kirschner u. Sauer 1993) verbesserte sich die lokale Kontrollrate nach R0-Resektion und Strahlenbehandlung im Vergleich zu der alleinigen Operation um 17 %; bei makroskopischem (R2) und mikroskopischem Tumorrest (R1) schnitten Patienten mit adjuvanter Radiotherapie sogar noch besser ab (Tab. 36.31).

In den Jahren 2001–2002 wurde eine Patterns of Care Studie zum Einsatz der Strahlentherapie bei Desmoiden (aggressive Fibromatose) in Deutschland durchgeführt (Micke et al. 2004). 112 (73 %) Institutionen machten genaue Angaben, und 345 Patienten – z. T. schon seit 1976 behandelt – konnten langfristig ausgewertet werden. Die Desmoide verteilten sich auf die Extremitäten (81,2; $n=280$), den Körperstamm (13,9 %; $n=48$) und die Kopf-Hals-Region (4,9 %; $n=17$). Insgesamt wurden 204 Patienten (59 %) primär wegen rezidivierender oder nichtresezierbarer Desmoide bestrahlt, 141 (40,8 %) postoperativ bei High-risk-Situation (knappe bzw. unklare Resektion), d. h. unklarer R-Status ($n=44$), R1-Resektion ($n=49$) oder R2-Resektion ($n=28$). Hauptzuweiser waren orthopädische Chirurgen (69,5 %), gefolgt von Allgemeinchirurgen (33,1 %). Die meisten Patienten waren intensiv vorbehandelt, im Median mit 2 (1–5) Operationen. Bei knapp über 50 % der 345 langfristig nachbeobachteten und analysierten Patienten waren 2 oder mehr chirurgische Interventionen vor der Bestrahlung erfolgt; nur in 83 Fällen (24,1 %) erfolgte die Radiotherapie als Primärtherapie ohne vorherigen operativen Eingriff. Es bestanden keine Unterschiede bei den durchgeführten Radiotherapiekonzepten:

Tab. 36.31 Ergebnisse der adjuvanten und primären Radiotherapie bei Desmoid

Studie	Jahr	Fälle (*n*)	Gesamtdosis	Klinischer Status	Lokale Kontrolle (%)
Greenberg et al.	1981	9	30–69 Gy	8 Primärtumoren	87
				1 postoperativ	100
Leibel et al.	1983	19	41–61 Gy	3 Primärtumoren	69
				6 postoperativ R1	67
Keus et al.	1986	21	60 Gy	2 Primärtumoren	91
				8 postoperativ R1	
				11 postoperativ R2	87
Kiel et al.	1984	38	27–64 Gy	9 Primärtumoren	67
				29 postoperativ	76
Bataini et al.	1988	26	45–50 Gy plus Boost	26 postoperativ	85
			1–15 Gy		
Stockdale et al.	1988	29	35–64 Gy	29 postoperativ	76
Miralbell et al.	1990	22	22–71 Gy	19 Primärtumoren	74
				3 postoperativ R1	100
Shermann et al.	1990	45	50–76 Gy	14 Primärtumoren	71
				31 postoperativ	77
Zelefsky et al.	1991	38	Ir-192 plus ERT	38 postoperativ	75
McCullough et al.	1991	30	35–70 Gy	14 postoperativ R1	79
				16 postoperativ R2	87
Acker et al.	1993	13	50–56 Gy	15 Primärtumoren	93
				1 postoperativ	
Karakousis et al.	1993	26	40–50 Gy	26 postoperativ	96

Meist wurden 5 Fraktionen pro Woche verabreicht. Die mediane Gesamtdosis betrug 60 Gy (Spanne: 36–65 Gy); die mediane Einzeldosis betrug 2 Gy und reichte von 1,6–2,2 Gy.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43 (4–306) Monate. Insgesamt traten 67 Rezidive (19 %) nach der Radiotherapie auf. Die langfristige lokale Kontrollrate betrug 81,4 % nach primärer Radiotherapie für die nichtresektablen Desmoide und 79,6 % nach postoperativer Bestrahlung für die resezierten Desmoide. Eine genaue topographische Analyse der Rezidive war bei 11 Institutionen für insgesamt 124 Patienten bzw. 22 Rezidive (18 %) möglich; 12 der Rezidive (54 %) lagen innerhalb und 10 (46 %) außerhalb des Zielvolumens oder am Feldrand. Die vorliegende PCS umfasst das größte Kollektiv von Desmoiden und zeigt eine hohe lokale Kontrollrate von etwa 80 % nach alleiniger primärer Radiotherapie und bei adjuvanter postoperativer Radiotherapie.

36.9.2 Induratio penis plastica

Definition und klinische Merkmale

Die Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit) ist eine chronische und ohne Therapie meist progrediente, sich herdförmige oder diffus ausbreitende Entzündung und Bindegewebswucherung der Tunica albuginea an den Schwellkörpern des Penis. Sie tritt meist bei Männern im Alter von 40–60 Jahren auf. Die Ursache ist unbekannt. Begünstigend sind

- genetische Disposition,
- Diabetes mellitus,
- arterielle und venöse Gefäßleiden und andere Erkrankungen.

Offenbar besteht auch ein Zusammenhang mit anderen Erkrankungen des Bindegewebes (Dupuytren-Erkrankung, Ledderhose-Syndrom; Hauck u. Weidner 2001).

Die schmerzhafte Verkrümmung des erigierten Penis wurde erstmals 1743 von Peyronie beschrieben. Die Erkrankung beginnt mit entzündlichen Veränderungen an der Tunica albuginea, der Hüllstruktur der Corpora cavernosa. Es folgt eine überschießende Bindgewebsreaktion mit Ausbildung harter Plaques, Knoten und Stränge (100 %), die herdförmig begrenzt oder von der Peniswurzel über den gesamten Schaft verteilt sein können; meist finden sie sich am Penisrücken (Schubert 1991). Vereinzelt kommen auch Sklerosierung, Kalzifierung und Ossifikationen vor. Die narbigen Stränge führen zur typischen Abknickung des Penis (80 %), die zum Teil erhebliche Schmerzen bei der Erektion (80 %) verursachen und die Kohabitation (30–50 %) beeinträchtigen können. Die klinische Einteilung erfolgt nach Kelami (Kelami 1983) und Alth (Alth et al. 1985). Typisch ist ein langsamer, über viele Jahre progredienter Verlauf, bis ein Stillstand eintritt. Nur selten werden auch spontane Remissionen beschrieben.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Cave
Eine einfache und zugleich erfolgreiche Standardbehandlung existiert nicht.

Vitamin E, Paraaminobenzoat und Steroide sollen in der Frühphase einen günstigen Einfluss haben. Auch gibt es lokale Therapieversuche mit Ultraschall bzw. Stoßwellen sowie mit Kortikoid-, Procain- und Hyaluronsäureinjektionen.

Die Resektion und plastische Operation, z. B. nach Nesbit (Nesbit 1950), ist mit Komplikationen behaftet und wird erst im fortgeschrittenen Stadium durchgeführt. Nach radikaler Resektion werden aufpumpbare Implantate eingesetzt, um die Erektionsfähigkeit zu erhalten. Ionisierende Strahlen können die weitere Induration aufhalten und zur Erweichung von Knoten und Strängen führen und so Schmerzen, Knickbildung und Funktionalität des Penis beeinflussen.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Cave
Die Strahlenbehandlung ist im Frühstadium indiziert, da im Spätstadium der Erkrankung kaum noch radiosensible Fibroblasten und Entzündungszellen vorliegen, um den Krankheitsprozess zu beeinflussen.

Die Indikation ist also möglichst frühzeitig zu stellen. Die Therapie erfolgt mit Gonadenschutz (Bleischurz oder Hodenkapsel) und unter Schonung der Glans penis.

Am Orthovoltgerät wird der erschlaffte und vom Patienten manuell nach vorne gezogene Penis über ein dorsales Stehfeld bestrahlt. Am Linearbeschleuniger werden Elektronen bis 6 MeV mit 5–10 mm Bolusaufbau verwendet. Für flächenhafte Indurationen eignet sich die Brachtherapie in Moulagentechnik mit HDR-^{192}Iridium. Früher wurden Radiummoulagen angewandt (Alth et al. 1985).

Neben der konventionellen Fraktionierung mit 2 Gy Einzel- und 20 Gy Gesamtdosis ist die Hypofraktionierung mit 2–4 Gy Einzeldosis zwei- bis dreimal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 12–15 Gy möglich. Eine Wiederholung dieses Konzeptes nach 6–12 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy empfiehlt sich bei Nichtansprechen (Rodrigues et al. 1995; Micke u. Seegenschmiedt 2002). Auch hohe Einzeldosen, bis zu 5 Gy z. T. sogar mehrfach über mehrere Monaten hinweg appliziert, waren klinisch erfolgreich. Das Ansprechen schwankt entsprechend dem selektionierten Patientengut. Endpunkte der Therapie sind die anhaltende Erweichung von Knoten und Strängen, ein Rückgang der Schmerzen und eine verbesserte Funktion.

Ergebnisse der Radiotherapie

Innerhalb von 12–24 Monaten erreicht die Strahlenbehandlung bei zwei Drittel aller Patienten im Frühstadium eine Besserung einzelner Symptome. Lokale Schmerzen und die dabei verbundenen klinischen Symptome nehmen bei bis zu 75 % ab.

Weniger sprechen Angulation (25–30 %) und Dysfunktion des Penis (30–50 %) an, weil diese Symptome oft schon ein Hinweis für ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium sind (Feder 1971; Hevie u. Ochsner 1972; Martin 1972; Wagenknecht et al. 1982; Pambor 1985; Weisser et al. 1987; Mira et al. 1989; Viljoen et al. 1993; Rodrigues et al. 1995; Williams u. Thomas 1970; Bruns et al. 1999; Incrocci et al. 2000).

36.9.3 Dupuytren-Erkrankung und Ledderhose-Syndrom

Definition und klinische Merkmale

Die Dupuytren-Erkrankung (MD) und das Ledderhose-Syndrom (LS) sind 2 spontan auftretende Bindegewebserkrankungen mit Befall der Palmar- bzw. Plantaraponeurose. Zwei Drittel der Betroffenen weist einen Befall beidseits auf.

Die Erkrankung ist an den Händen (MD) häufiger als an den Füßen (LS). Sie tritt meist ab dem 40. Lebensjahr auf. Ihre Prävalenz beträgt in Abhängigkeit von der geographischem Region und rassischen Faktoren bis zu 1–3 %. In Deutschland sind über 1 Million betroffen. Erhöht ist das Erkrankungsrisiko bei

- familiärer Disposition,
- Alkoholabusus,
- Diabetes mellitus,
- Epileptikern und anderen Bedingungen.

Tab. 36.32 Klassifikation und Stadieneinteilung der Dupuytren-Krankheit von Tubiana et al (1966)

Stadium	Klinische Symptome	Beugekontraktur (Grad)
N	Klinische Symptome, z. B. Knoten, Stränge, Hautretraktion und -fixation ohne Beugekontraktur	
N/I[a]	Klinische Symptome plus Beugekontraktur der Finger	1–10
I	Klinische Symptome plus Beugekontraktur der Finger	11–45
II	Klinische Symptome plus Beugekontraktur der Finger	46–90
III	Klinische Symptome plus Beugekontraktur der Finger	91–135
IV	Klinische Symptome plus Beugekontraktur der Finger	> 135

[a] Modifiziert nach Keilholz et al. 1996.

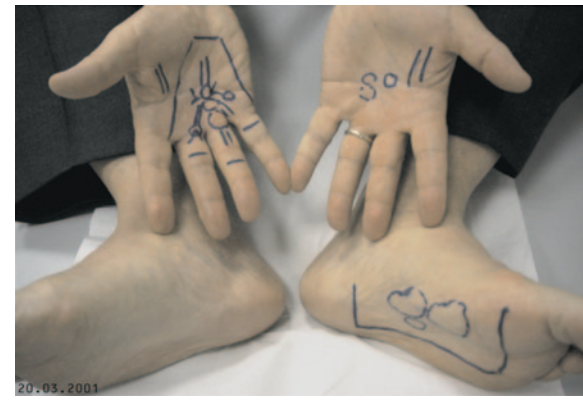


Abb. 36.20 Dupuytren-Erkrankung an beiden Händen, Ledderhose-Syndrom linker Fuß

Doch ist die Ätiologie und Pathogenese noch unzureichend geklärt.

Anfangs besteht die entzündlich-proliferative Phase mit Fibroblastenaktivität. Es treten subkutane Knoten mit Hautfixation auf; später folgen Stränge, die bis zum Periost reichen können. Dann folgt die reparative Phase mit Myofibroblastenaktivität, die in die Residualphase mit starker Narbenbildung (Nachweis vieler Kollagenfasern) übergeht. Mit zunehmender Bindegewebsverhärtung an der Hohlhand (MD) bzw. am Hohlfuß (LS) entwickeln sich Beugekontrakturen in Grund- und Mittelgelenken der Phalangen und Funktionseinschränkungen beim Greifen (MD) bzw. beim Laufen (LS). Meist sind der 4./5. Strahl an der Hand (MD) bzw. der 1./2. Strahl am Fuß (LS) betroffen. Das Ausmaß des Streckdefizits bestimmt die klinische Stadieneinteilung bei der Dupuytren-Erkrankung (Tab. 36.32; Abb. 36.20).

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Die Therapie wird insgesamt kontrovers beurteilt, da eine spontane Regression anfangs möglich ist. Ohne jede weitere Therapie zeigen über 50 % der Betroffenen eine Progression der Krankheit nach 5 Jahren.

Im Frühstadium sind medikamentöse Maßnahmen (Steroide, Allopurinol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Enzyme, Vitamin E und auch so genannte Weichmacher) möglich, doch oft wirkungslos bei Progression. Die Operation ist dann indiziert, wenn funktionell störende Beugekontrakturen der Finger (> 30°) (MD) oder starke Schmerzen beim Laufen (LS) bestehen. Bei der lokalen und totalen Fasziektomie erfolgt die begrenzte bzw. komplette Resektion der Palmar- bzw. Plantaraponeurose. Chirurgische Maßnahmen sind durch Komplikationen (15–20 %) und postoperative Progression bei 30–50 % nach 3 Jahren belastet. Wegen fehlender Alternativen hat die Radiotherapie im Frühstadium eine gute Rationale im »prophylaktischen Einsatz«. Ebenso kann auch bei Ledderhose-Syndrom mangels konservativer Therapieoptionen an der Fußsohle bestrahlt werden. Operative Maßnahmen kommen erst bei erheblicher funktioneller Störung in Frage.

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Strahlenbehandlung ist im Frühstadium N (Knoten, Stränge) oder im Stadium N/I bei geringem Streckdefizit (≤ 10°) sinnvoll. Zielzellen der Bestrahlung sind die stark proliferierenden radiosensiblen Fibroblasten und ggf. Entzündungszellen. Therapieziel ist die Vermeidung einer weiteren Progression bzw. einer evtl. notwendigen Operation (therapeutische/prophylaktische Indikation).

Die Strahlenbehandlung erfolgt am Orthovoltgerät (100–150 kV) oder am Linearbeschleuniger mit Elektronen (bis 6 MeV) über ein Stehfeld unter sorgfältiger Schonung der nichtbetroffenen Areale (individuell adaptierter Bleischutz). Ein Sicherheitsabstand von 1 cm nach lateral und 2 cm nach proximal und distal ist wichtig, um Rezidive am Feldrand zu vermeiden (Keilholz et al. 1996). Prinzipiell eignet sich auch die Brachtherapie in Moulagentechnik, z. B. mittels HDR-^{192}Iridium.

Normale Fraktionierung mit 2 Gy Einzel- und 20 Gy Gesamtdosis und hypofraktionierte Konzepte mit 3–4 Gy Einzeldosis 2- bis 3-mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 12–15 Gy sind erfolgreich getestet worden. Eine Wiederholung nach 6–12 Wochen bis hin zu einer Gesamtdosis von 30 Gy ist möglich. Auch Einzeldosen mit 4–5 Gy alle 1–2 Monate haben sich in der Vergangenheit klinisch gut bewährt (Micke u. Seegenschmiedt 2002). Endpunkte der Therapie sind eine anhaltende Erweichung

Tab. 36.33 Ergebnisse der Radiotherapie bei Dupuytren-Krankheit

Studie	Jahr	*n*	Radiotherapiekonzept: Einzel- bzw. Gesamtdosis	Minimaler FU	Klinisches Ergebnis »stabil« oder »gebessert«
Finney	1955	43	1000/1000–3000 r 400 mgE Ra-Moulage	–	15/25 (60 %) »gutes funktionelles Ergebnis«
Wasserburger	1956	213	1000–3000 r[a] 400 mgE Ra-Moulage	12 Monate	Stadium I: 62/69 (90 %) Stadium II: 26/46 (57 %) Stadium III: 10/31 (32 %)
Lukacs et al.	1978	158	4 Gy bzw. 32 Gy	–	Stadium I: 32/32 (100 %) Stadium II: 3/4 (75 %)
Vogt u. Hochschau	1980	154	4 Gy bzw. 32 Gy	> 36 Monate	Stadium I: 94/98 (94 %) Stadium II: 3/4 (75 %) Stadium III: 6/12 (50 %)
Hesselkamp et al.	1981	65	4 Gy bzw. 40 Gy	> 12 Monate	Gesamt: 43/46 (93 %)
Köhler	1984	38	2 Gy bzw. 20 Gy	> 12 Monate	Gesamt: 27/33 (82 %)
Herbst u. Regler	1985	46	3 Gy bzw. 9–42 Gy	> 18 Monate	Gesamt: 45/46 (98 %)
Keilholz et al.	1996	142	3 Gy bzw. 30 Gy in 2 Serien zu 5 × 3 Gy	> 12 Monate > 72 Monate	Gesamt: 126/142 (89 %) Gesamt: 44/57 (7 %) Progress: 13/57 (23 %)
Seegenschmiedt et al.	2000	198	Randomisierte Studie: 3 Gy bzw. 21 vs. 30 Gy in 1 Serie oder 2 Serien	> 12 Monate	Gesamt: 182/198 (92 %) Progress: 16/198 (8 %)
Adamietz et al.	2001	176	3 Gy bzw. 30 Gy in 2 Serien	> 120 Monate	Stadium N: 64/76 (84 %) Stadium N/I 10/15 (67 %) Progress: Stadium I 42/65 (65 %) Stadium II/III 13/15 (87 %)

[a] Orthovolt.

von Knoten und Strängen, evtl. eine verbesserte Funktion (beim Greifen und Gehen) und v. a. die Vermeidung einer evtl. notwendigen Operation durch Stabilisierung des Krankheitsstadiums (Tab. 36.14).

Ergebnisse der Radiotherapie

Viele Studien haben ein sehr gutes Ansprechen der Strahlenbehandlung in Form einer Stabilisierung der Erkrankung gezeigt (70–80 %). Eine Rückbildung von Knoten und Strängen (20–30 %) ist aber nur einem kleinen Teil der Patienten im Frühstadium vorbehalten.

Eine Progression der Erkrankung trotz erfolgter Bestrahlung tritt bei 20–25 % auf. Ein bestehendes Streckdefizit wird meist nicht mehr gebessert, vielmehr haben Patienten mit Streckdefizit (Stadium I/II) sogar eine signifikant höhere Progressionsrate (Keilholz et al. 1996). Nur wenige Studien weisen kontrollierte Langzeitbeobachtungen über mehr als 2 Jahre (Keilholz et al. 1996; Adamietz 2001) oder ein kontrolliertes Design zur Dosis- und Therapieoptimierung auf (Seegenschmiedt et al. 2001; Tab. 36.33).

36.9.4 Keloide und hypertrophe Narben

Definition und klinische Merkmale

Keloide sind überschießende Gewebswucherungen im Narbenbereich, die bei Hautverletzung durch Operation, Verbrennung, Verätzung, Entzündung (z. B. Akne) oder auch spontan entstehen. Von hypertrophen Narben unterscheiden sie sich durch ihren infiltrativen Charakter in die Umgebung, was lokale Schmerzen und Entzündungsreaktionen und eine langfristige Progression auslösen kann; hypertrophe Narben weisen nur eine Verdickung ohne Umgebungsreaktion auf und können spontan abflachen.

Keloide treten meist am Oberkörper und in Regionen mit hoher Hautspannung auf, z. B. über dem Brustbein, an den Ohrläppchen, in der Umgebung von Gelenken und in der hinteren Schweißrinne. Die Ursache der Erkrankung



Abb. 36.21 Keloid hinter dem linken Ohrläppchen

ist bislang unbekannt, es besteht aber eine genetische und rassenspezifische Prädisposition. Die Veranlagung zur Keloidbildung fällt bereits im jugendlichen Alter auf. Typisch ist eine Keloidbildung am Ohrläppchen nach »Ohrstechen«. Die kosmetische Entstellung wird von Schmerzen, Juckreiz und funktionellen Störungen bei großflächigen Keloiden begleitet (Abb. 36.21).

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Neben der chirurgischen Exzision des hyperplastischen Gewebes bei kosmetischer Entstellung und funktionellen Störungen, ist das konservative Vorgehen möglich mit

- Druck- und Silikonverbänden,
- Steroide systemisch oral,
- Pflanzenextrakten oder
- Steroidinjektionen.

In mehr als 50 % der Fälle kommt es jedoch nach alleiniger Exzision von Keloiden zu einem lokalen Wiederauftreten. Dies ist auch unabhängig von der Art der Resektion (scharfe Exzision, Laser, Kryotherapie).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Indikation zur Bestrahlung besteht postoperativ bei nachgewiesenem Rezidiv bzw. hohem Rezidivrisiko (knappe Resektionsgrenzen, größere Ausdehnung, ungünstige Lage etc.). Eine primäre Bestrahlung ist nur bei funktioneller Inoperabilität und bei aktiv proliferierendem Prozess erfolgversprechend, in etwa bis zu 6 Monate nach dem auslösenden Trauma (Doornbos et al. 1990). Zielzellen sind die Fibroblasten, Mesenchym- und Entzündungszellen.

Cave
Voll ausgereifte Keloide sprechen dagegen kaum noch auf die primäre Strahlenbehandlung an.

Am wirkungsvollsten ist offenbar die prophylaktische Bestrahlung sofort nach Exzision des Rezidivs. Rezidive nach postoperativer Bestrahlung treten langfristig nur in 20–25 % auf (Tab. 36.34).

Tipp

Die Bestrahlung wird spätestens 24 h nach Operation eingeleitet. Bei Wundheilungsstörungen ist ein verzögerter Beginn vertretbar.

Die Strahlenqualität ist den örtlichen Bedingungen anzupassen. Es werden konventionelle Röntgenstrahlen (70–150 kV), Elektronen (< 6 MeV) und Brachytherapie mit ^{192}Iridium-Implantaten (Escarmant et al. 1993; Guix et al. 2001) oder mit ^{90}Strontium-Dermaplatte (Prott et al. 1997) eingesetzt. Das Zielvolumen wird auf Narbe plus 1 cm Sicherheitssaum beidseits der Narbe begrenzt. Bleiabsorber sind bei Bedarf anzufertigen. Bei 2–3 Gy Einzeldosis beträgt die empfohlene Gesamtdosis 12–20 Gy, z. B. 5 × 3 Gy innerhalb von 1 Woche (Micke u. Seegenschmiedt 2002). Die Einzeitbestrahlung mit 7,5–10 Gy ist effektiv (Lo et al. 1990; Janssen de Limpens 1986). Als klinische Endpunkte der Therapie sind eine lange Kontrolle bzw. geringe Rezidivrate bei gutem funktionellem und kosmetischem Ergebnis anzusehen.

36.9.5 Sonstige Erkrankungen an Bindegewebe und Haut sowie Hautanhangsgebilden

Akute und chronisch entzündliche Veränderungen an der Haut (Furunkel, Karbunkel), am Nagelbett (Panaritium, Paronychie) und an den Schweißdrüsen von Achselhöhle und Leiste (Hidradenitis suppurativa) können zu chronischen und therapierefraktären Entzündungen führen, die schmerzhaft sind und die Betroffenen stark beeinträchtigen können.

Wenn in diesen Fällen alle lokalen Maßnahmen ausgeschöpft sind, eine nachgewiesene Antibiotikaresistenz besteht und weitere operative Maßnahmen abgelehnt werden, kann auch die »Entzündungsbestrahlung« als Ultima Ratio mit Einzeldosen von 0,5–1,0 Gy täglich bis zu einer Gesamtdosis von 10 Gy in den betroffenen Regionen appliziert werden. Es kommt dabei offenbar zu einer deutlich schnelleren Abräumung des entzündlichen Infiltrats und der damit verbundenen Schmerzen. Noch bis in die 90er-Jahre hinein waren diese Indikationen zur Bestrahlung in ostdeutschen Gebieten sehr verbreitet (Seegenschmiedt et al. 2000), und es wurden damit gute klinische Erfolge erzielt (Hassenstein 1986; Fröhlich et al. 2000).

Tab. 36.34 Klinische Ergebnisse bei Radiotherapie von Keloiden

Studie (Autor)	Jahr	Fälle (*n*)	Gesamtdosis (cGy)	FU	Kontrolle	(%)
Cosman et al.	1961	226	800 r/4 Fx[a]	12 Monate	120	53
Inalsingh et al.	1974	501	400–1600 r[a]	24 Monate	383	76
Ollstein et al	1981	68	15 Gy/3 Fx[a]	12 Monate	49	72
Emhamre u. Hammar	1983	62	variable Dosen[a]	6 Monate	55	89
Borok et al.	1988	393	Variable Dosen[a]	N.a.	366	92
Kovalic u. Perez	1989	113	Variable Dosen[a]	12 Monate	82	73
Sallstrom et al.	1989	117	18 Gy/3 Fx[a]	24 Monate	108	92
Lo et al.	1990	168	8/15 Gy[b]	1 Monate	146	87
Doornbos	1990	208	Variable Dosen	12 Monate	173	85
Escarmant et al.	1993	570	8–30 Gy[c]	15 Monate	450 besser	79
			Iridium-192-Implantat	MW: 6,9 Jahre	53 stabil	9
					52 schlechter	9
					120 Rezidive	21
Rösler et al.	1993	50	12–20 Gy	12 Monate	40	80
Guix et al.	2001	169	12/18 Gy[c]	24 Monate,	147 besser	87
			postoperative/primäre	MW: 4 Jahre	14 stabil	8
			Radiotherapie		8 Rezidive	5
			Iridium-192-Implantat			

[a] Orthovolt. [b] Elektronen am Linearbeschleuniger. [c] Brachytherapie ^{192}Iridium. *Fx* Fraktion.

Cave
In Einzelfällen besteht heute noch eine sinnvolle Indikation, doch wird bei chronischen Veränderungen kaum dauerhaft eine lokale Kontrolle erreicht.

Mastitis puerperalis

Cave
Klar abzuraten ist heute von der früher häufig ausgeübten Strahlenbehandlung bei Mastitis puerperalis.

Hier liegen wirksame Alternativen in Form lokaler (Umschläge, Kühlung) und systemischer Maßnahmen (Antiphlogistika, Antibiotika) vor, die bei den i. Allg. sehr jungen Frauen zu bevorzugen sind. Ausschlaggebend ist dabei aber auch das relativ hohe Risiko einer Tumorinduktion in einem kritischen Organ.

Gynäkomastie

Die Strahlenbehandlung der männlichen Brustdrüse in Form der Gynäkomastieprophylaxe oder therapeutischen Bestrahlung bei schmerzhafter Gynäkomastie unter Hormontherapie beim Prostatakarzinom (speziell unter Antiandrogen) hat zuletzt wieder stark an Bedeutung zugenommen.

Bei Leberzirrhose oder als Medikamentennebenwirkung (z. B. Diuretika, Digitalis) ist das Auftreten der Gynäkomastie ebenfalls bekannt. Die Strahlenbehandlung der Mamillenregion beidseits erfolgt über ventrale Stehfelder mit 8–12 MeV Elektronen. In der Regel genügen 4–5 × 3 Gy bis zur Gesamtdosis von 12–15 Gy an 4 aufeinander folgenden Tagen, um den gewünschten Effekt zu erzielen, nämlich die Proliferationshemmung der Duktusepithelien in dem hormonell stimulierten Brustdrüsengewebe (Wolf et al. 1969). Damit können bei 70 % der männlichen Patienten Schmerzen bzw. ein Wachstum der Brustdrüse verhindert werden (Metzger et al. 1980). Nur bei 20 % entwickeln sich trotz der Strahlenbehandlung noch Symptome bzw. eine Gynäkomastie (Alafthan u. Holsti 1969).

Ist die Gynäkomastie bereits entstanden, lässt sich diese Veränderung durch eine Strahlenbehandlung nicht mehr zur Rückbildung bringen.

In diesen Fällen kann eine Linderung der Schmerzen in 90 % mit 20–40 Gy in konventioneller Fraktionierung (2 Gy) erreicht werden (Chou et al. 1988). Die Akzeptanz und Verträglichkeit der Therapie ist insgesamt gut mit nur geringen Hautveränderungen bis CTC bzw. LENT-SOMA Grad 1.

Plantarwarzen

Plantarwarzen können schmerzhaft und funktionell wie kosmetisch sehr störend sein. Sie werden lokal mit Salizylsäure, Milchsäure oder Kollodion unter Abdeckung der Warze langfristig behandelt (Coskey 1984).

Die Injektion von Zytostatika (Bleomycin) ist bei Therapieresistenz indiziert (Bunney et al. 1984; Amer et al. 1988). Chirurgische Verfahren (u. a. mittels Kurretage, Desikkation, Kryo- und Lasertherapie) werden beim Versagen der konservativen Therapie eingesetzt. Sie benötigen aber oft lange zum Heilen und hinterlassen z. T. störende Narben. Die Kontrollrate beträgt 75–90 % (Manusco et al. 1991). Bei Rezidiven und therapieresistenten Fällen sollte die Radiotherapie nur als Ultima Ratio eingesetzt werden. In älteren Studien wurden mit der konventionellen Orthovolttechnik und kurzen Dosiskonzepten (1×10 Gy oder 5×3 Gy) Kontrollraten über 80 % erzielt. Die Warzen fielen nach mehreren Wochen ohne Folgen ab (Chou et al. 1988).

36.10 Erkrankungen des Knochens und der Weichteile

36.10.1 Aneurysmatische Knochenzysten

Definition und klinische Merkmale

Aneurysmatische Knochenzysten sind benigne, vaskuläre zystische Läsionen in der Metaphyse von Knochen, die zu einer herabgesetzten Funktion, pathologischen Frakturen und Schädigung von Nachbarstrukturen führen können. Sie können das umgebende Weichteilgewebe infiltrieren.

Cave

Trotz des nichtmalignen Charakters können die Zysten zur Knochendestruktion und dadurch zu erheblichen Problemen führen.

Daher wird bei Diagnosestellung eine Behandlung empfohlen, insbesondere wenn die Wirbelsäule betroffen ist (Clough u. Price 1973).

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Die Therapie ist in erster Linie chirurgisch (Resektion oder Kürettage), wenn dadurch die Funktion nicht wesentlich beeinträchtigt wird. Nach Kürettage treten bei bis zu 60 % der Patienten Rezidive auf (Marcove et al. 1995). Nach kompletter Resektion treten in der Regel keine Rezidive auf (Clough u. Price 1973).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Strahlentherapie ist indiziert bei Patienten, deren Zysten chirurgisch nicht angehbar oder die wegen der Größe und Lage schwierig zu kürettieren sind, außerdem bei Progredienz oder wiederholten Rezidiven.

Zysten der Wirbelsäule und des Beckens sollten primär bestrahlt werden. Da über 50 % der Patienten 10–19 Jahre alt sind, sollten die Strahlendosen möglichst niedrig gehalten werden. Nobler et al. (1968) berichten über ein Rezidiv bei insgesamt 11 Patienten, die mit Dosen von 12–31,6 Gy bestrahlt wurden. Dieser Rezidivpatient erhielt 1600 R mit 200 kV über 18 Tage. Jereb und Smith (1980) beobachteten ein sehr gutes Ansprechen bei einer großen Läsion mit 20 Gy in 2 Wochen. Maeda et al. (1989) berichteten über eine erfolgreiche Bestrahlung eines 8-jährigen Mädchens mit 5 Gy in 4 Tagen. Um aneurysmatische Knochenzysten zuverlässig zu kontrollieren, scheinen 10–20 Gy in 1–2 Wochen eine adäquate Dosis zu sein.

36.10.2 Pigmentierte villonoduläre Synovitis

Definition und klinische Merkmale

Die pigmentierte villonodulöse Synovitis ist eine seltene proliferative Erkrankung, die die Synovia der Gelenke und die Sehnenscheiden befällt (Goldman u. Di Carlo 1994). Die Erkrankung tritt in 2 Formen auf: dem streng lokalisierten und dem diffusen Befall der synovialen Membran (O'Sullivan et al. 1995). Die Läsion ist meist auf ein Gelenk beschränkt und kann sich auf Muskeln, Sehnen, Knochen und Haut ausbreiten.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Die chirurgische Exzision besteht in der Regel in einer arthroskopischen Synovektomie, die insbesondere in den großen Gelenken wie im Kniegelenk selten vollständig ist (Wiss 1984). Rezidive treten deshalb mit einer Häufigkeit von bis zu 45 % auf (Granowitz et al. 1976).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

O'Sullivan et al. (1995) berichteten über 14 Patienten, die mit 30–50 Gy in 15–35 Fraktionen bestrahlt wurden. Bei den Patienten lagen verschiedene Risikofaktoren vor (Häufigkeit in Klammern):

- mikroskopischer Rest (7),
- makroskopischer Tumor (7),
- Tumor > 10 cm (5),
- Tumor 5–10 cm (7),
- Rezidive (8),
- Hautinfiltration mit Ulzeration (2).

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 69 Monaten (13–250 Monate) hatte ein Patient einen persistierenden Befund 8 Monate nach einer Strahlenbehandlung mit 30 Gy in 15 Fraktionen. Nach einem Intervall von 9 Jahren stellte er sich erneut mit sichtbarem Tumor vor und blieb nach einer Exzision bis zur Kontrolle 21 Jahre rezidivfrei. Ein Patient mit mikroskopischem Tumorrest nach Operation wurde mit kolloidalem ^{198}Au behandelt und war nach 26 Monaten rezidivfrei. Alle anderen Patienten waren tumorfrei. Auf der Basis der beschriebenen limitierten Erfahrungen aus dem Princess Margret Hospital Toronto kann eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 40 Gy in 20 Fraktionen empfohlen werden.

36.10.3 Vertebrale Hämangiome

Definition und klinische Merkmale

Vertebrale Hämangiome sind benigne Läsionen, die zu einer Resorption des betroffenen Knochens führen können (Unni et al. 1971; McAllister et al. 1975; Raco et al. 1990). Meist ist nur ein Wirbelkörper betroffen.

Sie werden gewöhnlich durch ihre typische radiologische Darstellung der Rarefizierung mit vertikalen dichten Trabekeln eines Honigwabenmusters diagnostiziert. Die meisten Läsionen sind selten und erfordern keine Therapie. Symptome treten meist in der 4. oder 5. Lebensdekade auf (Laredo et al. 1986; Bartels et al. 1991; Bremnes et al. 1996; Doppman et al. 2000; Kleinert 1967). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Winkler et al. 1996). Die Ausdehnung des Tumors in den Extraduralraum, Blutungen oder seltene Kompressionsfrakturen können zur Rückenmarkskompression und klinischen Symptomen führen.

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Die chirurgische Entlastung kann notwendig werden, ist jedoch schwierig wegen der Blutungsgefahr (Pastushyn et al. 1998; Bartels et al. 1991; Padovani et al. 1997; Fox u. Onofrio 1993; Harrison et al. 1995). Meist ist nur eine Teilresektion möglich, weshalb eine postoperative Bestrahlung gegeben werden sollte (McAllister et al. 1975; Unni et al. 1971).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Das häufigste Symptom ist der Schmerz, jedoch können bei Rückenmarkskompressionen auch motorische und sensorische Defizite auftreten.

Rades et al. (2002) haben versucht, eine Dosis-Effekt-Beziehung zu bestimmen, um Empfehlungen für eine Strahlenbehandlung zu geben. Sie analysierten Daten von 339 Patienten mit symptomatischen vertebralen Hämangiomen aus Publikationen der letzten 50 Jahre. Ausgeschlossen werden mussten 222 Patienten, da entweder eine Operation Teil der Behandlung war ($n=98$) und weil die Daten unvollständig waren ($n=124$). Von den verbleibenden 117 Patienten erhielten 54 Patienten 36–44 Gy (Gruppe A) und 62 Patienten 20–34 Gy (Gruppe B). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 36 Monaten (6 bis 312 Monate) erreichten 39 % in der Gruppe A und 82 % in der Gruppe B eine vollständige Schmerzlinderung. Der Unterschied war hochsignifikant ($p=0{,}003$). Behandlungstechniken, Strahlenenergie, Referenzpunkt für die Dosierung und die Einzel- und Gesamtdosis variierten zwischen den Publikationen. Da zwischen den beiden Patientengruppen keine unterschiedliche Toxizität zu erwarten ist, empfehlen sie eine Gesamtdosis von 40 Gy und eine Einzeldosis von 2 Gy.

36.10.4 Heterotope Ossifikationen

Definition und klinische Merkmale

Heterotope Ossifikationen (HO) oder periartikuläre Ossifikationen (PO) treten nach Trauma oder Gelenkersatzoperation (TEP) der Hüfte in 10–80 % und mit unterschiedlichem Schweregrad auf.

HO bestehen aus echtem Knochen und liegen im periartikulären Weichteilgewebe (Brooker et al. 1973). Etwa jeder 3. Patient nach Hüft-TEP muss mit HO rechnen, wovon 10 % ausgedehnte HO entwickeln, die Schmerzen und Funktionseinschränkungen verursachen.

Cave
HO gefährden das funktionelle Ergebnis nach Totalendoprothetik und führen zur Zweitoperation.

Bei etwa 120 000 Hüft-TEP pro Jahr in Deutschland entwickeln knapp 12 000 Patienten klinisch relevante HO (Kölbl et al. 2003).

Patienten mit HO klagen oft schon wenige Tage nach der Operation über Schmerzen. Radiologisch finden sich nach 3–6 Wochen postoperativ kalkdichte, unscharf begrenzte Strukturen, die innerhalb weniger Wochen an Größe und Dichte zunehmen (Coventry u. Scanlon 1981; Ritter u. Vaughan 1977). Zwei Monate später ist der Knochen fast vollständig, obwohl er noch nicht voll kalzifiziert und ausgereift ist (Coventry u. Scanlon 1981). Das Reifestadium ist nach etwa 1 Jahr erreicht. Prädisponierende Faktoren für HO sind Skelettkrankheiten und schwere Traumata des Gehirns und Rückenmarks mit komatösen Zuständen und Paresen.

Die Ätiologie der periartikulären Ossifikation (PO) ist nur teilweise bekannt. Man nimmt an, dass sich die ubiquitär im periartikularen Weichteilgewebe vorhandenen pluripotenten Mesenchymzellen unter bestimmten Bedingungen in osteoblastische Stammzellen umwandeln und

dadurch röntgenologisch nachweisbare PO bilden (Ayers et al. 1991). Diese Differenzierung der osteoblastischen Stammzellen erreicht im Tierversuch das Maximum nach 32 h (Tonna u. Cronkite 1961). Die PO manifestiert sich nach mehreren Wochen klinisch und röntgenologisch. Ungeklärt ist, warum schwerwiegende Verletzungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems zu massiven PO verschiedener großer Gelenke führen können, ohne dass die Gelenke oder deren Umgebung traumatisiert wurden (Garland 1991; Sautter-Bihl et al. 1995).

Tipp

Bei allen Patienten, bei denen eine TEP der Hüfte vorgesehen ist, sollte vor der Operation das Risiko von PO individuell abgeschätzt werden.

Dieses setzt eine exakte Definition und Kenntnis von prädisponierenden Faktoren voraus. Am höchsten ist das Risiko bei Patienten, die nach vorausgegangener Hüft-TEP bereits ipsi- oder kontralaterale PO aufweisen (»high risk«). Von diesen Patienten entwickeln 90–100 % nach einer 2. Operation erneut PO, die dann häufig noch ausgedehnter als vorher sind (de Lee et al. 1976; Ritter u. Vaughan 1977; Ayers et al. 1986; Pedersen et al. 1989). Patienten mit mittelgradig oder stark ausgeprägten Osteophyten an Femurkopf und Gelenkpfanne weisen mit einer Inzidenz von über 50 % ebenfalls ein hohes Risiko von PO auf (»medium risk«) (de Lee et al. 1976; Schmidt et al. 1988; Goel u. Sharp 1991). Nach einer Azetabulumfraktur treten in 90 % der Hüften PO auf. Von diesen Patienten weisen 50 % PO mit klinischer Symptomatik auf (Bosse et al. 1988; Slawson et al. 1989). Nach einer 2. Operation oder mehrfachen Eingriffen am Hüftgelenk steigt das Risiko von PO an (Brooker et al. 1973; Riegler u. Harris 1976). Männer besitzen im Vergleich zu Frauen ein doppelt so hohes Risiko (de Lee et al. 1976; Ritter u. Vaughan 1977). Andere Faktoren sind die ankylosierende Spondylitis und die (seltene) idiopathische Hyperosthose des Skeletts. Schwerwiegende Schädel- und Rückenmarksverletzungen mit Paraplegie führen in 11–76 % zu PO, wobei neben den Hüftgelenken auch andere große Gelenke betroffen sein können (Prakash et al. 1978; Finerman u. Stover 1981; Garland 1985, 1991). Ob das Alter des Patienten, operativer Zugang und Blutverlust bei der Operation einen Einfluss auf PO besitzen, ist nicht gesichert (Ahrengart u. Lindgren 1993). Dagegen konnte gezeigt werden, dass eine lange Dauer der Operation und Wunddrainage, postoperative Hämatome und Infektionen sowie Typ der Prothese ungünstige Faktoren darstellen (Riegler u. Harris 1976; Caron 1976; Ritter u. Vaughan 1977; Hierton et al. 1983). Angaben über die Inzidenz von PO bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko von PO besitzen, sind in ◘ Tab. 36.37 enthalten. Etwa 31 % dieser Patienten entwickeln klinisch relevante PO, wenn keine Nachbehandlung durchgeführt wird.

Diagnose und Klassifikation

Das häufigste Frühsymptom der PO ist der Schmerz, der bereits wenige Tage nach der Hüftgelenksoperation einsetzt und durch Bewegungsgymnastik verstärkt wird.

Klinisch relevante PO entwickeln sich zwischen der 3. und 18. postoperativen Woche und weisen erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase auf. Die 3-Phasen-Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Methylen-Diphosphonat ist die empfindlichste Methode, PO innerhalb weniger Wochen zu diagnostizieren. Die Abnahme des zunächst erhöhten Uptakes im heterotopen Knochen und das Erreichen eines Uptake-Gleichgewichts zwischen Normalknochen und PO ist ein zuverlässiger Indikator für die Reifung des Knochens (Orzel u. Rudd 1985).

Ausgedehnte Ossifikationen führen zu einer Bewegungseinschränkung des Hüftgelenks und Schmerzen. Bei Verdacht auf PO sollten Röntgenaufnahmen der Hüfte (anterior-posterior und nach Lauenstein) durchgeführt werden. Frühestens 2 Wochen nach der Operation finden sich diskrete Veränderungen im Röntgenbild.

Tipp

Ausdehnung und Reifung der PO können röntgenologisch einfach und sicher bestimmt werden.

Dadurch kann der Schweregrad klassifiziert werden. Die Röntgenaufnahme ermöglicht in Verbindung mit dem klinischen Befund, die spätere Funktion des Hüftgelenks abzuschätzen. In der Literatur wird eine Vielzahl von Stadieneinteilungen angegeben. Am häufigsten ist die Klassifikation der PO nach Brooker (Brooker et al. 1973; ◘ Abb. 36.22).

Stadieneinteilung

Grad I	Knocheninseln innerhalb der Weichteilgewebe um die Hüfte herum
Grad II	Exophyten vom Becken oder proximalen Femurende mit einem Mindestabstand von 1 cm
Grad III	Exophyten vom Becken oder proximalen Femurende mit einem Abstand < 1 cm
Grad IV	Knöcherne Ankylose zwischen proximalem Femur und Becken

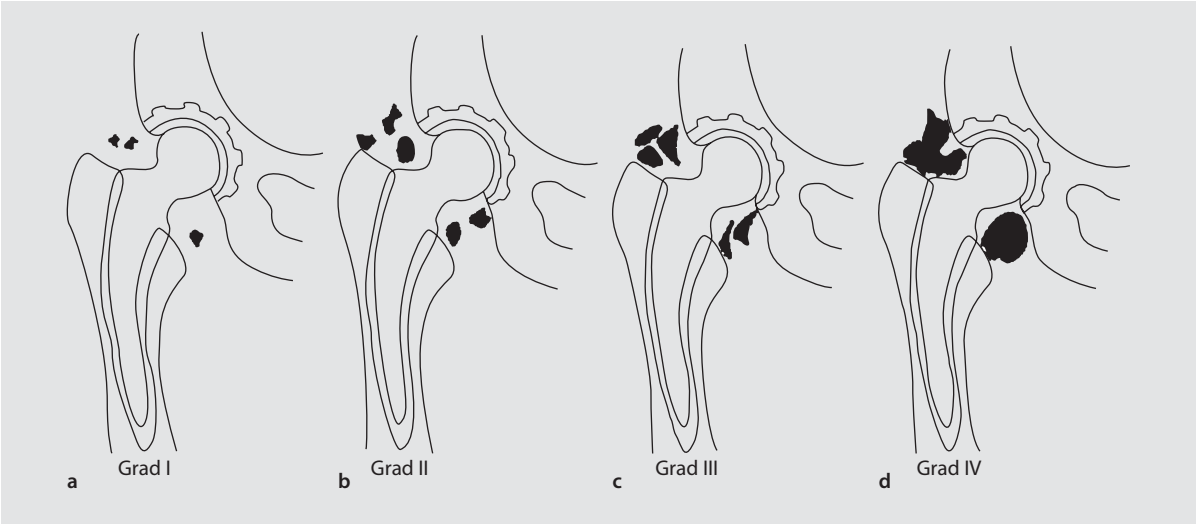


Abb. 36.22 Stadieneinteilung der heterotopen Ossifikationen nach Brooker et al. 1973 **a** Grad I **b** Grad II **c** Grad III **d** Grad IV

PO-Grad III und IV nach Brooker werden vereinfacht als »schwerwiegend« bzw. »klinisch relevant« bezeichnet, obwohl nicht in jedem Fall Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen bestehen (Abb. 36.22).

Nichtradiotherapeutische Maßnahmen

Zielgruppen für eine Behandlung von PO sind Patienten mit bereits bestehenden symptomatischen PO und Patienten, die aufgrund von Risikofaktoren eine hohe Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter, postoperativer PO erwarten lassen.

Operation

Nach einer Operation bereits aufgetretene, klinisch relevante, d. h. meist ankylosierende PO sollten entfernt werden, um das Gelenk wieder zu mobilisieren und die Schmerzen zu beseitigen. Eine vollständige Entfernung der PO ist nicht notwendig, wenn dieses schwierig und mit einem höheren Risiko belastet ist.

Tipp

Die meisten Autoren halten es für notwendig, die Reifung des entstandenen ektopischen Knochens abzuwarten und erst nach ein bis eineinhalb Jahren erneut zu operieren.

Unsere Erfahrungen zeigen in Übereinstimmung mit Garland (1991), dass ein Intervall von 6 Monaten zwischen den ersten klinischen Zeichen und der Entfernung der PO ausreichend ist, um ein gutes Ergebnis zu erreichen.

Medikamentöse Therapie

Obwohl Äthyl-Hydroxy-Diphosphonate (EHDP) bereits 2 Jahrzehnte als Prophylaxe zur Verhinderung von PO eingesetzt wurden, sind die Behandlungsergebnisse widersprüchlich und nicht überzeugend (Bijvoet et al. 1974; Garland et al. 1983; Thomas u. Amstutz 1985).

EDHP verhindert die Umwandlung des amorphen Kalziumphosphats in Hydroxyapatitkristalle (Russell u. Fleisch 1975) und dadurch die Mineralisation der Knochenmatrix. Bei Absetzen von EHDP tritt eine Mineralisation ein, bei einem Teil der Patienten mit einem sog. Rebound-Effekt, d. h. überschießender Knochenbildung (Ritter u. Vaughan 1977; Plasmans et al. 1978).

Indomethacin (Amuno®), ein Prostaglandinsynthesehemmer, war dagegen in verschiedenen Studien auch bei Patienten mit hohem Risiko wirksam (Almasbakk u. Roysland 1977; Kjaersgaard-Anderson u. Schmidt 1986; Ritter u. Sieber 1985; Cella et al. 1988; Sodemann et al. 1988; Mc Laren et al. 1990). Prostaglandine sind Mediatoren der Entzündung. Indomethacin verhindert die Entzündungsreaktion und unterdrückt die Proliferation mesenchymaler Zellen. Es wird in unterschiedlicher Dosierung unmittelbar nach der Operation für die Dauer von 3–6 Wochen eingesetzt (Ritter u. Sieber 1985; McLaren et al. 1990; Sodemann et al. 1988). Es spricht für die Wirksamkeit der Therapie, dass bei keinem der Risikopatienten schwerwiegende PO aufgetreten sind (Ritter u. Sieber 1985; McLaren et al. 1990).

Cave

Indomethacin kann jedoch häufig starke gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen.

Tab. 36.35 Radiologische Versager abhängig von prä- oder postoperativer Bestrahlung (Patterns-of-Care-Studie in Deutschland). (Seegenschmiedt u. Micke 2002)

Radiologisches Ergebnis[a] Therapiekonzept	Institutionen 30 (100 %)	Hüften 4377 (100 %)	Brooker Versager 475 (10,9 %)	*p*-Wert Univariat
Präoperative Radiotherapie[b]	19 (63 %)	1480 (33,8 %)	172 (11,6 %)	n.s.
Postoperative Radiotherapie[b]	15 (50 %)	2897 (66,2 %)	303 (10,5 %)	
Präoperative Radiotherapie ≤ 8 h[c]	17 (89 %)	1116 (75,4 %)	97 (8,7 %)	p < 0,005
Präoperative Radiotherapie > 8 h[c]	8 (42 %)	364 (24,6 %)	75 (20,6 %)	
Postoperative Radiotherapie ≤ 72 h[d]	15 (100 %)	2065 (71,3 %)	124 (6,0 %)	p < 0,001
Postoperative Radiotherapie < 72 h[d]	9 (60 %)	832 (28,7 %)	179 (21,5 %)	

[a] Radiologische Evaluation nach Brooker (Brooker et al. 1973).
[b] 2 Institutionen mit prä- und postoperativer Bestrahlung; relative Werte für 30 Institutionen mit $n = 4377$ Hüften.
[c] 6 Institutionen mit kurz- (< 8 h) und langfristiger (≥ 8 h) präoperativer Bestrahlung; relative Werte für 19 Institutionen mit $n = 1480$ Hüften.
[d] 9 Institutionen mit kurz- (< 96 h) und langfristiger (≥ 96 h) postoperativer Bestrahlung Radiotherapie; relative Werte für 15 Institutionen mit $n = 2897$ Hüften.

Patienten mit einer Ulkusanamnese müssen daher von dieser Therapie ausgeschlossen werden (Metzenroth et al. 1991).

Ibuprofen (Tabalon®) hemmt ebenso wie Indomethacin die Prostaglandinsynthese. PO traten nach Indomethacin und Ibuprofen mit signifkant geringerer Häufigkeit auf, als in der Placebogruppe (Elmstedt et al. 1985; Schmidt et al. 1988), jedoch nicht nach EHDP (Bijvoet 1974 et al.; Finerman u. Stover 1981; Tab. 36.18).

Radiotherapeutische Möglichkeiten

Die Strahlentherapie wird zur Prophylaxe von PO seit Ende der 70er-Jahre eingesetzt (Coventry u. Scanlon 1981). Sie hat sich v. a. bei Risikopatienten als wirksam erwiesen.

Die anfänglich übliche Dosis von 20 Gy in 10 Fraktionen (Coventry u. Scanlon 1981; van der Werf et al. 1985; Mc Lennan et al. 1984; Anthony et al. 1987; Sylvester et al. 1988; Blount et al. 1990) wurde in den folgenden Jahren auf 16 Gy in 5 Fraktionen (Jasty 1990 et al.), 10 Gy in 5 Fraktionen (Jasty 1990 et al.), 10 Gy in 5 Fraktionen (Ayers et al. 1990; Seegenschmiedt et al. 1993 a, 1994; Alberti et al. 1995), 8 Gy in 1 Fraktion (Konski et al. 1990 a), 2 Fraktionen (Blount et al. 1990) oder 5 Fraktionen (Karstens et al. 1990), 7 Gy in 1 Fraktion (Lo et al. 1988; Blount et al. 1990; de Flitch u. Stryker 1993), 6 Gy in 1 Fraktion (Hedley et al. 1989) und 5 Gy in 2 Fraktionen (Conterato et al. 1989) reduziert.

In 3 randomisierten Studien wurden 10 Gy mit 20 Gy (Anthony et al. 1987) oder mit 17,5 Gy in 5 Fraktionen (Seegenschmiedt et al. 1993 a) und 8 Gy in 1 Fraktion mit 10 Gy (Konski et al. 1990) verglichen. Zwischen hoher und niedriger Dosis fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Schwerwiegende Ossifikationen traten bei 7 % der mit geringer und 5 % der mit hoher Strahlendosis behandelten Patienten auf. Zwischen einer fraktionierten und einer Einzeldosisbestrahlung konnte kein Unterschied beobachtet werden.

Aus 13 Publikationen wurden 317 Hochrisikopatienten identifiziert, bei denen bestehende, klinisch relevante PO entfernt wurden oder kontralateral bestanden, und deren Hüfte postoperativ mit unterschiedlicher Dosierung bestrahlt wurde (Tab. 36.19).

Die Rate der Therapieversager mit klinisch signifikanten PO war mit 4,0 % (12 von 317) gering, obwohl diese Patientengruppe ohne Nachbehandlung ein 80-bis100 %iges Rezidivrisiko aufweist (de Lee et al. 1976; Ritter u. Vaughan 1977; Garland 1985; Ayers et al. 1986; Garland u. Orwin 1989; Pedersen et al. 1989; Tab. 36.35).

Von verschiedenen Autoren wurde darauf hingewiesen, dass mit der Bestrahlung nicht später als am 4. postoperativen Tag begonnen werden sollte (Coventry u. Scanlon 1981; Ayers et al. 1986; Anthony et al. 1987; Sylvester et al. 1988; Blount et al. 1990; Konski et al. 1990; Ayers et al. 1991; Seegenschmiedt et al. 1993b; Alberti et al. 1995).

Tipp

Nach unserer Erfahrung sind die Ergebnisse umso besser, je früher die Bestrahlung einsetzt.

Hochrisikopatienten mit vorangegangenen ipsilateralen bzw. bestehenden kontralateralen PO, die am 1. postoperativen Tag bestrahlt wurden, zeigten weniger PO als Patienten, die am 2.–5. Tag bestrahlt wurden (Alberti et al. nicht publiziert).

Ein möglichst kurzes postoperatives Intervall ist besonderes bei Hochrisikopatienten mit bestehenden ipsi- oder kontralateralen PO wichtig.

Experimentelle Daten (Kantorowitz et al. 1990) waren die Basis für randomisierte klinische Studien, in denen eine präoperative und eine postoperative Strahlenbehandlung der Hüfte verglichen wurden. Eine präoperative Strahlenbehandlung mit 7–8 Gy in einer Fraktion wurde erfolgreich bei Hochrisikopatienten eingesetzt (Gregoritch et al. 1993). Dabei konnte kein signifikanter Unterschied klinisch relevanter PO gegenüber den Patienten gefunden werden, die postoperativ bestrahlt wurden. Gregoritch et al. (1993) beobachteten ein leicht höheres PO-Risiko (gesamt) in der präoperativen vs. postoperativen Gruppe (38 vs. 28 %) bzw. ein deutlich höheres Risiko klinisch relevanter PO (31 vs. 14 %). Die Patienten wurden entweder präoperativ (< 4 h) oder postoperativ (< 3 Tage) mit 7–8 Gy bestrahlt. Drei von 98 Patienten entwickelten klinisch relevante PO (1 Patient mit prä- bzw. 2 Patienten mit postoperativer Bestrahlung). Seegenschmiedt et al. (1997) bestrahlten präoperativ mit 7 Gy in 1 Fraktion. Im 2. Arm der randomisierten Studien wurden die Hüften postoperativ mit 10 Gy oder 17,5 Gy in 5 Fraktionen bestrahlt (HOP1/HOP2-Studie).

Die beiden Gruppen (prä- vs. postoperativ) wiesen in 11 bzw. 6 % PO (HOP1) und 19 bzw. 5 % PO (HOP2) auf. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Die höchste Rate an Therapieversagern fand sich bei Patienten, die vor Entfernung ipsilateraler, klinisch relevanter PO (Brooker Grad III und IV) präoperativ bestrahlt wurden (39 %; $p< 0{,}001$). Alle anderen Patienten in der präoperativen Gruppe hatten eine Versagerrate, die mit der postoperativen Behandlungsgruppe vergleichbar war. Die Studie von Seegenschmiedt et al. (1997) demonstriert die Wirksamkeit der präoperativen sowie der postoperativen Strahlentherapie der Hüfte zur Verhinderung von PO nach Hüft-TEP. Patienten mit präoperativ bestehenden ipsi- oder kontralateralen Broker-Grad-III- oder -IV- PO sollten aber nicht prä-, sondern ausschließlich postoperativ bestrahlt werden (Tab. 36.35).

Von verschiedenen Autoren wird die Auffassung vertreten, dass die Ausreifung des periartikulär entstehenden Knochens eine unbedingte Voraussetzung für eine erfolgreiche PO-Entfernung mit möglichst geringem Rezidivrisiko ist (Garland 1985). Dieses Vorgehen war sicherlich berechtigt, als noch keine wirksame Behandlung zur Verhinderung erneuter Ossifikationen zur Verfügung stand. Da der entstehende Knochen jedoch erst nach mehr als 1 Jahr ausgereift ist, leidet der Patient lange Zeit unter Schmerzen und Bewegungseinschränkung. Dadurch besteht die Gefahr einer fibrosierenden Gelenkversteifung, Muskelatrophie, Inaktivitätsosteoprose und Nervenkompression, auch wenn bei einer Re-Operation die PO weitgehend entfernt werden können.

Tipp

Nach unserer Erfahrung sollte das Intervall zwischen der Hüft-TEP und der Entfernung von postoperativ entstandenen PO ein halbes Jahr betragen.

Nach eigenen Erfahrungen ist das Rezidivrisiko gering, wenn die Hüfte innerhalb eines kurzen zeitlichen Intervalls nach der Operation bestrahlt wird.

Die Bestrahlung wird gut toleriert. Weder nach fraktionierter Bestrahlung noch nach hoher Einzeldosis treten gehäuft Wundheilungsstörungen auf. Bisher wurde bei keinem Patienten innerhalb des Strahlenfeldes im späteren Verlauf ein maligner Tumor beobachtet. Da strahleninduzierte Tumoren extrem selten und erst nach Latenzzeiten von 10–30 Jahren auftreten, ist dieses Risiko bei einem medianen Alter von 65 Jahren für die meisten Patienten nicht relevant.

Strahlentherapeutisches Vorgehen

Die Bestrahlung von Patienten nach TEP der Hüfte zur Prophylaxe von PO wird nach vorheriger Simulation mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Die Bestrahlung umfasst die typischen Lokalisationen von periartikulären Ossifikationen, wobei die kraniale Feldgrenze etwa 3 cm oberhalb des Azetabulums liegt und das Bestrahlungsfeld etwa zwei Drittel des Implantatschaftes einbezieht. In der Regel beträgt die Feldgröße 14 × 14 cm. Der Dosierungspunkt liegt im Zentralstrahl in Körpermitte.

Der Effekt der Strahlenbehandlung auf das Einwachsen des Knochens und die Fixation der nicht zementierten Implantate wurde bei Kaninchen (Konski et al. 1990 b) und Hunden (Wise et al. 1990) untersucht. Nach einer Bestrahlung mit 10 Gy (in 5 bzw. 4 Fraktionen) war innerhalb von 2 Wochen (Konski et al. 1990 b) und 6 Wochen (Wise et al. 1990) im Vergleich zur nichtbestrahlten Extremität die Fixation signifikant herabgesetzt. Sumner et al. (1990) konnten in einem Kaninchenmodell ebenfalls zeigen, dass die Bestrahlung den Fixierungsgrad eines nichtzementierten Implantates zunächst in der frühen postoperativen Phase herabsetzt, nach 4 Wochen jedoch die Implantate in dem bestrahlten und nichtbestrahlten Knochen die gleiche Festigkeit aufwiesen.

In der klinischen Anwendung kann der Schutz der Hüftprothese mit Absorbern, wie von Jasty et al. (1990) empfohlen, ebenso wie die Verwendung von kleineren Blöcken, beschränkt auf den Azetabulum- und Femuranteil der Prothese, zu Ossifikationen unter dem Block führen. Inadäquate Bestrahlungsfelder führten nach 7 Gy in

Tab. 36.36 Vorkommen von heterotopen Ossifikationen nach Hüft-TEP bei nichtselektierten Patienten

Erstautor	Jahr	Zahl der Hüften	Periartikuläre Ossifikationen			
			Gesamt		Schwerwiegend	
			n	%	*n*	%
Brooker	1973	100	21	21	9	9
De Lee	1976	2173	318	15	243	11
Ritter	1977	507	149	29	37	7
Errico	1984	100	58	58	17	17
Sodemann	1988	132	69	52	20	15
Müller	1989	6026	2290	38	542	9
Hedley	1989	118	51	43	n.a.	
Total		9156	2956	32,3	868	9,6

Tab. 36.37 HO bei Hochrisikopatienten nach Hüftoperationen ohne prophylaktische Behandlung

Erstautor	Jahr	Zahl der Hüfen	Risikofaktoren	Periartikuläre Ossifikationen			
				Grad I–IV[a]		Grad III und IV	
				n	%	*n*	%
Bijvoet	1974	22	Hypertrophische Koxarthrose	14	64	8	36
Bosse	1988	20	Azetabulumfraktur	18	90	10	50
Slawson	1989	30	Azetabulumfraktur	27	90	15	50
Keret	1990	19	ZNS-Trauma plus Femurfraktur	6	32	4	21
McLaren	1990	26	Azetabulumfraktur	17	65	10	38
Goel	1991	15	Hypertrophische Koxarthrose	13	87	2	13
Elmstedt	1985	20	Arthrose, Fraktur, rheumatoide Arthritis	15	75	11	55
Schmidt	1988	99	Hypertrophische Koxarthrose	72	73	18	18
Total		251		182/251	78/251	78/251	31,1

[a] Brooker-Klassifikation.

einer Fraktion bei 13 von 18 Hüften (76 %) zu PO (de Flitch u. Stryker 1993). Ein offenes Bestrahlungsfeld umfasst vollständiger die gesamte periartikuläre Risikoregion.

Die Nichtfixation von zementlosen Implantaten wurde nicht beobachtet nach 6 Gy in einer Fraktion (Hedley et al. 1989), nach 7 Gy in einer Fraktion (Alberti et al. 1995) oder 17,5 Gy in 5 Fraktionen (Sauer et al. 1992; Seegenschmiedt et al. 1993 a, 1993 b). Aufgrund dieser tierexperimentellen und klinischen Studien erscheint es unbedenklich, auch Hüften mit nichtzementierten TEP ohne Absorber zu bestrahlen.

Schlussfolgerungen

Tipp

Bei Patienten mit definiertem Risiko für heterotope Ossifikationen sollte innerhalb der ersten 3 Tage nach Hüftgelenksersatz eine Strahlentherapie durchgeführt werden.

Wenn bereits erste Anzeichen von PO bestehen, kann eine Bestrahlung eine weitere Progression der PO nicht verhin-

Tab. 36.38 Auftreten von schwerwiegenden PO 6 Monate nach postoperativer Bestrahlung bei bestehenden ipsi- oder kontralateralen PO Grad III und IV

Erstautor	Jahr	Hüften	Dosis[a]	Grad III+IV postoperativ	
				n	%
Coventry	1981	36	20 Gy	3	8
McLennan	1984	48	20 Gy	1	2
Ayers	1986	18	10 Gy	0	0
Anthony	1987	36	10 Gy	0	0
Brunner	1987	27	20 Gy	2	7
Lo	1988	13	7 Gy/1 fx	0	0
Sylvester	1988	26	10 plus 20 Gy	3	12
Hedley	1989	6	6 Gy/1 fx	0	12
Jasty	1990	13	15 Gy/5 fx	0	0
Konski	1990 a	16	10 Gy plus 8 Gy/1 fx	0	0
Kennedy	1991	10	10 Gy	1	10
De Flitch	1993	8	7 Gy/1 fx	2	25
Seegenschmiedt et al.	1993	68	5 × 350 → 1750 cGy	4	6
Seegenschmiedt et al.	1994	21	5 × 350 → 1750 cGy	5	25
Seegenschmiedt et al.	1997	111	5 × 350 → 1750 cGy	6	5
Seegenschmiedt et al.	1997	81	5 × 350 → 1750 cGy	5	7

[a] 5 × 3 Gy wöchentlich, wenn nicht anders angegeben. *fx* Fraktion.

dern. Das Ausmaß von Osteophyten am Femurkopf oder Azetabulum ist neben anderen Faktoren ein wichtiges Kriterium für das Risiko von Ossifikationen. Bei klinisch symptomatischer PO sollten diese zunächst weitgehend entfernt werden, bevor eine Nachbestrahlung durchgeführt wird.

Tipp

Das Intervall zwischen der primären Operation und der Entfernung von PO sollte mindestens ein halbes Jahr betragen.

Dieses gilt auch für Patienten, die aufgrund schwerwiegender neurologischer Erkrankungen Ossifikationen entwickeln und zur Verbesserung der Rehabilitation eine Arthrolyse erhalten.

Die Bestrahlung wird nach vorheriger Simulation über a.p.-p.a.-Felder mit dem Linearbeschleuniger durchgeführt. Eine fraktionierte Bestrahlung mit 5 × 2 Gy wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 10 Gy ergibt ähnlich gute Ergebnisse wie mit 7 Gy in einer Fraktion. Die einmalige Bestrahlung ist wegen der geringeren Belastung des operierten Patienten gegenüber der fraktionierten Bestrahlung vorzuziehen. Eine postoperative Bestrahlung kann bei entsprechendem Risiko auch im Bereich des Knie-, Ellenbogen-, Schulter- oder Kiefergelenks erfolgen, um ektope Ossifikationen zu verhindern. In 2 randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Bestrahlung innerhalb von 4 h vor der Operation PO ebenso zuverlässig verhindern kann wie eine Bestrahlung innerhalb von 3 Tagen nach der Operation.

Cave

Dies gilt jedoch nicht für Hochrisikopatienten mit bereits bestehenden ipsi- oder kontralateralen Ossifikationen, sodass hier eine postoperative Bestrahlung vorzuziehen ist.

Nebenwirkungen der postoperativen Bestrahlung sind bisher nicht bekannt, sodass diese Maßnahme bei allen Risikopatienten zur Prophylaxe periartikulärer Ossifikationen empfohlen werden kann. Ein Intervall von 6 Monaten nach der Bestrahlung ist ausreichend, um den Therapieerfolg zuverlässig beurteilen zu können (Tab. 36.36, Tab. 36.37, Tab. 36.38)

Literatur

Zu Allgemeine Einführung und Evidenzbasierte Anwendung

Broerse JJ, Snijders-Keilholz A, Jansen JTM et al. (1999) Assessment of carcinogenic risk for treatment of Graves' ophthalmopathy in dependence on age and irradiation geometry. Radiother Oncol 53:205–208

Bureau of Radiological Health (1977) A Review of the use of ionizing radiation for the treatment of benign disease, vol 1, pp 1–2. Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare

Hess F (1980) Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen. In: Scherer E (Hrsg) Strahlentherapie – Radiologische Onkologie, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 354–369

ICRP Publication No. 60 (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, vol 21, 1–3, Pergamon Press, Oxford

Jansen JTM, Broerse J, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH (2001) Assessment of Carcinogenic Risk in the Treatment of Benign Disease of Knee and Shoulder Joint. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg) 15. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie, Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Diplodocus, Altenberge, pp 13–15

Kramer S, Herring DF (1976) The patterns of care study: a nationwide evaluation of the practice of radiation therapy in cancer management in radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1:1231–1236

Kramer S (1977) The study of the patterns of care in radiation therapy. Cancer 39:780–787

Leer JWH, van Houtte P, Davelaar J (1998) Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. Radiother Oncol 48:249–257

Makoski HB (1997) Gutartige Erkrankungen (▶ Kapitel 11). In: Sack H, Scherer E (Hrsg) Radiologische Onkologie (3. Aufl). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 293–311

Micke O, Seegenschmiedt MH (2002) The German Working Group guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:496–513

Order EO, Donaldson SS (eds) (1998) Radiation therapy of benign diseases. 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski H et al. (2000) Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:195–202

Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O, German Cooperative Group Radiotherapy for Benign Diseases (2001) Benign diseases: Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint – a multi-center study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:756–765

Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N (2004) Radiation therapy for non-malignant diseases in Germany – Current concepts and future perspectives. Strahlenther Onkol 180:718–730

Trott KR (1994) Therapeutic effects of low radiation doses. Strahlenther Oncol 170:1–12

Zu Strahlenbiologische Voraussetzungen

Behrends U, Peter RU, Hintermeier-Knabe R et al. (1994) Ionising radiation induces human intercellular adhesion molecule 1 in vitro. J Invest Dermatol 103:726–730

Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN et al. (1998 a) Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. Strahlenther Onkol 174:580–588

Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN et al. (1998 b) Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. Int J Radiat Biol 74:367–378

Hildebrandt G, Jahns J, Hindemith M et al. (2000) Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats. Int J Radiat Biol 76:1143–1153

Hildebrandt G, Magiorella, Rödel F, Rödel V, Willis D, Trott KR (2002) Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. Int J Radiat Biol 78:315–325

Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S et al. (2003) Lowdose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. Int J Radiat Biol 79:993–1001

Hosoi Y, Miyachi H, Matsumoto Y et al. (2001) Induction of interleukin -1beta and interleukin-6mRNA by low doses of ionizing radiation in macrophages. Int J Cancer 96:270–276

Hopewell JW, Robbins MEC, Van den Aardweg GJMJ et al. (1993) The modulation of radiation-induced damage to pig skin by essential fatt acids. Brit J Cancer 58:1–7

ICRP Publication 60 (1991) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP 21:1–3. Pergamon Press, Oxford

Kern PM, Keilholz L, Forster C et al. (1999) In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependance. Int J Radiat Biol 75:995–1003

Kern PM, Keilholz L, Forster C et al. (2000) Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. Radiother Oncol 54:273–282

Magiorella L (1985) The effect of low doses of X-rays on cell adhesion molecule expression in stimulated E.A.hy.926 endothelial cells. J Immunol 135:1119–1125

Micke P, Blaukat A, Micke O (2003) Effect of Cobalt-60 irradiation on bradykinin B2 receptor expression on human HF-15 cells. Ex Cli Journal 2:52–57

O'Brien-Ladner A, Nelson ME, Kimler BF, Wesselius L (1993) Release of interleukin 1 by human alveolar makrophages after in vitro irradiation. Radiat Res 136:37–41

Rodemann HP, Bamberg M (1985) Cellular basis of radiationinduced fibrosis. Radiother Oncol 35:83–90

Rödel F, Kamprad F, Sauer R, Hildebrandt G (2002) Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie. Strahlenther Onkol 178:1–9

Rödel F, Kley N, Beuscher HU et al. (2002) Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. Int J Radiat Biol 78:711–719

Rödel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S et al. (2004) The induction of TGF-beta(1)-and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. Strahlenther Onkol 180:194–200

Rubin, P, Soni A, Williams JP (1999) The molecular and cellular basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. Sem Radiat Oncol 9:203–214

Schaue D, Marples B, Trott KR (2002) The effects of low-dose x-irradiation on the oxidative burst in stimulated makrophages. Int J Radiat Biol 78:567–576

Sherman ML, Datta R, Hallahan DE, Weichselbaum RR, Kufe DW (1991) Regulation of tumor necrosis factor gene expression by ionising radiation in human myeloid leikemia cells and peripheral blood monocytes. J Clin Invest 87:1794–1797

Sokoloff N (1898) Röntgenstrahlen gegen Gelenkrheumatismus. Fortschr Röntgenstr 1:209–213

Trott KR (1994) Therapeutic effects of low radiation doses. Strahlenther Oncol 170:1–12

Trott KR, Parker R, Seed MP et al. (1995) The effect of x-rays on experimental arthritis in the rat. Strahlenther Onkol 171:534–538
Trott K-R, Kamprad F (1999) Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. Radiother Oncol 51:197–203
Vieten H (1977) Neurovegetative Wirkungen der Strahlentherapie. Grundlagen und Möglichkeiten der radiologischen Funktionstherapie. Die Reaktion des vegetativen Nervensystems auf ionisierende Strahlen. In: Sturm A, Birkmayer W (Hrsg) Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems. Fischer, Stuttgart New York, S 1531–1547
Von Pannewitz G (1970) Degenerative Erkrankungen. In: Zuppinger A, Ruckensteiner E (Hrsg) Handbuch der medizinischen Radiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 96–98
Von Wangenheim KH, Petersen HP, Schwenke K (1995) A major component of radiation action: interference with intracellular control of differentiation. Int J Radiat Biol 68:369–388

Zu Meningeom

Ciric I, Rosenblatt S (2001) Suprasellar meningiomas. Neurosurg 49:1372–1377
Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A et al. (2001) High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large skull base meningiomas: Long-term results. J Clin Oncol 19:3547–3553
Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH et al. (1990) Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1021–1026
Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson D (1994) Prospective irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967–1990. J Neurosurg 80:195–201
Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ et al. (1993) A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: A Southwest Oncology Group Study. J Neurooncol 15:75–77
Grunberg S, Weiss M, Spitz I et al. (1991) Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. J Neurosurg 74:861–886
Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G et al. (1999) Stereotactic irradiation of skull base meningiomas with high energy protons. Acta Neurochir (Wien) 141:933–940
Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD (1999) Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: Physician and patient perspectives. J Neurosurg 91:44–50
Kyritsis AP (1996) Chemotherapy for meningiomas. J Neurooncol 29:269–272
Mathiesen T, Lindquist C, Kihlstrom L (1996) Recurrence of cranial base meningiomas. Neurosurg 39:2–7
Milosevic M, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ (1996) Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34:817–822
Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC (1998) Stereotactic radiosurgery for tentorial meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 140:315–320
Nutting C, Brada M, Brazil L et al. (1999) Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. J Neurosurg 90:823–827
Simpson D (1957) The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20:22–39
Stewart DJ, Dahrouge S, Wee M, Aitken S, Hugenholtz H (1995) Intraarterial cisplatin plus intravenous doxorubicin for inoperable recurrent meningiomas. J Neurooncol 24:189–194
Taylor B, Marcus R, Friedman W, Ballinger W, Million R (1988) The meningioma controvery: postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:299–304
Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP (2001) Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:99–105
Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D et al. (2000) Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1363–1370

Zu Hypophysenadenom

Becker G et al. (2002) Radiation Therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. Strahlenth Onkol 4:173–86
Engenhart-Cabilic R et al. (Hrsg) (1998) Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysenadenomen AG Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, der AG Radioonkologie (ARO) und der AG Neuroonkologie (NOA) der Deutschen Krebsgesellschaft
Grabenbauer GG et al. (1996) Hormoninaktive Hypophysenadenome: Resultate und Spätfolgen nach Operation und Radiotherapie. Strahlenther Onkol 172:193–197
Grigsby PW et al. (1988) Results of surgery and irradiation and or irradiation alone for pituitary adenomas. J Neurooncol 6:129–134
Gingsby PW, Smpson JR, Emami BN et al. (1989) Prognostic factors and results of surgery and postoperative radiotherapy in the management of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16:1411–1417
Isobe K et al. (2000) Postoperative radiation therapy for pituitary adenoma. J Neurooncol 48:135–140
Levy RP et al. (1996) Stereotactic helium-ion irradiation for Cushing's disease, prolactinoma, and non-secreting adenoma – 36 years experience at Lawrence Berkeley Laboratory. Radiosurgery 1:66–74
Milker-Zabel S et al. (2001) Fractionated stereotacally guided radiosurgery and radiotherapy for pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1279–1286
McCord MW et al. (1997) Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:437–444
Quabbe HJ, Fahlbusch R, Von zur Mühlen A, Müller OA, Schulte HM, Von Werder K, Willig R (1997) Rationelle Therapie in der Endokrinologie. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. In: Ziegler R, Landgraf R, Müller OA, Von zur Mühlen A (Redaktion) Hypothalamus und Hypophyse. Thieme, Stuttgart, S 1–33
Shaw E et al. (1995) Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery quality assurance Guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:301–307
Zierhut D et al. (1995) External radiotherapy of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:307–314

Zu Kraniopharyngeom

Becker G, Kortmann RD, Skaley M et al. (1999) The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma – indications, results, side effects. Front Radiat Ther Oncol 33:100–113
Bloom HJ, Glees J, Bell J (1990) The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: A study of 610 cases, 1950–1981. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:723–745
DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD et al. (1996) Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. Arch Dis Child 75:108–114
Habrand JL, Ganry O, Couanet D et al. (1999) The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:255–263

Hoffmann HJ, DeSilva M, Humphreys RP et al. (1992) Aggressive surgical management of cranio-pharyngiomas in children. J Neurosurg 76:47–52
Rajan B, Ashley S, Gorman C et al. (1993) Craniopharyngioma – long-term results following limited surgery and radiotherapy. Radiother Oncol 26:1–10
Sanford RA, Muhlbauer MS (1991) Craniopharyngioma in children. Neurol Clin 9:453–465
Sanford RA (1994) Craniopharyngioma: Results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. Pediatr Neurosurg 21 (Suppl 1):39–43
Sung DI, Chang CH, Harisiadis L et al. (1981) Treatment results of craniopharyngiomas. Cancer 47:847–852
Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK et al. (2002) Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:1114–1120
Tomita T, McLone D (1993) Radical resection of childhood craniopharyngiomas. Pediatr Neurosurg 19:6–14

Zu Akustikusneurinom

Andrews DW, Suarez O, Goldmann HW et al. (2001) Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1265–1278
Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford L (1996) Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. Radiother Oncol 41:215–219
Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD (2001) Results of acoustic neuroma radiosurgery: An analysis of 5 years' experience using current methods. J Neurosurg 94:1–6
Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Bova FJ, Kubilis PS (2001) Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 95:440–449
Fuss M, Debus J, Lohr F et al. (2000) Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1381–1387
Iwai Y, Yamanaka K, Shiotani M, Uyama T (2003) Radiosurgery for acoustic neuromas: results of low-dose treatment. Neurosurgery 53:282–287
Karpinos M, Teh BS, Zeck O et al. (2002) Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:1410–1421
Linskey ME, Martinez AJ, Kondziolka D et al. (1993) The radiobiology of human acoustic schwannoma xenografts after stereotactic radiosurgery evaluated in the subrenal capsule of athymic mice. J Neurosurg 78:645–653
Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ (2003) Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:1390–1396
Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC et al. (1999) Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. Neurosurgery 45:753–762
Perks JR, St George EJ, El Hamri K et al. (2003) Stereotactic radiosurgery XVI: Isodosimetric comparison of photon stereotactic radiosurgery techniques (gamma knife vs. micromultileaf collimator linear accelerator) for acoustic neuroma – and potential clinical importance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:1450–1459
Petit JH, Hudes RS, Chen TT et al. (2001) Reduced-dose radiosurgery for vestibular schwannomas. Neurosurgery 49:1299–1306
Regis J, Pellet W, Delsanti C et al. (2002) Functional outcome after gamma knife surgery or micro-surgery for vestibular schwannomas. J Neurosurg 97:1091–1100
Rowe JG, Radatz MW, Walton L et al. (2003) Gamma knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic tumors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:1536–1542
Sakamoto T, Shirato H, Takeichi N et al. (2001) Annual rate of hearing loss falls after fractionated stereotactic irradiation for vestibular schwannoma. Radiother Oncol 60:45–48
Samii M, Matthies C (1997 a) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. Neurosurg 40:11–21
Samii M, Matthies C (1997 b) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. Neurosurg 40:248–260
Samii M, Matthies C (1997 c) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve preservation and restitution of function. Neurosurg 40:684–694
Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T et al. (2003) Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption. J Neurosurg 99:685–692
Seo Y, Fukuoka S, Nakagawara J et al. (1996) Effect of gamma knife radiosurgery on acoustic neurinomas. Stereotact Funct Neurosurg 66 (Suppl 1):93–102
Shirato H, Sakamoto T, Takeichi N et al. (2000) Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): a comparison between cystic-type and solid-type VS. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1395–1401
Tos M, Thomsen J (1992) Proposal of classification of tumor size in acoustic neuroma surgery. In: Tos M, Thomsen J (eds) Proceedings of the first international conference on acoustic neuroma. Kugler, Amsterdam
Williams JA (2002) Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:500–504
Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E et al. (2003) Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and microsurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. Neurol Res 25:682–690

Zu Arteriovenöse Malformationen

Chang JH, Chang JW, Park YG, Chung S (2000) Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 93 (Suppl 3):96–101
Colombo F, Pozza F, Chierego G et al. (1994) Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. Neurosurgery 34:14–21
Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Amat D et al. (1996) Complications after multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations. Acta Neurochir (Wien) 138:119–131
Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Morel C et al. (1998) Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. Surg Neurol 50:245–255
Dion JE, Mathis JM (1994) Cranial arteriovenous malformations: The role of embolization and stereotactic surgery. Neurosurg Clin North Am 5:459–474
Engenhart R, Wowra B, Debus J et al. (1994) The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial AVMs. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:521–529
Fajardo LF (1992) Morphology of radiation effects on normal tissue. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principles and practice of radiation oncology 2nd ed. Lippincott, Philadelphia New York London Hagerstown, pp114–123

Fleetwood IG, Marcellus ML, Levy RP et al. (2003) Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. J Neurosurg 98:747–750
Flickinger JC, Schell MC, Larson DA (1990) Estimation of complications for linear accelerator radio-surgery with the integrated logistic formula. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:143–148
Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D et al. (1996) LD A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. Int J Radial Oncol Biol Phys 36:873–879
Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH et al. (1998) Analysis of neurological sequelae from radio-surgery of AVMs: how location affects outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:273–278
Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al. (1999) A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:67–74
Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH et al. (2002) An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. Radiother Oncol 63:347–354
Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S et al. (2003) Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. Neurosurgery 52:296–308
Graf CJ, Perret GE, Torner JC (1983) Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. J Neurosurg 58:331–337
Han PP, Ponce FA, Spetzler RF (2003) Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V AVMs: natural history and treatment paradigm. J Neurosurg 98:3–7
Kocher M, Voges J, Mueller R-P et al. (1998) Linac radiosurgery for patients with a limited number of brain metastases. J Radiosurg 1:9–15
Laing RW, Childs J, Brada M (1992) Failure of conventionally fractionated radiotherapy to decrease the risk of hemorrhage in inoperable AVMs. Neurosurgery 30:872–875
Lindquist C, Steiner L, Blomgren H et al. (1986) Stereotactic radiation therapy of intracranial arteriovenous malformations. Acta Radiol 368 (Suppl):610–613
Miyawaki L, Dowd C, Wara W et al. (1999) Five year results of linac radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large avms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:1089–1106
Nakata H, Yoshimine T, Murasawa A et al. (1995) Early bloodbrain barrier dis-ruption after high-dose single-fraction irradiation in rats. Acta Neurochir (Wien) 136:82–86
Pollock BE, Kline RW, Stafford SL (2000) The rationale and technique of staged-volume arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:817–824
Poulsen MG (1987) Arteriovenous malformation – a summary of 6 cases treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1553–1557
Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos et al. (2000) Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:1135–1142
Shin M, Kawamoto S, Kurita H et al. (2002) Retrospective analysis of a 10-year experience of stereo-tactic radiosurgery for AVMs in children and adolescents. J Neurosurg 97:779–784
Spetzler RF, Martin NA (1986) A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65:476–483
Stapf C, Mast H, Sciacca RR et al. (2003) The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. Stroke 34:29–33
Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG et al. (2002) Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. Stroke 33:1220–1224
Steiner L, Lindquist C, Adler JR et al. (1992) Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 77:1–8
van der Kogel AJ (1991) Central nervous system radiation injury in small animal models. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds) Radiation injury to the nervous system. Raven press, New York, pp 91–112
Voges J, Treuer H, Sturm V et al. (1996) Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:1055–1063
Voges J, Treuer H, Lehrke R et al. (1997) Risk analysis of LINAC radiosurgery in patients with arteriovenous malformation (AVM). Acta Neurochir (Wien) 68 (Suppl):118–123
Wilms M, Kocher M, Makoski H-B et al. (2003) Langzeitergebnisse der semistereotaktischen konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung arterio-venöser Malformationen des Gehirns. Strahlenther Onkol 179 (Suppl):69
Wolbers JG, Mol HC, Kralendonk JH et al. (1999) Stereotactic radiosurgery with adjusted linear accelerator for cerebral arteriovenous malformations: preliminary results in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd 143:1215–1221

Zu Chordome

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M et al. (1989) Fractionated proton radiation therapy for chordomas and low grade chondrosarcomas of the base of skull. J Neurosurg 70:13–17
Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P et al. (1994) Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–1992. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:647–655
Catton C, O'Sullivan B, Bell R et al. (1996) Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. Radiother Oncol 41:67–72
Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. (2000) Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:591–596
Fuller DB, Bloom JG (1988) Radiotherapy for chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:331–339
Hug EB, Loredo LN, Slater JD et al. (1999) Proton radiation therapy for chordomas and chondro-sarcomas of the skull base. J Neurosurg 91:432–439
Munzenrider JE, Liebsch NJ (1999) Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 175 (Suppl II):57–63
Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD et al. (1998) Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:387–392
Noel G, Habrand JL, Jauffret E et al. (2003) Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. Strahlenther Onkol 179:241–248
O'Connell JX, Laurette GR, Liebsch NJ et al. (1994) Base of skull chordoma. Cancer 74:2261–2267
Rich TA, Schiller A, Suit HD et al. (1985) Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. Cancer 56:182–187
Romero J, Cardenes H, la Torre A et al. (1993) Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. Radiother Oncol 29:27–32
Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C et al. (2003) Carbon ion radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base. Strahlenther Onkol 179:598–605
Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F et al. (2000) Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. Neurol Sci 21:203–207

Zu Glomustumor bzw. Chemodektom

Cole JM, Beiler D (1994) Long-term results of treatment of glomus jugulare and glomus vagale tumors with radiotherapy. Laryngoscope 104:1461 ff

Cummings BJ, Beale FA, Garrett PG et al. (1984) The treatment of glomus tumors in the temporal bone by megavoltage radiation. Cancer 53:2635 ff

Eustacchio S, Trummer M, Unger F, et al. (2002) The role of gamma knife radiosurgery in the management of glomus jugulare tumors. Acta Neurochir (Suppl) 84:91 ff

Fisch U, Mattox P (1988) Microsurgery of the skull base. Thieme, New York

Foote RL, Pollock BE, Gorman DA et al. (2002) Glomus jugulare tumor: tumor control and complication after stereotactic radiosurgery. Head Neck 24:332 ff

Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. (2001) Definitive radiotherapy in the management of chemodectomas arising in the temporal bone, carotid body and glomus vagale. Head Neck 23:363 ff

Jackson AW, Koshiba R (1974) Treatment of glomus jugulare tumors by radiotherapy. Proc R Soc Med 67:267 ff

Kim JA, Elkon D, Lim ML, Constable WC (1980) Optimum dose of radiotherapy for chemodectomas in the middle ear. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:815 ff

Lalwani AK, Jackler RK, Gutin PH (1993) Lethal fibrosarcoma complicating radiation therapy for bening glomus jugulare tumor. Am J Otol 14:398 ff

Lim M, Gibbs IC, Adler JR et al. (2003) The efficacy of linear accelerator stereotactic radiosurgery in treating glomus jugulare tumors. Technol Cancer Res Treat 2:261 ff

Liscak R, Vladyka V, Wowra B et al. (1999) Gamma knife radiosurgery of the glomus jugulare tumor – early multicentre experience. Acta Neurochir 141:1141 ff

Maarouf M, Voges J, Landwehr P et al. (2003) Stereotactic linear accelerator based radiosurgery for the treatment of patients with glomus jugulare tumors. Cancer 97:1093 ff

Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA, Stringer SP (1994) Chemodectomas (glomus body tumors). In: Million RR, Cassisi NJ (eds) Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2nd edn. Philadelphia, pp 765–783

Pohl F, Thile W, Koelbl O, Flentje M (2003) Retrospective Analyse von 12 Patienten mit Glomus jugulare Tumoren nach Radiotherapie. Strahlenther Onkol 179:3 ff

Powell S Peters N, Hartmer C (1992) Chemodectoma of the head and neck: Results of treatment in 84 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:919 ff

Sharma PD, Johnson AP, Whitton AC (1984) Radiotherapy for jugulotympanic paragangliomas (glomus jugulare tumors). J Laryngol Otol 98:621 ff

Springate SC, Weichselbaum RR (1990) Radiation or surgery for chemodectomas of the temporal bone: A review of local control and complications. Head Neck 12:303 ff

Wang ML, Hussey DH, Doorbos JF et al. (1988) Chemodectoma of temporal bone: a comparison of surgical and radiotherapeutic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:643 ff

Zabel A, Milker-Zabel S, Schulz-Erner D et al. (2003) Fraktionierte stereotaktische Konformationsbestrahlung von Glomus jugulare Tumoren. Strahlenther Onkol 179:67 ff

Zu Juveniles Nasen-Rachen-Fibrom

Antonelli AR, Cappiello J, Donajo CA et al. (1997) Diagnosis, staging and treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Laryngoscope 97:1319–1325

Chandler JR, Goulding R, Moskowitz L et al. (1984) Nasopharyngeal angiofibromas: Staging and management. Ann Otol Rhinol Laryngol 93:322–329

Cummings BJ, Blend R, Keane T (1984) Primary radiation therapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Laryngoscope 94:1599–1605

Economou TS, Abemayor E, Ward PH (1988) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: an update of the UCLA experience, 1960–1985. Laryngoscope 98:170–175

Fields JN, Halverson KJ, Devineni VR et al. (1990) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: efficacy of radiation therapy. Radiology 176:263–265

Jereb J, Anggard A, Baryd I (1979) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A clinical study of 69 cases. Acta Radiol Ther Phys Biol 9:302–310

Kuppersmith RB, Teh BS, Donovan DT et al. (2000) The use of intensity modulated radiotherapy for the treatment of extensive and recurrent juvenile angiofibroma. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 52:261–268

Lee JT, Chen P, Safa A et al. (2002) The role of radiation in the treatment of advanced juvenile angio-fibroma. Laryngoscope 112 (7 Pt 1):1213–1220

Makek MS, Andrews JC, Fisch U (1989) Malignant transformation of a nasopharyngeal angiofibroma. Laryngoscope 99:1088–1092

McGahan RA, Durrance FY, Parke RB Jr et al. (1989) The treatment of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:1067–1072

Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA, Stringer SP (1994) Juvenile Angiofibroma. In: Million RR, Cassisi NJ (eds) Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2nd edn. Philadelphia, pp 627–641

Reddy KA, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. (2001) Long-term results of radiation therapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Am J Otolaryngol 22:172–175

Robinson ACR, Khouri GG, Ash DV et al. (1989) Evaluation of response following irradiation of juvenile angiofibromas. Br J Radiol 62:245–247

Sinha PP, Aziz HI (1978) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A report of seven cases. Radiology 127(2):501–503

Spector JG (1998) Management of juvenile angiofibromata. Laryngoscope 98:1016–1026

Waldman SR, Levine HL, Astor F et al. (1981) Surgical experience with nasopharyngeal angiofibroma. Arch Otolaryngol 107:677–682

Zu Pterygium

Alaniz-Camino F (1982) The use of postoperative beta radiation in the treatment of pterygia. Ophthalmic Surg 3:1022–1025

Amano S, Motoyama Y, Oshika T, Eguchi S, Eguchi K (2000) Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. Br J Ophthalmol 84:618–621

Beyer DC (1991) Pterygia: single-fraction post-operative beta irradiation. Radiology 178:569–571

Chen PO, Ariyasu RG, Kaza V, Labreé L, McDonnell PJ (1995) A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. Am J Ophthal 12:151–160

De Keizer RJW (1982) Pterygium excision with or without post-operative irradiation. Documenta Ophthalmologica 52:309–315

De Keizer RJ (1997) Pterygium excision with free conjunctival autograft (FCG) versus post-operative strontium 90 (90Sr) beta-irradiation. A prospective study. Int Ophthalmol 21:335–341

Fukushima S, Onoue T, Onoue T, Ozeki S (1999) Post-operative irradiation of pterygium with 90Sr eye applicator. Int J Radiation Oncol Biol Phys 43:597–600

Jürgenliemk-Schulz IM, Hartman LJC, Roesink JM et al. (2004) Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose beta-irradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59: 1138–1147
MacKenzie FS, Hirst LW, Kynaston B, Bain C (1991) Recurrence rate and complications after beta irradiation for ptergyia. Ophthalmology 98:1776–1780
Mahar PS, Nwokora GE (1993) Role of mitomycin C in pterygium surgery. Br J Ophthalmol 77:433–435
Monteiro-Grillo I, Gaspar L, Monteiro-Grillo M, Pires F, Ribeiro da Silva JM (2000) Post-operative irradiation of primary or recurrent pterygium: results and sequalae. Int J Radiation Oncol Biol Phys 48:865–869
Nishimura Y, Nakai A, Yoshimasu T et al. (2000) Long-term results of fractionated strontium-90 therapy for pterygia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:137–141
Rubinfield RS, Pfister RR, Stein RM et al. (1992) Serious complication of topical mitomycin C after pterygium surgery. Ophthalmology 99:1647–1654
Paijc B, Pugnale-Verilotte N, Greiner RH, Paijc D, Eggspuhler A (2002) Results of strontium-yttrium-90 for pterygia. J Fr Ophthalmol 25:473–479
Pajic B, Pallas A, Aebersold D, Gruber G, Greiner RH (2004) Prospective study on exclusive, nonsurgical strontium-/yttrium-90 irradiation of pterygia. Strahlenther Onkol 180:510–516
Parayani SB, Scott WP, Wells JW Jr et al. (1994) Management of pterygium with surgery and radiation therapy. The North Florida Pterygium Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:101–103
Schultze J, Hinrichs M, Kimmig B (1996) The results of strontium-90 contact therapy to prevent the recurrence of pterygium. Germ J Ophthalmol 5:207–210
Smith RA, Dzugan SA, Kosko P (2001) Postoperative beta irradiation for control pterygium. J Miss State Med Assoc 42:167–169
Wesberry JM, Wesberry JM Sr (1993) Optimal use of beta irradiation in the treatment of pterygia. South Med J 86:633–637
Wilder RB, Buatti JM, Kittelson JM et al. (1992) Pterygium treated with excision and post-operative beta-irradiation. Int J Radiation Oncol Biol Phys 23:533–537
Willner J, Flentje M, Lieb W et al. (2001) Soft X-ray therapy of recurrent pterygium-an alternative to Sr-90 eye applicators. Strahlenther Oncol 177:404–409

Zu Hämangiom der Aderhaut

Augsburger JJ, Freire J, Brady LW (1997) Radiation therapy for choroidal and retinal hemangiomas. In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds) Radiotherapy of ocular disease. Front Radiat Ther Oncol 30:pp 265–280
Frau E, Rumen F, Noel G et al. (2004) Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. Arch Ophthalmol 122:1471–1475
Hannouche D, Frau E, Desjardins L et al. (1997) Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serous retinal detachment. Opthalmology 104:1780–1784
Kivela T, Tenhunen M, Joensuu T et al. (2003) Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas. Opthalmology 110:1977–1982
Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A et al. (1998) Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. Ophthalmology 105(8):1386–1392
Madreperla SA, Hungerford JL, Plowman PN et al. (1997) Choroidal hemangiomas – visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. Ophthalmology 104:1773–1779
Madreperla SA (2001) Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin. Arch Ophthalmology 119:1606–1610
Mashayekhi A, Shields CL (2003) Circumscribed choroidal hemangioma. Curr Opin Ophthalmol 14:142–149
Plowman PN, Hungerford JL (1997) Radiotherapy for ocular angiomas. Br J Ophthalmol 81:258–259
Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA (1982) Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas. Opthalmology 89:1374–1380
Schilling H, Sauerwein W, Lommatzsch A et al. (1997) Long-term results after low dose ocular irradiation for choroidal hemangiomas. Br J Ophthalmol 81:267–273
Shields CL, Shields JA, Barrett J et al. (1995) Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. Arch Ophthalmol 113:615–623
Shields CL, Honavar SC, Shields JA et al. (2001) Circumscribed choroidal hemangioma. Clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. Ophthalmology 108:2237–2248
Shields JA, Shields CL, Materin MA et al. (2004) Changing concepts in management of circumscribed choroidal hemangioma. The 2003 J Howard Stokes Lecture (Part 1). Ophtalmic Surg Lasers 35:383–393
Witschel H, Font RL (1976) Hemangioma of the choroid: A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. Surv Ophthalmol 20:415–431
Zografos L, Gailloud C, Bercher L (1989) Irradiation treatment of choroidal hemangiomas. Fr Ophthalmol 12:797–807
Zografos L, Bercher L, Chamot L et al. (1996) Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas. Am J Opthalmol 121:190–199
Zografos L, Egger E, Bercher L et al. (1998) Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. Am J Ophthalmol 126:261–268

Zu Altersbedingte Makuladegeneration

Bergink GJ, Deutman AF, Van den Broek JFCM et al. (1994) Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 232:591–598
Bergink GJ, Hoyng CB, Van der Maazen RWM et al. (1998) A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in ages-related macular degeneration: Radiation versus observation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 236:321–325
Berta A, Vezendi L, Vamosi P (1995) Irradiation of macular subretinal neovascularisation using ruthenium applicators. Szemeset (Hung J Ophthalmol) 13:67–75
Chakravarty M, Gardiner TA, Archer DB et al. (1993) Treatment of age-related subfoveal choroidal neovascular membranes by teletherapy: A pilot study. Br J Ophthalmol 77:265–273
Char DH, Irvine AI, Posner MD et al. (1999) Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 127:574–578
Fine SL, Maguire MG (2001) It is not time to abandon radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 119:275–276
Finger PT, Berson A, Ng T, Szchecter A (1999) Ophthalmic plaque radiation therapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularisation. Am J Ophthalmol 127:170–177
Finger PT, Berson A, Sherr DA, Riley R, Balkin RA, Bosworth JL (1996) Radiation therapy for subretinal neovascularisation. Ophthalmology 103:878–889

Finger PT, Immonen I, Freire J, Brown G (2001) Brachytherapy for macular degeneration associated with subretinal neovascularisation. In: Alberti WE, Richard G, Sagerman RH (eds) Age-related macular degeneration. Current treatment concepts. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 167–173

Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G et al. (1996) Teletherapy for subfoveal choroidal neovascular-isation of age related macular degeneration: Results of follow up in a non-randomised study. Br J Ophthalmol 80:1046–1050

Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzie G et al. (2002) Visual outcomes in the subfoveal radiotherapy study. Arch Ophthalmol 120:1029–1039

Hoeller U, Fuisting B, Schwartz R, Roeper B, Richard G, Alberti W (2005) Results of radiotherapy of subfoveal neovascularization with 16 and 20 Gy. Eye 19(11):1151–1156

Hollick EJ, Goble RR, Knowles PJ et al. (1996) Radiotherapy treatment of age-related subfoveal neovascular membranes in patients with good vision. Eye 10:609–616

International ARM Epidemiological Study Group (1995) An international classification system for ARM. Surv Ophthalmol 39:367–374

Jaacola A, Heikkonen J, Tomilla et al. (1998 a) Strontium plaque irradiation of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 236:24–30

Jaakola A, Heikkonen J, Tarkkanen A, Immonen I (1998 b) Visual function after Strontium-90 plaque irradiation in patients with age-related subfoveal choroidal neovascularisation. Acta Ophthalmol Scand 76:1–5

Kobayashi H, Kobayashi K (2000) Age-related macular degeneration: long-term results of radiotherapy for subfoveal neovascular membranes. Am J Ophtalmol 130:617–635

Marcus DM, Sheils WC, Johnson MH et al. (2001) External beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation complicating age-related macular degeneration: one-year-results of a prospective, double-masked, randomised clinical trial. Arch Ophthalmol 119:171–180

Mauget-Faysse M, Chiquet C, Milea D et al. (1999) Long term results of radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularistion in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 83:923–928

Miller JW, Walsh AW, Kramer M et al. (1995) Photodynamic therapy of experimental choroidal neo-vascularisation using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. Arch Ophthalmol 113:810–818

Munzenrider JE, Castro JR (1993) Particle treatment of the eye. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 45–55

Pauleikhoff D, Holz FG (1996) Die altersabhängige Makuladegeneration. Ophthalmologe 93:299–315

Pöstgens H, Bodanowitz S, Kroll P (1997) Low dose radiation therapy for age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 235:656–661

Prettenhofer M, Haas A, Mayer R, Oechs A et al. (1998) The photon therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-dependant macular degeneration – the result of a prospective study in 40 patients. Strahlenther Onkol 174:613–617

RAD (The Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration Study) (1999) A prospectiv, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related degeneration. Ophthalmol 106:2239–2247

Sasai K, Murara R, Mandai M et al. (1997) Radiation therapy for ocular choroidal neovascularization (phase I/II study): Preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:173–178

Spaide RF, Guyer DR, McCormick B et al. (1998) External beam radiation therapy for choroidal neo-vascularisation. Ophthalmology 105:24–30

Staar S, Krott R, Mueller R-P et al. (1999) External beam radiotherapy for subretinal neovascularisation in age-related macular degeneration. Is this treatment efficient? Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:467–473

Stalmans P, Leys A, Van Limbergen E (1997) External beam radiotherapy (20 Gy, 2 fractions) fails to control the growth of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: A review of 111 cases. Retina 17:481–492

Thölen A, Meister A, Bernasconi PP et al. (1998) Radiotherapie von subretinalen Neovaskularisations-membranen bei altersabhängiger Makuladegeneration. Ophthalmologe 95:691–698

Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group (1999) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of two randomised clinical trials-TAP report. I Arch Ophthalmol 117:1329–1345

Valmaggia C, Ries G, Ballinari P (2002) Radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: A randomized clinical trial. Am J Ophthalmology 133:521–529

Yonemoto LT, Slater JD, Blacharski PB et al. (2000) Dose response in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Results of a phase I/II dose escalation study using proton radiotherapy. J Radiosurg 3:47–54

Zu Endokrine Orbitopathie

Bahn RS, Dutton CM, Naff N et al. (1998) Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 83:998–1002

Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L et al. (1983) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. J Clin Endocrinol Metab 56:1139–1144

Broerse JJ, Snijders-Keilholz A, Jansen JTM et al. (1999) Assessment of carcinogenic risk for treatment of Graves' ophthalmopathy in dependence on age and irradiation geometry. Radiother Oncol 53:205–208

Burch HB, Wartofsky L (1993) Graves' ophthalmopathy. Current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev 146:747 ff

Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP et al. (1973) Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmo-pathy. J Clin Endocrinol Metab 37:276–285

Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP (1993) Graves' Disease. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 191–197

Donaldson SS, McDougall IR (2002) Graves' Disease. Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 145–152

Esser J, Sauerwein W, Olbricht T et al. (1995) Corticoid- und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie. Nuklearmediziner 18:163–177

Friedrich A, Kamprad F, Goldmann A et al. (1997) Clinical importance of radiotherapy in the treatment of Graves' Disease. In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds) Radiotherapy of ocular disease. Front Radiat Ther Oncol (Basel) 30:206–217

Gerling J, Kommerell G, Henne K et al. (2003) Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double blind comparison between 2.4 and 16 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:182–189

Heyd R, Seegenschmiedt MH, Strassmann G et al. (2003) Radiotherapy of Graves' Orbitopathy: results of a national survey. Strahlenther Onkol 179:372–376

Hurbli T, Char DH, Harris J et al. (1985) Radiation therapy for thyroid eye diseases. Am J Ophthalmol 99:633–637

Jansen JTM, Broerse J, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH (2001) Assessment of carcinogenic risk in the treatment of benign disease of knee and shoulder joint. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg) 15. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie, Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Diplodocus-Verlag, Altenberge, pp 13–15

Jansen JT, Broerse JJ, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt HM (2005) Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. Radiother Oncol 76(3):270–277

Kahaly G, Förster G, Pitz S, Rösler HP, Mann W (1997) Aktuelle interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie. Dtsch med Wschr 122:27–32

Kinyoun JL, Orcutt JC (1987) Radiation retinopathy. J Am Med Ass 258:610–611

Lloyd WC, Leone CR (1992) Supervoltage orbital radiotherapy in 36 cases of Graves' disease. Am J Ophthalmol 113:374–380

Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M et al. (1987) Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systematic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. Clin Endocrinol 27:33–42

Miller ML, Goldberg SH, Bullock JD (1991) Radiation retinopathy after radiotherapy for thyroid-related ophthalmopathy. Am J Ophthalmol 112:600–601

Mourits M, Koornneef L, Wiersinga WM et al. (1990) Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial plus lateral and by coronal approach. Ophthalmology 97:636–641

Nygaard B, Specht L (1998) Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy. Lancet 351:725–726

Marten et al. (1999) RTO 53 (Suppl 1) Abstr. 17

Olivotto IA, Ludgate CM, Allen LH et al. (1985) Supervoltage radiotherapy for Graveś ophthalmopathy: CCABC technique and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:2085–2090

Order SE, Donaldson SS (1990) Radiation therapy of benign diseases. A clinical guide. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Palmer D, Greenberg P, Cornell P, Parker RG (1987) Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy. A retrospective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1815–1820

Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP (1990) Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:259–264

Prummel MF, Mourits MP, Blank L et al. (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy. In: Graves' ophthalmopathy. Lancet 342:949–954

Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM et al. (2003) Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: first European Group on Graves' orbitopathy experience. Eur J Endocrinol 148:491–495

Sandler HM, Rubenstein JH, Fowble BL et al. (1989) Results of radiotherapy for thyroid ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:823–827

Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Gusek-Schneider G et al. (1998) Endokrine Orbitopathie: Vergleich der Langzeitergebnisse und Klassifikationen nach Radiotherapie. Strahlenther Onkol 174:449–456

Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM et al. (1996) Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves ophthalmopathy. Radiother Oncol 38:69–71

Staar S, Müller RP, Hammer M, Nolte M (1997) Results and prognostic factors in retrobulbar radiotherapy combined with systemic corticosteroids for endocrine orbitopathy (Graves' Disease). In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds) Radiotherapy of ocular disease. Front Radiat Ther Oncol (Basel) 30:206–217

Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A et al. (1994) Second cancer risk following Hodgkin's Disease: a 20-year follow-up. J Clin Oncol 12:312–325

Van Ouwerkerk BM, Wijngaarde R, Hennemann G et al. (1985) Radiotherapy of severe ophthalmic Graves' disease. J Endocrinol Invest 8:241–247

Werner SC (1977) Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: Recommendations of the Ad Hoc Committee of The American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab 44:203–204

Wilson WB, Prochoda M (1995) Radiotherapy for thyroid orbitopathy. Effects on extraocular muscle balance. Arch Ophthalmol 113:1420–1425

Zu Reaktive lymphoide Hyperplasie bzw. Pseudotumor orbitae

Ampil FL, Bahrassa FS (1985) Primary orbital lymphoma pseudotumor, case reports and review of radiotherapy literature. J Surg Oncol 30:91–95

Austin-Seymour MM, Donaldson SS, Egbert PR, McDougall IR, Kriss JP (1985) Radiotherapy of lymphoid diseases of the orbit. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:371–379

Barthold HJ, Harvey A, Markoe AM et al. (1986) Treatment of orbital pseudotumors and lymphoma. Am J Clin Oncol 9:527–532

Bogart JA, Sagerman RH, Chung CT (2002) Management of orbital lymphoma. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 153–162

Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP (1993) Graves' Disease. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 191–197

Donaldson SS, McDougall IR (2002) Graves' Disease. Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 145–152

Fritzpatrick PI, Macko SL (1984) Lymphoreticular tumors of orbit. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:333–340

Flanders AE, Mafee MF, Rao VM, Choi KH (1989) CT characteristics of orbital pseudotumors and other inflammatory orbital processes. J Comput Assist Tomgr 13:40–47

Fujii H, Fujisada H, Kondo T, Takahashi T, Okada S (1985) Orbital pseudotumor: histopathological classification and treatment. Ophthalmol 190:230–242

Hogan M (1964) Discussion of orbital tumors. In: Boniuk M (ed) Ocular and adnexal tumors: new and controversial aspect. Mosby, St Louis, pp 447–458

Henderson JW (ed) (1980) Orbital tumors, 2nd ed: Lymphocytic inflammatory pseudotumor. Brian C.Decker, New York 1973:512–526

Isaacson PG, Norton AJ (eds) (1994) Extranodal lymphomas: Chapter 7: Lymphomas of the ocular adnexa and eye. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 117–129

Jacobiec FM, Jones JS (1979) Orbital inflammations. In: Duane (ed) Clinical ophthalmology XII. Mosby, Philadelphia

Jacobiec FA, McClean I, Font FL (1979) Clinicopathologic characteristics of orbital lymphoid hyperplasia. Ophtalmology 86:948–952
Keleti D, Flickinger JC, Hobson SR, Mittal BB (1992) Radiotherapy of lymphoproliferative diseases of the orbit: surveillance of 65 cases. Am J Clin Oncol 15:422–427
Kennerdell JS, Johnson BL, Deutsch M (1979) Radiation treatment of orbital lymphoid hyperplasia. Ophthalmology 86:942–947
Knowles DM, Jacobiec FA (1989) Orbital lymphoid neoplasms: A clinical pathologic study of 60 patients. Cancer 46:576–589
Lambo MJ, Brady LW, Shields CL (1993) Lymphoid tumors of the orbit. In: Alberti WE, Sagerman RH (eds) Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 205–216
Lanciano R, Fowble B, Sergott R et al. (1989) The results of radiotherapy for orbital pseudotumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:407–411
Leone C, Lloyd T (1985) Treatment protocol for orbital inflammatory disease. Ophthalmology 92:1325–1331
Mittal BB, Deutsch M, Kennerdell J, Johnson B (1986) Paraocular lymphoid tumors. Radiology 159:793–796
Notter M, Kern T, Forrer A, Meister F, Schwegler N (1997) Radiotherapy of pseudotumor orbitae. Front Radiat Ther Oncol 30:180–191
Notter M (2000) Strahlentherapie bei pseudotumor orbitae. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (eds) Radiotherapie gutartiger Erkrankungen, Symposium 5.–6. März 2000. Diplodocus, Altenberge, S 123–136
Orcutt JC, Garner A, Henk JM, Wright JE (1983) Treatment of idiopathic inflammatory orbital pseudotumot by radiotherapy. Br J Ophthalmol 67:570–574
Rao DV, Cosby K, Smith M, Griffith R (1982) Lymphomas and pseudolymphomas of the orbit (abstr.). Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 (Suppl):114
Sergott RC; Gaser JS; Charyulu K (1981) Radiotherapy of idiopathic inflammatory pseudotumor: Indications and results. Arch Ophthalmol 99:853–856
Sigelman J, Jacobiec F (1978) Lymphoid lesions of the conjunctiva: Relation of histopathology and outcome. Ophthalmology 85:818–843
Snijders-Keilholz A, De Keinzer RJW, Goslings BM et al. (1996) Probable risk of tumor induction after retro-orbital irradiation for Grave's ophthalmopathy. Radiother Oncol 38:69–71
Wagner W, Gerding H, Busse H (1992) Pseudotumor orbitae – ein Chamäleon in Diagnostik und Therapie? Strahlenther Onkol 168:528–535
Waldman TA, Korsmeyer SJ, Bakshi A et al. (1985) Molecular genetic analysis of human lymphoid neoplasms. Immunoglobulin genes and the c-myc oncogene. Ann Int Med 102:497–510
Yamashita K, Kobayashi S, Kando M et al. (1995) Elevated anti neutrophil cytoplasmatic antibody titer in a patient with atypical orbital pseudotumor. Ophthalmologica 209:172–175

Zu Allgemeine Gesichtspunkte

Constant CR, Murley AHG (1987) A clinical method of functional assessment of the shoulder. Clin Orthop Rel Res 214:160–164
Gocht H (1897) Therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen. Fortschr Röntgenstr 1:14
Insall J (1989) Rationale of the knee society clinical rating system. Clinical Orthop 248:13–14
Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R (1998) Radiotherapy of degenerative joint disorders. Indication, technique and clinical results. Strahlenther Onkol 174:243–250
Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 16:494–502
Goldie I, Rosengren B, Moberg E et al. (1970) Evaluation of radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. Acta Radiol Ther Phys 9:311–322
Harris WH (1976) Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by Mold arthroplasty. End result study using new method of evaluation. J Bone Joint Surg 51A:737–755
Leer JWH, van Houtte P, Daelaar J (1998) Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. Radiother Oncol 48:249–257
Micke O, Seegenschmiedt MH (2002) The German Working Group guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:496–513
Morrey BF, An KN, Chao EY (1985) Functional evaluation of the elbow. In: Morrey BF (ed) The elbow and its disorders. Saunders Co., Philadelphia London Toronto, pp 73–91
Order S, Donaldson SS (1999) Radiation Therapy of Benign Diseases, Medical Radiology, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Plenk HP (1952) Calcifying tendinitis of the shoulder. A critical study of the value of X-ray therapy. Radiology 59:384–389
Rödel F, Kamprad F, Sauer R, Hildebrandt G (2002) Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflamma-torischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie: Strahlenther Onkol 178:1–9
Sasaki T, Monji Y, Tsuge Y (1987) High tibial osteotomy combined with anterior displacement of the tibial tubercle for osteoarthritis of knee. Internat J Orthopaedics 10:31–40
Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Stecken A, Katalinic A, Sauer R (1996) Radiotherapie bei plantarem Fersensporn. Strahlenther Onkol 172:376–383
Seegenschmiedt MH, Keilholz L (1998) Epicondylopathia humeri and peritendinitis humero-scapularis: evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. Radiother Oncol 47:17–28
Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski H et al. (2000) Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:195–202
Tegner Y, Lysholm D (1985) Rating systems in evaluation of knee ligament injuries. Clin Orthop 198:43–49
Valtonen EJ, Lilius HG, Malmio K (1975) The value of roentgen irradiation in the treatment of painful degenerative and inflammatory musculo-skeletal conditions. Scand J Rheumatol 4:247–249
von Pannewitz G (1933) Die Röntgentherapie der Arthritis deformans. Klinische und experimentelle Untersuchungen. Ergebn Med Strahlenforsch 6:62–126
von Pannewitz G (1970) Degenerative Erkrankungen. In: Diethelm L, et al. (eds) Handbuch der medizinischen Radiologie Band XVII. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 73–107

Zu Bursitis

Schunck J, Jerosch J (2004) Endoskopische Resektion der Bursa trochanterica. Arthroskopie: 96–99
Leitzen C, Seegenschmiedt MH (2005) Radiotherapie bei Bursitis trochanterica. In: Seegenschmiedt MH, Micke O (eds) Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen, Symposium 11.–12. März 2005, Diplodocus, Altenberge, S 87–96

Zu Peritendinopathia humeroscapularis

Adamietz B, Sauer R (2003) Strahlentherapie beim Impingement-Syndrom des Schultergelenks. Strahlenther Onkol 179 (Sondernr 1):1
Baensch WE (1953) Röntgentherapie der Tendinitis calcarea. Strahlentherapie 90:514–518

Goldie I, Rosengren B, Moberg E et al. (1970) Evaluation of radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. Acta Radiol Ther Phys 9:311–322
Hassenstein E, Nüsslin F, Hartweg H, Renner KH (1979) Die Strahlenbehandlung der Periarthritis humeroscapularis. Strahlentherapie 155:87–93
Hassenstein EOM (1986) Die Strahlenbehandlung gutartiger Erkrankungen – Indikationen, Ergebnisse und Technik. Röntgen-Blätter 39:21–23
Hess F, Bonmann KH (1955) Die Röntgentherapie der Arthrosen, Spondylosen, der Periarthritis humeroscapularis und der Epicondylitis. Strahlentherapie 96:75–81
Hess F (1980) Die Entzündungsbestrahlung. Dtsch Ärztebl 17:1119–1121
Jenkinson EL, Norman RC, Wilson IA (1952) Radiation therapy of the nontraumatic painful shoulder. Radiology 58:192–197
Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Kutzki D, Sauer R (1995) Radiotherapy of the periarthritis humeroscapularis. Strahlenther Onkol 171:379–384
Keinert K, Schumann E, Grasshof S (1972) Die Strahlentherapie der Periarthritis humero-scapularis. Radiobiol Radiother 13:3–8
Kutzner J, Störkel S, Schilling F, Zapf S (1988) Die Bestrahlung als Therapie bei der sternokostoklaviculären Hyperostose. Med Klin 83:516–519
Lindner H, Freislederer R (1982) Langzeitergebnisse der Bestrahlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. Strahlentherapie 158:217–223
Mustakallio S (1939) Über die Röntgenbehandlung der Periarthritis humeroscapularis. Acta Radiol (Stockh) 20:22–32
Plenk HP (1952) Calcifying tendinitis of the shoulder. A critical study of the value of X-ray therapy. Radiology 59:384–389
Reinhold H, Sauerbrey R (1961) Die Röntgentherapie des Schulter-Arm-Syndroms, Epikondylitiden an Schulter und Ellenbogen. Dtsch Med Wschr 86:163–168
Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Scheurig H et al. (1993) Analgetische Bestrahlung degenerativ-entzündlicher Skeletterkrankungen. Dtsch Med Wschr 118:493–498
Seegenschmiedt H, Keilholz L (1998) Epicondylopathia humeri and peritendinitis humeroscapularis: evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. Radiother Oncol 47:17–28
Wieland C, Kuttig H (1965) Hochvolttherapie bei Arthrosen und Entzündungen. Strahlentherapie 127:44–48
Zschache H (1972) Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. Radiobiol Radiother 13:181–186
Zwicker C, Hering M, Brecht L, Kuhne-Velte HJ, Kern A (1998) Strahlentherapie der Periarthritis humeroscapularis mit ultraharten Photonen. Vergleich mit kernspintomographischen Befunden. Radiologe 38:774–778

Zu Epicondylopathia humeri

Cocchi U (1943) Erfolge und Mi?erfolge bei Röntgenbestrahlung nichtkrebsiger Leiden. Strahlentherapie 73:255–284
Coonrad RW, Hooper WR (1973) Tennis elbow: Its course, natural history, conservative and surgical management. J Bone Joint Surg 55-A:1177–1780
Gärtner C, Schüttauf M, Below M et al. (1988) Zur strahlentherapeutischen Behandlung chronisch-rezidivierender Skelettveränderungen an der Klinik für Onkologie. Radiobiol Radiother 29:687–696
Hess F (1980) Die Entzündungsbestrahlung. Dtsch Ärztebl 17:1119–1121
Kammerer R, Bollmann G, Schwenger P et al. (1990) Ergebnisse der Strahlentherapie der Epicondylitis humeri bei unterschiedlicher Dosierung. Radiobiol Radiother 31:503–507
Keim H (1965) Mitteilung über die Durchführung der Entzündungsbestrahlung mit dem Telekobaltgerät. Strahlentherapie 127:49–52
Mantell BS (1986) The management of benign conditions. In: Hope-Stone HF (ed) Radiotherapy in clinical practice. Butterworths, London, pp 384–399
Sautter-Bihl M-L, Liebermeister E, Scheurig H et al. (1993) Analgetische Bestrahlung degenerativ – entzündlicher Skeletterkrankungen. Dtsch Med Wschr 118:493–498
Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P et al. (1997) Epicondylopathia humeri: Indication, technique and clinical results of radiotherapy. Strahlenther Onkol 173:208–218
Seegenschmiedt MH, Keilholz L (1998) Epicondylopathia humeri and peritendinitis humeroscapularis: evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. Radiother Oncol 47:17–28
Siebert W, Seichert N, Siebert B et al. (1987) What is the efficacy of soft and mild lasers in therapy of tendinopathies? A double-blind study. Arch Orthop Trauma Surg 106:358–363
von Pannewitz G (1960) Zur Röntgentherapie entzündlicher Krankheiten. Med Welt 10:181–189
von Pannewitz G (1970) Degenerative Erkrankungen In: Handbuch der medizinischen Radiologie Bd. XVII. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 96–98
Wieland C, Kuttig H (1965) Hochvolttherapie bei Arthrosen und Entzündungen. Strahlentherapie 127:44–48
Zschache H (1972) Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. Radiobiol Radiother 13:181–186

Zu Kalkaneodynie

Basche S, Drescher W, Mohr K (1980) Ergebnisse der Röntgenstrahlentherapie beim Fersensporn. Radiobiol Radiother 21:233–236
Cocchi U (1943) Erfolge und Mißerfolge bei Röntgenbestrahlung nichtkrebsiger Leiden. Strahlentherapie 73:255–284
Glatzel M, Bäsecke S, Krauß A et al. (2001) Radiotherapy of painful plantar heel spur. BenigNews 2(2):18–19
Heyd R, Strassmann G, Filipowicz I et al. (2001) Radiotherapy in the management of inflammatory calcaneal heel spurs: results of a prospektive study. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg) 11. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie. Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Diplodocus Press, Altenberge, S 173–183
Keim H (1965) Mitteilung über die Durchführung der Entzündungsbestrahlung mit dem Telekobaltgerät. Strahlentherapie 127:49–52
Koeppen D, Bollmann G, Gademann G (2000) Ein Beitrag zur Dosis-wirkungsbeziehung bei der Röntgentherapie des Fersensporns (Abstr.) Strahlenther Onkol 176 (Suppl 1):91
Mantell BS (1986) The management of benign conditions. In: Hope-Stone HF (ed) Radiotherapy in clinical practice. Butterworths, London, pp 384–399
Mitrov G, Harbov I (1967) Unsere Erfahrungen mit der Strahlentherapie von nichttumorartigen Erkrankungen. Radiobiol Radiother 8:419–423
Oehler W, Hentschel B (2000) Niedrigdosierte analgetische Radiotherapie von Arthrosen. Ärztebl Thüring 11:92–95
Sautter-Bihl M-L, Liebermeister E, Scheurig H et al. (1993) Analgetische Bestrahlung degenerativ-entzündlicher Skeletterkrankungen. Dtsch Med Wschr 118:493–498
Schäfer U, Micke O, Glashörster M et al. (1995) Strahlentherapeutische Behandlung des schmerzhaften Fersenbeinsporns. Strahlenther Onkol 171:202–206

Schreiber H, Böhnlein G, Ziegler K (2000) Strahlentherapie des schmerzhaften Fersensporns. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg) 10. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie. Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Diplodocus Press, Altenberge, S 186
Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Katalinic A et al. (1996) Heel spur: radiation therapy for refractory pain – results with three treatment concepts. Radiology 200:271–276
Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Stecken A et al. (1996) Radiotherapy of plantar heel spur: indication, technique and clinical results for different dose concepts. Strahlenther Onkol 172:376–383
Wieland C, Kuttig H (1965) Hochvolttherapie bei Arthrosen und Entzündungen. Strahlentherapie 127:44–48
Zschache H (1972) Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. Radiobiol Radiother 13:181–186

Zu Osteoarthrosis deformans

Hess F (1980) Die Entzündungsbestrahlung. Dtsch Ärztebl 17:1119–1121
Hess F (1982) Die Strahlentherapie entzündlicher und degenerativer Erkrankungen. Therapiewoche 32:4798–4804
Hess F (1986) Die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen. Dtsch Ärztebl 83:3374–3376

Zu Desmoid (aggressive Fibromatose

Acker JC, Bossen EH, Halperin EC (1993) The management of desmoid tumors.Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:851–858
Assad WA, Nori D, Hilaris BS et al. (1986) Role of brachytherapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:901–906
Atahan I, Lale F, Akyol F et al. (1989) Radiotherapy in the management of aggressive fibromatosis. Brit J Radiol 62:854–856
Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A et al. (1988) Desmoid tumors in adults: the role of radiotherapy in their management. Am J Surg 155:754–760
Ballo MT, Zagars GK, Pollack A (1999) Desmoid tumor: Prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol 17:158–167
Belliveau P, Graham AM (1984) Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by Sulindac. Dis Colon Rect 10:53–54
Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A et al. (1988) Desmoid tumors in adults: The role of radiotherapy in their management. Am J Surg 155:754–760
Enzinger FM, Shiraki M (1967) Musculo-aponeurotoc fibromatosis of the shoulder girdle (extra-abdominal desmoid). Cancer 20:1131–1140
Greenberg HM, Goebel R, Weichselbaum RR et al. (1981) Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:305–310
Goy BW, Lee SP, Eilber F et al. (1997) The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:659–665
Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H et al. (1993) Klinik und Therapie der aggressiven Fibromatose (Desmoide). Strahlenther Onkol 169:235–241
Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB (1996) Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:325–328
Karakousis P, Mayordomo J, Zografos GO et al. (1993) Desmoid tumors of the trunk and extremity. Cancer 72:1637–1641
Keus RB, Bartelink H (1986) The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. Radiother Oncol 7:1–5
Kiel KD (1984) Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). Cancer 54:2051–2055
Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J (1983) Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen. Cancer 52:2201–2204
Kirschner MJ, Sauer R (1993) Die Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung von Desmoidtumoren. Strahlenther Onkol 169:77–82
Klein WA, Miller HH, Anderson M (1987) The use of indomethacin, sulindac and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. Cancer 60:2863–2868
Lanari A (1993) Effect of progesterone on desmoid tumors (aggressive fibromatoses). New Engl J Med 309:309–312
Leibel SA, Wara WM, Hill D et al. (1983) Desmoid tumors: Local control and patterns of relapse following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1167–1171
Leithner A, Schnack B, Katterschafka T et al. (2000) Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. J Surg Oncol 73:21–25
McCullough WM, Parson JT, van der Griend R et al. (1991) Radiation therapy for aggressive fibro-matosis. J Bone Joint Surg 73A:717–725
Miralbell R, Suit HB, Mankin H et al. (1990) Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:535–540
Posner MC, Shiu MH, Newsome JL (1989) The desmoid tumor – not a benign disease. Arch Surg 124:191–196
Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyvry (1986) The desmoid syndrome. Am J Surg 152:230–237
Sherman NE, Romsdahl M, Evans H et al. (1990) Desmoid tumors: a 20 year radiotherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:37–40
Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ (1998) Individualizing management of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:637–645
Stockdale AD, Cassoni AM, Coe MA et al. (1998) Radiotherapy and conservative therapy in management of musculoaponeurotic fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:851–857
Suit HD (1990) Radiation dose and response of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:225–227
Suit HD, Spiro I (1999) Radiation treatment of benign mesenchymal disease. Sem Radiat Oncol 9:171–178
Walther E, Hünig R, Zalad S (1998) Behandlung der aggressiven Fibromatose. Orthopädie 17:193–200
Wadell WR, Gerner RE (1980) Indimethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors. J Surg Oncol 15:85–90
Weiss AJ, Lackman RD (1989) Low-dose chemotherapy in desmoid tumors. Cancer 64:1192–1194
Wilcken N, Tattersall MH (1991) Endocrine therapy for desmoid tumors. Cancer 68:1384–1388
Zelefsky MJ, Harrison LB, Shiu MH et al. (1991) Combined surgical resection and iridium-192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. Cancer 67:380–384

Zu Induratio penis plastica

Alth G, Koren H, Gasser G, Eidler R (1985) On the therapy of induratio penis plastica (Peyronie's disease) by means of radium moulages. Strahlentherapie 161(1):30–34
Bruns F, Kardels B, Schäfer U, Schönekäs K, Willich N (1999) Strahlentherapie bei Induratio penis plastica. Röntgenpraxis 52:33–37
Feder BH (1971) Peyronie's disease. J Am Geriatr Soc 19:947–951
Hauck EW, Weidner W (2001) Francois de la Peyronie and the disease named after him. Lancet 357:2049–2051
Helvie WW, Ochsner SF (1972) Radiation therapy in Peyronie's disease. South Med J 65:1192–1196

Incrocci L, Wijnmaalen A, Slob AK et al. (2000) Low-dose radiotherapy in 179 patients with Peyronie's disease: treatment outcome and current sexual function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:1353–1356
Kelami A (1983) Classification of congenital and acquired penile deviation. Urol Int 38:229–232
Martin CL (1972) Long time study of patients with Peyronie's disease treated with irradiation. AJR Am J Roentgenol 114:492–495
Micke O, Seegenschmiedt MH (2002) German Working Group guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:496–513
Mira JG, Chahbazian CM, del Regato JA (1989) The value of radiotherapy for Peyronie's disease: Presentation of 56 new case studies and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:161–166
Nesbit RM (1950) Congenital curvature of the phallus. Report of three cases with description of corrective operation. J Urol 93:230–232
Pambor M, Schmidt W, Wiesner M, Jahr U (1985) Induratio penis plastica – Ergebnisse nach kombinierter Behandlung mit Röntgenbestrahlung und Tokopherol. Z Klin Med 40:1425–1427
Rodrigues CI, Hian Njo, Karim AB (1995) Results of radiotherapy and vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:571–574
Schubert GE (1991) Anatomy and pathophysiology of Peyronie's disease and congenital deviation of the penis. Urol Int 47:231–235
Viljoen IM, Goedhals L, Doman MJ (1993) Peyronie's disease: A perspective on the disease and the long-term results of radiotherapy. S Afr Med J 83:19–20
Williams JL, Thomas CG (1970) The natural history of Peyronie's disease. J Urol 103:75–76
Wagenknecht LV, Meyer WH, Kiskemann A (1982) Wertigkeit verschiedener Therapieverfahren bei Induratio penis plastica. Urol Int 37:335–348
Weisser GW, Schmidt B, Hübener KH, Ahlemann LM, Kordonias D (1987) Die Strahlenbehandlung der Induratio penis plastica. Strahlenther Onkol 163:23–28

Zu Dupuytren-Erkrankung und Ledderhose-Syndrom

Adamietz B, Keilholz L, Grünert J, Sauer R (2001) Die Radiotherapie des Morbus Dupuytren im Frühstadium. Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren. Strahlenther Onkol 177:604–610
Finney R (1955) Dupuytren's contracture. Brit J Radiol 28:610–613
Herbst M, Regler G (1985) Dupuytrensche Kontraktur. Radiotherapie der Frühstadien. Strahlentherapie 161:143–147
Hesselkamp J, Schulmeyer M, Wiskemann A (1981) Röntgentherapie der Dupuytrenschen Kontraktur im Stadium I. Therapiewoche 31:6337–6338
Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R (1996) Radiotherapy in early stage Dupuytren's contracture: Initial and longterm results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:891–897
Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (1997) Radiotherapy in the early stage of Dupuytren's disease: The indications, technic and long-term results. Strahlenther Onkol 173:27–35
Köhler AH (1984) Die Strahlentherapie der Dupuytrenschen Kontraktur. Radiobiol Radiother 25:851–853
Lukacs S, Braun Falco O, Goldschmidt H (1978) Radiotherapy of benign dermatoses: indications, practice and results. J Dermatol Surg Oncol 4:620–625
Micke O, Seegenschmiedt MH (2002) The German Working Group guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:496–513
Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F (2001) Radiotherapy optimization in early-stage Dupuytren's contracture: first results of a randomized clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:785–798
Vogt HJ, Hochschau L (1980) Behandlung der Dupuytrenschen Kontraktur. Münch Med Wschr 122:125–130
Wasserburger K (1956) Zur Therapie der Dupuytrenschen Kontraktur. Strahlentherapie 100:546–560

Zu Keloide und hypertrophe Nar

Borok TL, Bray M, Sinclair I et al. (1988) Role of ionizing irradiation for 393 keloids. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:865–870
Cosman B, Crikelair GF, Gaulin J et al. (1961) The surgical treatment of keloids. Plast Reconstr Surg 27:335–337
Doornbos JF, Stoffel TJ, Hass AC et al. (1990) The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:833–839
Emhamre A, Hammar H (1983) Treatment of keloids with postoperative X-ray irradiation. Dermatologica 167:90
Escarmant P, Zimmermann S, Amar A et al. (1993) The treatment of 783 keloid scars by Iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:245–251
Guix B, Henriquez I, Andres A et al. (2001) Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year-study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:167–172
Inalsingh CHA (1974) An experience in treating five hundred and one patients with keloids. Johns Hopkins Med J 134:284–286
Janssen de Limpens MP (1986) Comparison of the treatment of keloids and hypertrophic scars. Eur J Plast Surg 9:18–21
Kovalic JJ, Perez CA (1989) Radiation therapy following keloidectomy: A 20-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:77–80
Lo TCM, Seckel BR, Salzman FA, Wright KA (1990) Single-dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. Radiother Oncol 19:267–272
Micke O, Seegenschmiedt MH (2002) The German Working Group guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:496–513
Ollstein RN, Siegel HW, Gillooley JF et al. (1981) Treatment of keloids by combined surgical excision and immediate postoperative X-ray therapy. Ann Plast Surg 7:281–283
Prott FJ, Micke O, Wagner W, Schäfer U, Haverkamp, Willich N (1997) Narbenkeloidprophylaxe durch Bestrahlung mit Strontium-90. MTA 12:425–428
Roesler HP, Zapf S, Kuffner HD, Wissen-Siegert I, Kutzner J (1993) Strahlentherapie beim Narbenkeloid. Fortschritte der Medizin 111:46–49
Sallstrom KO, Larson O, Heden P et al. (1989) Treatment of keloids with surgical excision and postoperative X-ray radiation. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 23:211–214

Zu Sonstige Erkrankungen an Bindegewebe und Haut sowie Hautanhangsgebilden

Alafthan O, Holsti LR (1969) Prevention of Gynecomastia by local roentgen irradiation in estrogen treated prostatic carcinomas. Scand J Urol Nephrol 3:183–186
Amer M, Diab N, Ramadan A et al. (1988) Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulfate in 143 resistant warts. J Am Acad Dermatol 18:1313–1316
Bunney MH, Nolan MW, Buxton DK et al. (1984) The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: A controlled clinical trial. Br J Dermatol 111:197–199

Chou JL, Easley JD, Feldmeier JJ (1988) Effective radiotherapy in palliating mammalgia associated with Gynecomastia after DES therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:749–751
Coskey RJ (1984) Treatment of plantar warts in children with a salicylic acid-podophyllin-cantharidin product. Pediatr Dermatl 2:71–73
Fröhlich D, Baaske D, Glatzel M (2000) Radiotherapy of hidradenitis suppurativa – still valid today? Strahlenther Onkol 176:286–289
Hassenstein E (1986) Die Strahlenbehandlung gutartiger Erkrankungen – Indikationen, Ergebnisse und Technik. Röntgenblätter 39:21–23
Manusco JE, Abramow SP, Dimichino BR et al. (1991) Carbon dioxide laser management of plantar verruca: A 6-year follow-up survey. J Foot Surg 30:238–240
Metzger H, Junker A, Voss AC (1980) Die Bestrahlung der Brustdrüsen als Prophylaxe der östrogen-induzierten Gynäkomastie beim Prostatakarzinom. Strahlenther Onkol 156:102–104
Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski H et al. (2000) Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:195–202
Wolf H, Madson PO, Vermund H (1969) Prevention of estrogeninduced Gynecomastia by external irradiation. J Urol 102:607–609

Zu Heterotope Ossifikationen

Ahrengart L, Lindgren U (1993) Heterotopic bone after hip arthroplasty. Defining the patient at risk. Clin Orthop 293:153–159
Alberti W, Quack G, Krischke W, Lommatzsch A, Huyer C, Krahl H (1995) Verhinderung ektoper Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks durch Strahlentherapie. Dtsch Med Wschr 120:983–989
Almasbakk K, Roysiand P (1977) Does indomethacin prevent postoperative ectopic ossification in total hip replacement? Acta Orthop Scand 48:556
Anthony P, Keys H, McCollister-Evarts C, Rubin P, Lush C (1987) Prevention of heterotopic bone formation with early postoperative irradiation in high risk patients undergoing total hip arthroplasty: Comparison of 10 Gy versus 20 Gy schedules. Int Radiat Oncol Biol Phys 13:365–369
Ayers DC, Evarts CM, Parkinson JR (1986) The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 68-A:1423–1430
Ayers DC, Pellegrini VD, Evarts CM (1991) Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients of radiation therapy. Clin Orthop 263:87–93
Bartels RH, Grotenhuis JA, Van der Spek JA (1991) Symptomatic vertebral hemangiomas. J Neurosurg Sci 35:187–192
Bijvoet OLM, Nollen AJG, Sloof TJJH, Feith R (1974) Effect of diphosphonate on para-articular ossification after total hip replacement. Acta Orthop Scand 45:926–934
Blount LH, Thomas BJ, Tran L, Selch MT, Sylvester JE, Parker RG (1990) Postoperative irradiation for prevention of heterotopic bone: analysis of different dose schedules and shielding considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:577–581
Bosse MJ, Poka A, Reinert CM, Ellwanger F, Slawson R, Mc Devitt ER (1988) Heterotopic bone formation as a complication of acetabular fractures. J Bone Joint Surg 70-A:1231–1237
Bremnes RM, Hauge HN, Sagsveen R (1996) Radiotherapy in the treatment of symptomatic vertebral hemangiomas: Technical case report. Neurosurgery 39:1054–1058
Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH (1973) Ectopic ossification following total hip replacement. J Bone Joint Surg 55-A:1629–1632
Brunner R, Morscher E, Hünig R (1987) Paraarticular ossification in total hip replacement; An indication for irradiation therapy. Arch Orthop Trauma Surg 106:102–107
Caron JC (1976) Para articular ossification in total hip replacement. In: Geschwend N, De Brunner HV (eds) Total Hip Protheses. Bern: 171–185
Cella JP, Salvati EA, Sculco TP (1988) Indomethacin for the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. J Arthroplasty 3:229–234
Clough JR, Price CGH (1973) Aneurysmal bone cyst: Pathogenesis and long term results of treatment. Clin Orthop 97:52–63
Conterato DJ, Verner J, Hartsell WF, Murthy AK, Galante JO, Hendrickson FR (1989) Prevention of heterotopic bone formation, comparison of 5 Gy versus 10 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17 (Suppl 1):232
Coventry MB, Scanlon PW (1981) The use of radiation of discourage ectopic bone. A nine-year study in surgery about the hip. J Bone Joint Surg 63-A:201–208
De Flitch DJ, Stryker JA (1993) Postoperative hip irradiation in prevention of heterotopic ossification: causes of treatment failure. Radiology 188:265–270
De Lee J, Ferrari A, Charnley J (1976) Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip. Clin Orthop 121:53
Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD (2000) Symptomatic vertebral hemangiomas: Treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. Radiology 214:341–348
Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Tornkvist H (1985) Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. Acta Orthop Scand 56:25–27
Errico TJ, Fetto JF, Waugh TR (1984) Heterotopic ossification: Incidence and relation to trochanteric osteotomy in 100 total hip arthoplasties. Clin Orthop 190:138
Finerman GA, Stover S (1981) Ossification following hip replacement or spinal cord injury: Two clinical studies with EHDP. Met Bone Dis Relat Res 3:337–342
Fox MW, Onofrio BM (1993) The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. J Neurosurg 78:36–45
Garland DE, Betzabe A, Kenneth GV, Vogt JC (1983) Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. Clin Orthop 176:197–200
Garland DE, Orwin JF (1989) Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injuries. Clin Orthop 242:169–176
Garland DE (1991) A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. Clin Orthop 263:13–29
Garland DE (1985) Resection of heterotopic ossification in the adult with head trauma. J Bone Joint Surg 67:1261–1271
Goel A, Sharp DJ (1991) Heterotopic bone formation after hip replacement. J Bone Joint Surg 73-B:255–257
Goldman AB, DiCarlo EF (1988) Pigmented villonodular synovitis. Diagnosis and differential diagnosis. Radiol Clin North Am 26/6:1327–1347
Granowitz SP, D'Antonio J, Mankin HL (1976) The pathogenesis and long-term end results of pigmented villonodular synovitis. Clin Orthop 114:335–351
Gregoritch S, Chadha M, Pellegrini V, Rubin P, Kantorowicz D (1993) Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prothetic total hip replacement. Preliminary results. Int J Radiat Oncol Phys 27 (Suppl 1):157–158
Harrison MJ, Eisenberg MB, Ullman JS et al. (1995) Symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord. Neurosurgery 37:195–205

Hedley AK, Leon PM, Douglas HH (1989) The prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty using 600 rad in a single dose. Arthroplasty 4:319–325

Hierton C, Blomgren G, Lindgren U (1983) Factors associated with heterotopic bone formation in cemented hip protheses. Acta Orthop Scand 54:698–702

Jasty M, Schutzer S, Tepper J, Willett C, Stracher MA, Harris WH (1990) Radiation-blocking shields to localize periarticular radiation precisely for prevention ot heterotopic bone formation around uncemented total hip arthroplasties. Clin Orthop 257:138–145

Jereb B, Smith J (1980) Giant aneurismal bone cyst of the innominate bone treated by irradiation. Br J Radiol 53:489

Kantorowitz DA, Miller GJ, Ferrara JA, Ibbott GS, Fisher R, Ahrens CR (1990) Preoperative versus postoperative irradiation in the prophylaxis of heterotopic bone formation in rats. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1431–1438

Karstens JH, Gehl H-B, Sawdis E, Casser H-R, Löer F (1990) Strahlentherapie – eine wirksame Prophylaxe periartikulärer Verknöcherungen nach Implantation von Hüfttotalendoprothesen. Med Welt 41:1101–1103

Kennedy WF, Thomas AG, Chessin H, Gasparini G, Thompson W (1991) Radiation therapy to prevent heterotopic ossification after cementless total hip arthoplasty. Clin Orthop 262:185–191

Keret D, Harcke HT, Mendez AA, Bowen JR (1990) Heterotopic ossification in central nervous system-injured patients following closed nailing of femoral fractures. Clin Orthop 256:254–259

Kjaersgaard-Andersen P, Schmidt SA (1986) Indometacin for the prevention of ectopic ossification after hip arthroplasty. Acta Orth Scand 57:12–14

Kleinert H (1967) Über die Telekobalttherapie der Wirbelhämangiome. Strahlenther Onkol 134:504–510

Konski A, Pellegrini V, Poulter C, De Vanny J, Posier R, Evarts CM, Henzler M, Rubin P (1990 a) Randomized trial coaparing single dose versus fractionated Irradiation for prevention of heterotopic bone. Int Radial Oncol Biol Phys 18:1139–1142

Konski A, Weiss C, Rosier R et al. (1990 b) The use of postoperative irradiation for prevention of heterotopic bone after total hip replacement with biological fixation (porous coated) prothesis: an animal model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:861–865

Laredo JD, Reizine D, Bard M et al. (1986) Vertebral hemangiomas. Radiologic evaluation. Radiology 161:183–189

Lo TC, Healy WL, Covall DJ, Dotter WE, Pfeiffer BA, Torgerson WR, Wasilewski SA (1988) Heterotopic bone formation after hip surgery: prevention with single-dose postoperative hip irradiation. Radiology 168:851–854

Maeda M, Tateishi H, Takaiga et al. (1989) High-energy, lowdose radiation therapy for aneurismal bone cyst. Report of a case. Clin Orthop 243:200

Marcove RC, Sheth DS, Takemoto S et al. (1995) The treatment of aneurismal bone cyst. Clin Orthop 311:157

McLaren AC (1990) Prophylaxis with indomethacin for heterotopic bone. J Bone Joint Surg 72-A:245–247

McLennan I, Keys HM, Evarts CM, Rubin P (1984) Usefulness of postoperative hip irradiation in the prevention of bone formation in a high risk group of patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:49–53

McAllister VL, Kendall BE, Bull JWD (1975) Symptomatic vertebral hemangiomas. Brain 98:71–80

Metzenroth H, Publig W, Knahr K, Zandl C, Kuchner G, Carda C (1991) Ossifikationsprophylaxe nach Hüfttotalendoprothesen mit Indomethacin und ihr Einfluss auf die Magenschleimhaut. Z Orthop 129:178–182

Nobler MP, Higinbotham ML, Phillips RF (1968) The cure of aneurismal bone cyst. Irradiation superior to surgery in analysis of 33 cases. Radiology 90:1185

ÓSullivan B, Cummings B, Catton C et al. (1995) Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:777–786

Orzel JA, Rudd TG (1985) Heterotopic bone formation: Clinical laboratory and imaging correlation. J Nucl Med 26:125

Padovani R, Acciarri N, Giulioni M et al. (1997) Cavernous angiomas of the spinal district: Surgical treatment of 11 patients. Eur Spine J 6:298–303

Pastushyn AI, Slinko EI, Mirzoyeva GM (1998) Vertebral hemangiomas: Diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. Surg Neurol 50:535–547

Pedersen NW, Kristensen SS, Schmidt SA, Pedersen P, Kjaersgaard-Andersen P (1989) Factors associated with heterotopic bone formation following total hip replacement. Arch Orthop Trauma Surg 108:92–95

Plasmans CMC, Kuypers WM, Slooff TJHH (1978) The effect of ethane-1-hydroxyl-1, 1-diphosphonic acid (EHDP) on matrix induced ectopic bone formation. Clin Orthop 132:233–243

Prakash V, Lin MS, Perkash I (1978) Detection of heterotopic calcification with tc-pyrophosphate in spinal cord injury patients. Clin Nucl Med 3:167–169

Raco A, Ciappetta P, Artico M et al. (1990) Vertebral hemangiomas with cord compression: The role of embolization in five cases. Surg Neurol 34:164–168

Rades D, Bajrovic A, Alberti A, Rudat V (2002) Is there a doseeffect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:178–181

Riegler HF, Harris CM (1976) Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. Clin Orthop 117:209

Ritter MA, Sieber JM (1985) Prophylactic indomethacin for the prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty. Clin Orthop 196:217–225

Ritter MA, Vaughan RB (1977) Ectopic ossifications after total hip arthroplasty; predisposing factors, frequency and effect on results. J Bone Joint Surg 59 A:345–351

Russell RCG, Fleisch H (1975) Pyrophosphate and diphosphonate in skeletal metabolism. Clin Orthop 108:241–263

Sauer R, Seegenschmiedt MH, Goldmann A, Beck H, Andreas P (1992) Prophylaxe periartikulärer Verknöcherungen nach endoprothetischem Hüftgelenksersatz durch postoperative Bestrahlung. Strahlenth Onkol 168:89–99

Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Heinze HG et al. (1995) The radiotherapy of heterotopic ossifications in para-plegics. The preliminary results. Strahlenther Onkol 171:454–459

Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen NW, Kristensen SS, Pedersen P, Nielsen JB (1988) The use of Indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. J Bone Joint Surg 70 A:834–838

Seegenschmiedt MH, Goldmann AR, Wölfel R, Hohmann D, Beck H, Sauer R (1993 a) Prevention of heterotopic ossification (HO) after total hip replacement: randomized high versus low dose radiotherapy. Radioth Oncol 26:271–274

Seegenschmiedt MH, Goldmann AR, Martus P, Wölfel R, Hohmann D, Sauer R (1993 b) Prophylactic radiation therapy for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty: results in 141 high-risk hips. Radiology 188:257–264

Seegenschmiedt MH, Martus P, Goldmann AR et al. (1994) Peroperative vesus postoperative radiotherapiy for prevention of heterotopic ossification: First results of a randomised trial in high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:63–73

Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wölfel R, Henning F, Sauer R (1997) Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final Results of two ran-domised trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:161–171

Seegenschmiedt MH, Makoski H-Br, Micke O, German Cooperative Group Radiotherapy for Benign Diseases (2001) Benign Diseases: Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint – a multi-center study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:756–765

Slawson RG, Poka A, Bathon H, Salazar O, Bromback RJ, Burgess AR (1989) The role of post operative radiation in the prevention of hetrotopic ossification in patients with posttraumatic acetabular fracture. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:669–672

Sodemann B, Persson PE, Nilsson OS (1988) Prevention of heterotopic ossification by non-steroid anti-inflammatory drugs after total hip arthroplasty. Clin Orthop 237:158–237

Sylvester JE, Greenberg P, Selch MT, Thomas BJ, Amstutz H (1988) The use of postoperative irradiation for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:471–476

Thomas BJ, Amstutz HC (1985) Results of administration of diphosphonate for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 67-A:400–403

Tonna EA, Cronkite EF (1961) Autoradiographic studies of cell proliferation in the periosteum of intact and fractured femora of mice utilizing DNA-labeling with H-3 thymidine. Proc Soc Exp Biol Med107:719–721

Unni KK, Ivins JC, Beabout JW et al. (1971) Hemangioma, hemangiopericytoma and hemangioendothelioma (angiosarcoma) of bone. Cancer 27:1403–1414

Van der Werf GJIM, van Hasselt NGM, Tonino AJ (1985) Radiotherapy in the prevention of recurrence of paraarticular ossification in total hip prosthesis. Arch Orthop Trauma Surg 104:85–88

Winkler C, Dornfeld S, Baumann M et al. (1996) Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhämangiomen. Strahlenther Onkol 172:681–684

Wise MW 3d, Robertson ID, Lachiewicz PF et al. (1990) The effect of radiation therapy on the fixation strength of an experimental porous-coated implant in dogs. Clin Orthop 261:276–280

Wiss DA (1982) Recurrent villonodular synovitis of the knee. Successful treatment with yttrium-90. Clin Orthop Related Res 169:139–144

Supportive Therapie

C. Konrad, D. Kleinböhl, K. van Ackern, M. Keller, I. Weis, R. Verres

37.1 Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen – 1046
37.1.1 Grundlagen – 1046
37.1.2 Pathophysiologie des Schmerzes – 1046
37.1.3 Schmerzdiagnose und Quantifizierung – 1047
37.1.4 Therapie – 1048
37.1.5 Psychotherapeutische, spirituelle und physiotherapeutische Angebote – 1052
37.1.6 Fallbeispiel – 1052

37.2 Psychosoziale Onkologie in der Strahlentherapie – 1052
37.2.1 Strahlentherapie im Erleben von Patienten – 1052
37.2.2 Aufklärung, Vorbereitung und Unterstützung – 1055
37.2.3 Identifizierung von Patienten mit erhöhtem psychosozialen Risiko – 1056
37.2.4 Tumor- und behandlungsspezifische Besonderheiten – 1057

Literatur – 1059

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_37, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Bei Tumorerkrankungen treten fast regelmäßig Schmerzen auf. Trotz bestehender Behandlungsalgorithmen ist die schmerztherapeutische Versorgung der Patienten häufig unzureichend. Im ersten Teil des Kapitels werden Grundlagen der Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen dargestellt. Der zweite Teil behandelt allgemeinere psychische Aspekte: Sie prägen das Erleben und können den Verlauf einer Strahlenbehandlung nachhaltig beeinflussen. Den einzelnen Phasen der Strahlenbehandlung lassen sich typische seelische Erlebensweisen und Reaktionen zuordnen.

Besondere Behandlungsbedingungen prädisponieren ebenso wie individuelle Patientenmerkmale zu spezifischen vorhersehbaren Krisen und können zu behandlungsbedürftigen Störungen führen. Werden solche Risikokonstellationen von Ärzten und medizinischem Personal rechtzeitig erkannt, kann man ihnen gezielt und wirksam gegensteuern. Ärzten und medizinischem Personal kommt die Aufgabe zu, Risikokonstellationen und krisenhafte Entwicklungen zu erkennen, ihnen frühzeitig vorzubeugen und sie, ggf. unter Einbeziehung psychiatrischer oder psychotherapeutischer Experten, adäquat zu behandeln. Damit können Behandlungsabbrüche und vermeidbare Beeinträchtigungen der Lebensqualität von Tumorpatienten wirksam reduziert bzw. verhindert werden.

37.1 Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen

C. Konrad, D. Kleinböhl, K. van Ackern

37.1.1 Grundlagen

Jährlich wird bei bis zu 400.000 Personen (Statistisches Bundesamt) ein Malignom diagnostiziert. Bereits bei der Diagnosestellung leiden 30–50 % der Patienten an Schmerzen. Mit weiterer Tumorprogredienz erleben 80–90 % der Patienten Episoden mit starken bis stärksten Schmerzen. Dies steht im Widerspruch zu Untersuchungsergebnissen, wonach 90 % der Patienten binnen 5 Tagen schmerztherapeutisch suffizient einzustellen sind. Aktuelle Untersuchungen zum Stand der Tumorschmerztherapie in Deutschland weisen eine Fehlversorgung von 10–15 % der Patienten auf. Bei der Versorgung von Tumorpatienten spielt die Symptomkontrolle, u. a. die Analgesie, eine herausragende Rolle.

Der Tumorschmerz ist keine Diagnose, sondern eine Zustandsbeschreibung (Hanekop 1996).

37.1.2 Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerzarten

- Nozizeptiver Schmerz (viszeral, somatisch)
- Neuropathischer Schmerz
- Mischformen
- Paraneoplastischer Schmerz

Schmerzen besitzen ganz unterschiedliche Qualitäten und Ausprägungen. So lassen sich nozizeptive von neuropathischen Schmerzen differenzieren. Der Reiz wird von Nozizeptoren über spinale Umschaltungen nach zentral geleitet. Nozizeptive Schmerzreize werden weiter in somatische und viszerale Schmerzen unterteilt. Somatische nozizeptive Schmerzreize sind häufig lokalisierbar und klar umschrieben, meist von stechend-schneidendem Charakter. Viszerale nozizeptive Schmerzen werden als dumpf und weniger gut lokalisierbar angegeben.

Neuropathische Schmerzen entstehen bei direkten oder mittelbaren nervalen Läsionen wie bei Neuralgien. Bei Mitbeteiligung des sympathischen Nervengeflechtes wird von Kausalgien gesprochen. Der neuropathische Schmerz wird häufig als brennend dumpf oder aber auch als elektrisierend und einschießend beschrieben.

Häufig finden sich Mischformen nozizeptiver und neuropathischer Schmerzen. Darüber hinaus kann es zu paraneoplastischen Schmerzen kommen, z. B. Schmerz bei lokaler oder generalisierter Ischämie, bei Vasospasmen (Kälte- bzw. Wärmeagglutinine) oder auch bei Freisetzung proanalgetischer Faktoren durch den Tumor selbst. Die Symptome zeigen dabei Qualitäten sowohl des Schmerzmusters des nozizeptiven als auch des neuropathischen Schmerzes.

Schmerzätiologie

Durch sehr unterschiedliche Ursachen kommt es bei Tumorerkrankungen zu Schmerzen. Die Ätiologie lässt sich unterteilen in tumorbedingt, therapiebedingt, tumorassoziiert sowie tumorunabhängig. Meist verursachen der Tumor oder dessen Metastasen selbst den Schmerz, so kann direkte Infiltration in umgebende anatomische Strukturen Schmerz hervorrufen. Aber auch die Therapie bzw. deren Nebenwirkungen können z. B. zu sehr schmerzhaften Mukositiden führen. Schmerzen sind:

- tumorbedingt (Infiltration, Metastasierung etc.),
- therapiebedingt (Mukositis, Enteritis, Neuropathie, postoperatives Neurom etc.),
- tumorassoziiert (muskuloskelettaler Schmerz bei Fehlhaltung, Dekubitus, Zoster etc.) bzw.
- tumorunabhängig (vorbestehender Schmerz, z. B. chronischer Rückenschmerz, Migräne etc.).

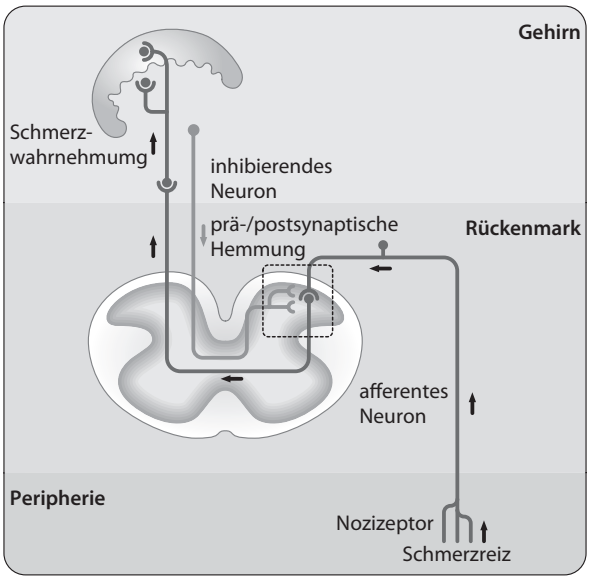


Abb. 37.1 Körpereigene Abwehrsysteme zur Modulation nozizeptiver Reize. (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Sandkühler)

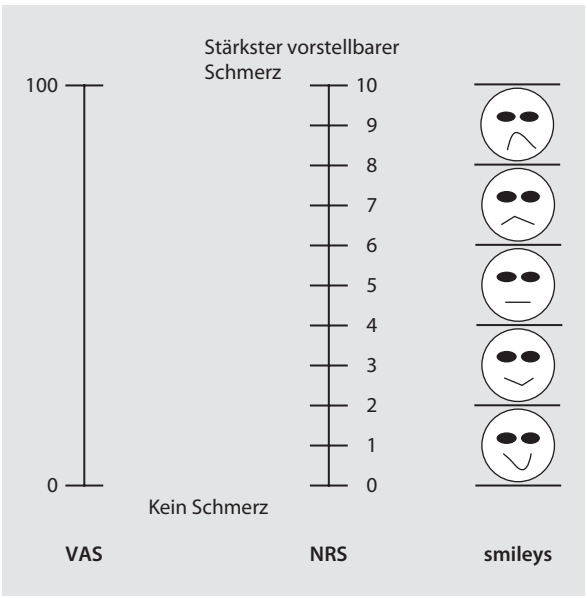


Abb. 37.2 Piktogramme

Schmerzleitung und Schmerzgedächtnis

Schmerzimpulse werden vom Rezeptor des nozizeptiven Neurons via periphere Afferenzen (A- und C-Fasern) in das Hinterhorn im Rückenmark geleitet.

Von hier werden sie nach synaptischer Umschaltung auf die Gegenseite über den Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus) oder über den Hinterstrang (Lemniskussystem) nach zentral weitergeleitet. Im Bereich des medialen und lateralen Thalamus und der Formatio reticularis erfolgt eine weitere Verarbeitung. Bei Schmerzsensationen findet sich eine weite Vernetzung der afferenten Impulse von sensorischen Arealen bis hin zu affektiven Zentren. Körpereigene Abwehrsysteme versuchen via Inhibition, nozizeptive Reize zu modulieren (Abb. 37.1).

Im Bereich des Rückenmarks finden bei chronischem Schmerz neuroplastische Veränderungen statt. Insbesondere nach repetitiver Entladung der C-Faser wird über N-Methyl-Diaspartat (NMDA)-Rezeptoren getriggert neuronales Kalzium freigesetzt. Dies führt via Aktivierung weiterer Proteinkinasen zu weiterreichenden, neuroplastischen Veränderungen auf Rückenmarksebene sowie auch in kortikalen Zentren. Damit bildet sich ein sog. Schmerzgedächtnis. So lassen sich beispielsweise Vergrößerungen und Verlagerungen von rezeptiven Arealen im sensomotorischen Kortex bei chronischem Schmerz nachweisen. Neu auftretende Schmerzsensationen werden aufgrund dieser Erinnerungsphänomene deutlich intensiver wahrgenommen.

Tipp

Die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses erschwert die Therapie von akuten und chronischen Schmerzen und sollte daher durch frühzeitige Intervention vermieden werden.

37.1.3 Schmerzdiagnose und Quantifizierung

Zunächst ist erst einmal der Versuch der ätiologischen Zuordnung notwendig. Die Schmerzqualität lässt meist die Differenzierung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen zu. Allerdings treten Mischformen häufig auf.

Zur Abschätzung des Bedarfs an Analgetika ist eine semiquantitative Einschätzung der Schmerzstärke notwendig. Dies dient auch der Verlaufskontrolle nach Intervention. Nach Instruktion sollen die Patienten entweder mit Hilfe von optischen visuellen Analogskalen (VAS) oder auch verbal mittels numerischen Ratingskalen (NRS) den Schmerz quantifizieren. Schmerz bei kleineren Kinder wird durch Beobachtung eingeschätzt. Ältere Kinder können anhand von Piktogrammen (sog. Smileys) ihren Schmerzzustand angeben (Abb. 37.2).

Für das therapeutische Vorgehen ebenso wichtig ist die Schmerzdauer. Dauerschmerzen oder aber stark wechselnde Schmerzsensationen werden unterschiedlich behandelt.

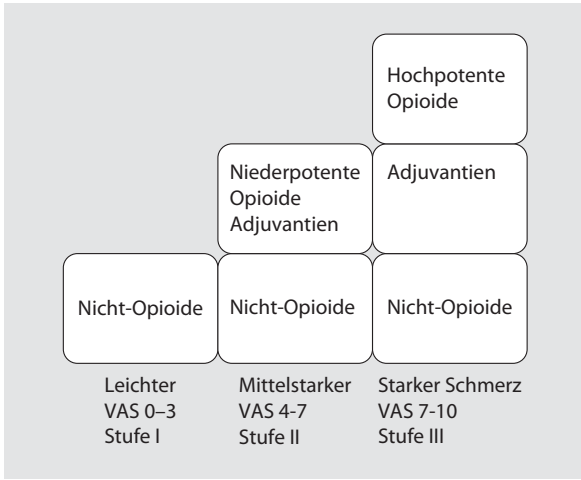


Abb. 37.3 Vereinfachtes Stufenschema der Schmerztherapie der WHO. Visuelle Analogskala (VAS) zur Schmerzquantifizierung

Bei der Erhebung der Schmerzanamnese sollte zudem versucht werden, die geschilderten Symptome in einen somatischen Kontext zu bringen.

Tipp

Immer wieder lassen sich Veränderungen der Schmerzstärke oder des Schmerzcharakters durch nichtalgesiologische Interventionen behandeln.

Dabei sollte in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten auch auf eine erneute Diagnostik (Bildgebung, Labor etc.) nicht verzichtet werden.

- Lässt sich der Schmerz lokalisieren?
- Wie stark ist der Schmerz? Wie ist die Schmerzqualität?
- Wie lange dauert der Schmerz? Gibt es Schmerzspitzen?
- Gibt es eine Erklärung für den angegebenen Schmerz?

37.1.4 Therapie

Das Stufenschema der WHO beinhaltet die wesentlichen therapeutischen Schritte bei der Einstellung eines Patienten.

Pharmakologische Therapie

Das Stufenschema der WHO ist die gültige Richtlinie der Tumorschmerztherapie, kann aber auch bei nichtmalignen Schmerzen eingesetzt werden.

Die Schmerztherapie orientiert sich sowohl an der Schmerzqualität und Stärke als auch an den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Dabei kommen Analgetika, insbesondere Opiate, und Adjuvanzien zum Einsatz (Abb. 37.3).

Hierbei gibt es einige wichtige Behandlungsgrundsätze. Die Auswahl und Dosierung der Medikation richtet sich nach der **Intensität des Schmerzes** und wird individuell festgelegt. Bei initial hohem Schmerzpegel können die ersten beiden WHO-Stufen übersprungen werden. Es gilt, eine möglichst einfache Applikationsform zu wählen. Zur Vermeidung von Analgesielücken ist eine zeitlich fixierte Medikamenteneinnahme notwendig. Darüber hinaus verhindert eine solche Medikamentenapplikation ein mögliches Suchtverhalten, wobei Sucht und Abhängigkeit in der Tumorschmerztherapie kein klinisch relevantes Problem sind. Die Kunst der Tumorschmerztherapie besteht in der Klärung und Lösung von Detailfragen. So kann Übelkeit und Erbrechen oder aber auch Appetitlosigkeit einen ähnlichen Leidensdruck hervorrufen wie der Schmerz selbst.

Tipp

Die Tumor-Schmerztherapie ist nach WHO-Richtlinien durchzuführen.

Die Schmerztherapie wird nach folgenden Richtlinien durchgeführt:

- Medikation nach Stufensystem,
- möglichst orale oder dermale Medikation,
- Medikation nach fixem Intervall,
- individuelle Titration und
- Augenmerk auf Detailfragen.

Es werden retardierte und nichtretardierte Pharmaka verwendet. Die Gabe eines retardierten Medikamentes führt idealerweise zu gleichmäßigen Plasma- oder Wirkortspiegeln. Zusätzlich müssen aber für Schmerzspitzen nichtretardierte Substanzen zur Wahl stehen (Bedarfsmedikation), damit auf eine Änderung in der Schmerzdynamik reagiert werden kann.

Tipp

Die Dosisanpassungen gerade bei opiatgewohnten Patienten kann in großzügigen Schritten erfolgen.

Eine Steigerung der Dosis um 30 % hat sich bewährt. Gegen mögliche Nebenwirkungen der analgetischen Medikation muss eine Prophylaxe durchgeführt werden.

Analgetika

- Retardierte Pharmaka für stabile Wirkspiegel
- Bedarfsmedikation zusätzlich
- Prophylaxe der Nebenwirkungen.

Analgetika der WHO-Stufe I

Hier haben sich die Substanzen Metamizol, Ibuprofen und Paracetamol bewährt. Der Einsatz von Metamizol ist bei neuropathischen Schmerzen sehr sinnvoll. Ibuprofen besitzt eine antiphlogistische Wirkung und kann bei entzündlichen Prozessen eingesetzt werden, ebenso andere Coxibe.

Cave
Salicylate und verwandte Substanzen werden wegen deren möglicher Interaktion mit der Thrombozytenfunktion nicht zur Dauertherapie eingesetzt.

Analgetika der WHO-Stufe II

Zusätzlich werden hier schwache Opioide eingesetzt.

Dies kann als Mono- oder auch als Kombinationstherapie durchgeführt werden. Die am häufigsten verwendeten Vertreter dieser Gruppe sind Tramadol und Tilidin. Beide Substanzen liegen auch in retardierter Form vor und können mit nichtretardierten Pharmaka der selben Wirkstoffe kombiniert werden. Diese Medikamente unterliegen nicht dem Betäubungsmittelgesetz und sind frei rezeptierbar.

Analgetika der WHO-Stufe III

Auch hochpotente Opiate liegen in retardierter und nichtretardierter Form vor. Die Standardsubstanz ist Morphin. Daran werden Potenz und Nebenwirkungsspektrum der anderen Substanzen gemessen. Unterschiedliche Applikationsformen sind verfügbar (intravenös, subkutan, buccal, nasal, rektal und dermal).

Tipp

Bewährt hat sich insbesondere bei Dauerschmerz eine dermale Applikation.

Fentanyl und Buprenorphin können als Pflasterformulation appliziert werden.

- Niederpotente Opioide: Tramadol, Tilidin und Naloxon, Dihydrocodein.
- Hochpotente Opioide: Morphin, Fentanyl, Hydromorphon, Levomethadon, Oxycodon, Buprenorphin.

Die Auflistung ist unvollständig, aber klinisch ausreichend. Eine Reduktion der Opiatauswahl auf wenige Substanzen führt zu einer hohen Anwendungssicherheit.

Opiate wirken aufgrund ihres zentralen Mechanismus auf verschiedenen Empfindungsebenen. Neben der Analgesie durch Wirkung an den verschiedenen Opiatrezeptoren können sie eine Euphorisierung der Patienten bewirken, ein Effekt, der bei vielen onkologischen Patienten erwünscht ist. Morphin dämpft zudem die Atemnot, die von allen Patienten als sehr beängstigend erlebt wird.

Wirkung der Opiate

- Analgesie
- Euphorisierung
- Dämpfung der Atemnot.

Die beabsichtigten Wirkungen der Opiate haben allerdings nicht unerhebliche Nebenwirkungen zur Folge. Die potenzielle Atemdepression spielt klinisch keine Rolle. Sedierung wird hingegen meist als unangenehm empfunden, da sie den Patienten daran hindert, seinen sozialen Verpflichtungen nachzukommen. Das vordringliche Ziel einer suffizienten Analgesie ist Schmerzfreiheit möglichst ohne Sedierung. Eine weitere – meist temporäre – Nebenwirkung ist Übelkeit. Auch der Pruritus ist von vorübergehendem Charakter. Es gibt hingegen keine Gewöhnung des Gastrointestinaltraktes an Opiate bezüglich der Darmmotilität (Obstipation).

Nebenwirkung der Opiate

- Atemdepression
- Sedierung
- Übelkeit und Erbrechen
- Pruritus
- Obstipation bzw. Harnverhalt.

Adjuvanzien

Auch wenn die Evidenz für einige Adjuvanzien nicht vorhanden ist, so zeigt die klinische Anwendung eine deutliche Linderung verschiedener Symptome.

Anwendungsspektrum von Adjuvanzien

- Antiemetika und Laxanzien: Prophylaxe gegen Übelkeit und Obstipation
- Antiepileptika: neuropathische Schmerzen
- Antidepressiva: Kausalgie, Depression, Anhebung der Schmerzschwelle
- Kortikosteroide: Leberkapselschmerz, perifokales Ödem im ZNS
- Bisphosphonate: Knochenfiliae
- Neuroleptika: Übelkeit, Sedierung
- Anxiolytika: Schlafstörung.

Die prophylaktische Gabe von Antiemetika begleitet von Laxanzien führt zu einer deutlichen Abnahme der bereits geschilderten Nebenwirkungen und erhöht damit die Patientencompliance.

Gerade bei Neueinstellung eines opiatnaiven Patienten ist eine Nebenwirkungsprophylaxe sehr wichtig. Bei den Laxanzien haben sich nichtblähende Substanzen bewährt.

Tab. 37.1 Opioidumrechnungstabelle: 24 h, Dosierung in mg oder µg/h. (Nach Sittl u. Griessinger sowie Likar)

Wirkstoff				
Morphin oral	30	60	90	120
Morphin s.c., i.v.	10	20	30	40
Tramadol oral	150	300	450	600
Hydromorphon oral	4	8	12	16
Oxycodon oral		30		60
Fentanyl TTS dermal (in µg/h)		25		50
Buprenorphin sublingual	0,4	0,8	1,2	1,6
Buprenorphin s.c., i.v.	0,3	0,6	0,9	1,2
Buprenorphin dermal (in µg/h)	35	35	52,5	70

Zudem haben bereits viele Patienten Vorerfahrungen und berichten sehr schnell über Wirkung und Verträglichkeit eines Laxans.

Antiepileptika besitzen eine gute Wirkung auf neuropathische Schmerzen, die z. T. auf Opiate nicht zufriedenstellend reagieren. Pregabalin ist hierbei das Medikament mit dem besten Risiko-Wirkungs-Profil. Die trizyklischen Antidepressiva wie z. B. Amitryptilin erhöhen bereits in niedrigen Dosierungen die Schmerzschwelle: Schmerz wird später wahrgenommen.

Cave
Allerdings setzt dieser Effekt mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 1–2 Wochen ein. Eine Information des Patienten über diese Verzögerung ist wichtig.

Die Bedeutung der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren wird die Zukunft zeigen. Eine Zunahme der Verschreibungshäufigkeit aufgrund des verbesserten Nebenwirkungsprofils ist zu erwarten.

Die Reduktion von fokalen Ödemen durch Steroide, z. B. bei einem Ödem im ZNS, aber auch im Bereich der Leber oder von Weichteilen, führt zu einer Schmerzreduktion.

Die Datenlage für Kalzitonin und Bisphosphonate ist aus algesiologischer Sicht erstaunlicherweise dürftig, wenn auch die klinische Erfahrung für eine gute Wirksamkeit spricht. Die osteoklastische Aktivität wird reduziert, wodurch ein koanalgetischer Effekt erzielt wird. Neuroleptika dienen der Sedierung, aber auch der Antiemesis. Bei progredientem Tumorleiden finden sich häufig Schlafstörungen oder Angstzustände. Anxiolytika und eine adäquate Schlafmedikation können dem Patienten eine deutliche Steigerung seiner Lebensqualität bringen.

Durch eine supportive Medikation lassen sich viele Probleme lindern oder gar beseitigen. Die Aufmerksamkeit des Therapeuten sollte daher den Detailfragen gelten.

- Antiemetika: Metoclopramid, Domperidon, Haloperidol, Aprepitant etc.
- Laxanzien: Macrogol, Lactulose, Bisacodyl, Füllstoffe, periphere Opiatantagonisten etc.
- Antiepileptika: Gabapentin, Praegabalin, Carbmazepin, Phenytoin etc.
- Antidepressiva: trizyklische Antidepressiva, SSRI
- Steroide: Fortecortin etc.
- Bisphosphonate und Kalzitonin: Clodronat, Pamidronat
- Neuroleptika: Haloperidol, Dehydrobenzperidol
- Anxiolytika, Schlafmedikation: Bromazepam, Zopiclon.

Die angegebenen Wirkstoffe stellen nur einen Ausschnitt aus den therapeutischen Möglichkeiten dar, haben sich aber in der klinischen Erfahrung der Autoren bewährt.

Zu einer suffizienten Schmerztherapie gehören neben der Diagnosestellung die Auswahl der entsprechenden Analgetika und Adjuvanzien.

Cave
Monotherapien sind meist aufgrund einer dosisabhängigen Zunahme von Nebenwirkungen nicht indiziert.

Reine Opiatagonisten (Morphin, Fentanyl etc.) sollen nicht mit Partialagonisten (Buprenorphin) kombiniert werden, da es zu ausgeprägten, sehr therapieresistenten Schmerzspitzen kommen kann. Eine Umstellung ist allerdings möglich. Die am weitesten verbreitete Angst ist aber immer noch die Furcht vor Opiattoleranz und Entzug.

Cave
Agonisten und Partialagonisten sollen nicht kombiniert werden.

Die Umstellung von einem Opiat auf ein anderes ist bei Pharmaka der gleichen Wirkstoffgruppe (Agonisten, Partialagonisten) meist unproblematisch. Tab. 37.1 zeigt Anhaltswerte der Tagesäquivalenzdosen.

Cave
Bei der dermalen Einstellung gilt zu beachten, dass in den ersten 12 h nach Aufbringen des Pflasters die Wirkstoffkonzentration unter der gewünschten Zielkonzentration liegt.

Eine Fortführung der initialen Therapie ist daher für diesen Zeitraum notwendig.

Nach weiteren 12 h steigt die Wirkstoffkonzentration weiter an, liegt aber z. T. schon nahezu im therapeutischen Bereich. In dieser und den folgenden Phasen ist eine Be-

darfsmedikation notwendig. Nach 24 h ist die Zielkonzentration erreicht. Nach insgesamt 72 h wird das Pflaster an einer anderen Stelle der Körperoberfläche erneuert. Kommt es vor Pflasterwechsel zu einer Schmerzverstärkung, kann das Wechselintervall bis auf 60 oder 48 h reduziert werden. Empfindet der Patient einen zunehmenden Dauerschmerz, so muss die Pflasterdosis erhöht werden. Ab einer Dosis von etwa 200–300 µg/h von transdermalem Fentanyl sollte ein Methodenwechsel bedacht werden. Eine frühzeitige Portanlage zur Schmerztherapie und Ernährung ist hier sehr hilfreich.

Tipp

Frühzeitig sollte man an eine Portanlage denken.

Duschen und Baden ist unter einer dermalen Opiattherapie möglich. Tätigkeiten, die mit einer verstärkten Hautdurchblutung einhergehen, führen zu einer verbesserten Resorption des Wirkstoffes.

Tipp

Ein überlappender Pflasterwechsel ist aufgrund des subkutanen Depots nicht notwendig. Eine Reduzierung des Wechselintervalls von 72 h auf 48 h ist möglich.

Invasive und adjuvante Interventionen

Nach Ausschöpfen der nichtinvasiven Therapiemöglichkeiten stehen alle invasiven Verfahren wie die Lokoregionalanästhesie, die Neuromodulation, die Neurodestruktion sowie die intravenöse oder subkutane Medikamentenapplikation zur Verfügung.

Ein Methodenwechsel ist insbesondere dann angezeigt, wenn mit der bestehenden Medikation kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann. Insbesondere bei neuropathischen Schmerzen kann eine Erhöhung der peroralen oder dermalen Opiatdosis nicht zum gewünschten Erfolg führen, sondern vielmehr eine deutliche Verstärkung von Nebenwirkungen hervorrufen. Bereits eine Umstellung auf eine (einfache) subkutane Opiatapplikation kann hier zu einer Symptomverbesserung führen. Bleibt diese aus, muss an eine peridurale oder intrathekale Applikation gedacht werden. Frühzeitig sollte in solchen Situationen der Kontakt zu schmerztherapeutischen Einrichtungen gesucht werden, um eine zügige Versorgung des Patienten zu gewährleisten. In Anbindung an ambulante Pflegedienste ist selbst mit diesen Verfahren eine ambulante Versorgung möglich und mittlerweile kein Hinderungsgrund mehr, dem Patienten eine solche Therapieform zukommen zu lassen.



Abb. 37.4 PCA-Pumpe (Fa. Sims-Deltec)

Tipp

Frühzeitig sollte man auch an invasive Schmerztechniken denken und Kontakt zu jeweiligen Einrichtungen suchen.

Mittlerweile existieren sehr einfache Pumpensysteme, die eine Vielzahl von Applikationsformen zulassen (z. B. Abb. 37.4). Die Anwendung solcher Verfahren sollte in der interdisziplinären Diskussion geklärt werden. Auch eine radioonkologische Therapie, gerade bei ossären Prozessen, bewirkt eine ausgeprägte Schmerzlinderung. Operative Versorgungen sind aus schmerztherapeutischer Sicht ebenfalls immer wieder indiziert.

37.1.5 Psychotherapeutische, spirituelle und physiotherapeutische Angebote

Tumorkranke leiden u. a. auch daran, dass sie eine lebenslimitierende Erkrankung haben. Eine umfassende Schmerztherapie oder Palliativmedizin muss daher diesem Umstand besonders Rechnung tragen.

Angebote zur psychotherapeutischen und spirituellen Mitbetreuung durch Fachdienste werden häufig gerne angenommen. Weitere Ausführungen zu dieser Thematik werden in ▶ Abschn. 37.2 gemacht.

Physiotherapeutische Maßnahmen tragen zu einer Verbesserung des Lebensgefühls bei. Zudem kann beispielsweise eine Lymphdrainage selbst durch Reduktion von Ödemen analgetisch wirken.

37.1.6 Fallbeispiel

Der 70-jährige Patient stellt sich mit der Diagnose eines metastasierenden Prostatakarzinoms vor.

Der Schmerz wird auf der numerischen Ratingskala (0–10) mit 4 angegeben und ist im Bereich des Os sacrum lokalisierbar. Die Schmerzqualität ist dumpf, nicht einschießend oder elektrisierend. Eine ossäre Metastase wird gerade bestrahlt. Eine Vormedikation besteht nicht. Angegeben werden jeweilige Standarddosierungen (Normgewicht, Vitalparameter nicht verändert), die natürlich im Einzelfall deutlich variieren können. Die Therapie wird wie folgt begonnen (Angaben in Tagesdosen):

Medikamente der WHO-Stufe II

- Tramadol 100 mg retard: 1–0–1
- Tramaltropfen: 20 Trpf. bei Bedarf.

Im Verlauf der Erkrankung verändert sich die Schmerzqualität.

Es wird neu ein bis in die untere Extremität ziehender, neuropathischer Schmerz angegeben. Die Therapie wird ergänzt durch Nichtopioide:

Nichtopioide, Adjuvans

- Metamizoltabletten: 1–1–1–1 Tabl.
- Metamizoltropfen: 20–30 Trpf. bei Bedarf
- Gabapentin: nach einem Aufsättigungsschema bis 1200 mg pro Tag.

Der Schmerz nimmt weiter zu.

Auch nach Erhöhung der Tramadolmedikation beträgt die Schmerzintensität NRS 6–8. Zusätzlich äußert der Patient Schlafstörungen und erscheint in seiner Stimmung gedrückt. Therapieänderung wie folgt:

Medikamente der WHO-Stufe III: hochpotente Opioide, Adjuvanzien

- Umstellung von Tramadol auf dermales Fentanyl
- Beginn Fentanylpflaster 25 µg/h, Wechsel alle 3 Tage immer um 8.00 Uhr
- Nichtretardiertes Morphin 10 mg per os als Bedarfsmedikation
- Gabapentin, Metamizol weiter
- Amitriptylintabletten beginnend mit 10 mg zur Nacht
- Zopiclon 3,75 mg zur Nacht als Schlafmedikation
- Prophylaktisch: Movicol 3–6 Beutel pro Tag und Domperidon per os 10 mg vor den Mahlzeiten.

Eine weitere Schmerzzunahme wird durch eine Erhöhung des Fentanylpflasters um je 25 µg/h therapiert.

Bei einer dermalen Dosierung von 300 µg/h, einer Reduktion des Wechselintervalls auf zuerst 60, dann 48 h (Schmerzzunahme vor Pflasterwechsel) sowie einem weiteren Bedarf von oralem nichtretardiertem Morphin wird eine Umstellung von dermalem Fentanyl und oralem Morphin auf ein s.c.-Pumpensystem mit Morphin vorgenommen.

Die ◘ Tab. 37.1 gibt eine Umrechnung der einzelnen Opioide an. Bei Notwendigkeit kann eine Beimedikation z. B. mit Haldol, Midazolam, S-Ketamin etc. vorgenommen werden. Mit diesem System sind die Patienten meist sehr gut bis in und durch die Terminalphase zu führen.

37.2 Psychosoziale Onkologie in der Strahlentherapie

M. Keller, I. Weis, R. Verres

37.2.1 Strahlentherapie im Erleben von Patienten

Folgende Charakteristika der Strahlentherapie prägen das subjektive psychische Erleben:

- Die Bestrahlung ist keiner sinnlichen Wahrnehmung zugänglich.
- Die völlig unbekannte Situation, die räumlichen und technischen Bedingungen der Bestrahlung werden anfangs als bedrohlich und ängstigend erlebt.
- Die Strahlenbehandlung verlangt den Patienten absolute Passivität und Immobilität ab.
- Nebenwirkungen der Bestrahlung treten manchmal auf, noch bevor die Wirkung der Behandlung eintritt.

Werden Tumorpatienten erstmals mit der Strahlentherapie konfrontiert, mobilisieren sie zunächst häufig irratio-

nale Befürchtungen und Assoziationen: Die Bestrahlung könnte ein Indiz für eine unheilbare Tumorerkrankung sein, die Behandlung könnte sie aufgrund äußerer Veränderungen als Tumorpatienten kenntlich machen oder zu schwerwiegenden, irreversiblen Schäden führen – hierzu zählt die Vorstellung von »Verbranntwerden«. Ungeachtet der beachtlichen Fortschritte in der Radiotherapie, schonender Verfahren und reduzierter Nebenwirkungen, halten sich irrationale Vorstellungen von einer zerstörerischen Wirkung der unsichtbaren Energie hartnäckig.

Cave

Befürchtungen und Ängste der Patienten werden erheblich von Vorerfahrungen aus dem sozialen Umfeld geprägt.

Strahlentherapie wird jedoch nicht ausschließlich als bedrohlich und unheimlich erlebt, sondern steht auch für Hoffnung auf Heilung. Erfahrungsberichten von Patienten zufolge, erleben zwei Drittel der Patienten mit zunehmender Gewöhnung das Bestrahlungsgerät als Heilquelle, verbunden mit angenehmen Empfindungen (Verres u. Klusmann 1997).

Es sind im Wesentlichen 2 Aspekte, die der Strahlentherapie den Charakter von Bedrohung und Unheimlichkeit verleihen können:

- die Angst vor etwas gänzlich Unbekannten und
- das »Unbegreifliche« der Strahlenbehandlung, die keiner sinnlichen Wahrnehmung zugänglich ist – ohne die Möglichkeit, einer eventuellen Gefahr »ins Auge zu sehen«.

Beide Aspekte sind im subjektiven Erleben mit Machtlosigkeit und weitgehendem Kontrollverlust assoziiert, für die zunächst keine bewährten Modi der Bewältigung verfügbar sind. Entsprechend werden anfangs die Räume, die riesigen Apparaturen, die unbekannten Geräusche als befremdend oder ängstigend erlebt. Umso wichtiger ist es, dem Patienten durch innere Ruhe und persönliche Zuwendung ein möglichst sicheres Gefühl des Aufgehobenseins zu geben.

Vor Beginn der Strahlentherapie prägen Unsicherheit und schwer benennbare Befürchtungen das Befinden der meisten Patienten. Diese situative Angst vor Behandlungsbeginn ist zumeist nicht als psychopathologische Reaktion, sondern als adäquat zu verstehen (Andersen u. Tewfik 1985). Etwa 10-20 % der Patienten haben behandlungsbedürftige Ängste (Stiegelis 2004). Bei angemessener Vorbereitung und persönlicher Begleitung durch die medizinischen Behandler verringern sich Angst und Verunsicherung meist nach den ersten Bestrahlungen, je besser der Patient die Behandlung verstehen kann und je deutlicher die konkreten und atmosphärischen Behandlungsbedingungen das Gefühl von Vorhersagbarkeit, Verlässlichkeit und Sicherheit ermöglichen (Janda et al. 2000, Geinitz et al. 2001). Mit der Erfahrung, die ersten Bestrahlungen bei in der Regel unbeeinträchtigtem körperlichen Befinden »überstanden« zu haben, kommt es meist zu einer allgemeinen Beruhigung. Während 58 % der Patienten ausgeprägte Angst vor Therapiebeginn angaben, persistierte sie nur bei 10 % während der weiteren Behandlung (Lamszus u. Verres 1997, Stiegelis et al. 2004).

Im Behandlungsverlauf kann es insbesondere mit dem Auftreten therapiebedingter Beschwerden wie Schmerzen, Erschöpfung, Mucositis oder ausgeprägter Übelkeit zu psychischer Belastung in Form depressiver Symptome bei 12–31 %, gelegentlich zu manifester Depression kommen (Padilla 1990, Chawla et al. 1999, Stiegelis et al. 2004). Es ist wichtig, durch subtile Wahrnehmung des Patienten Trauer, Traurigkeit und Depression zu unterscheiden (Schulz-Kindermann 1997a). Für eine Depression sprechen anhaltende Niedergeschlagenheit, Verlust von Interesse, Freud- und Hoffnungslosigkeit, Antriebshemmung und Schlafstörungen (Keller 2010).

Tipp

Während bei einer manifesten Depression eine medikamentöse Behandlung notwendig werden kann, ist sie bei Traurigkeit wirkungslos: Hier hilft nur einfühlsames Verstehen.

Die Besorgnis um den ungewissen Therapieerfolg wird von einem Viertel der Patienten als belastend genannt (Munro et al. 1996). Meist werden weniger die Nebenwirkungen an sich als belastend erlebt, sondern die damit verbundenen Befürchtungen und Phantasien, dass es sich um Hinweise auf eine fortschreitende Tumorerkrankung oder eine außergewöhnliche Unverträglichkeit der Therapie handeln könnte.

Tipp

Je besser Patienten auf Art und Dauer unvermeidlicher vorhersehbarer Nebenwirkungen vorbereitet sind, umso besser sind sie in der Lage, sie zu tolerieren.

Gegen Therapieende kommt es gelegentlich zu einer unerwarteten Labilisierung, Verunsicherung und Ängstlichkeit, nicht selten unter dem Bild somatischer Beschwerden. Dieses Phänomen der Entlassungsangst ist nachvollziehbar, wenn den Patienten unklar ist, wie es angesichts des Verlusts von Sicherheit und Kontrolle über das Krankheitsgeschehen, nicht zuletzt von vertraut gewordenen

Personen und Umgebung, weitergehen wird (Greenberg 1998). Diese Reaktionen sind in der Regel vorübergehend und selten schwerwiegend. Einige Monate nach Therapieende, wenn keine dauerhaften Therapiefolgen zurückbleiben, normalisieren sich psychisches und körperliches Befinden parallel. Die meisten der kurativ behandelten Patienten beurteilen in dieser Phase ihre Lebensqualität nicht schlechter als gesunde Personen (Geinitz et al. 2006, Stiegelis 2004).

Soziale Belastungen

Patienten und ihre Angehörigen erfahren durch die Krebserkrankung auch in Bezug auf ihr soziales Leben deutliche, oft dramatische Veränderungen. Betroffen sind z. B. das Familienleben, das Erwerbsleben und die Freizeitgestaltung.

Insbesondere bei chronischem Verlauf bzw. Fortschreiten der Erkrankung sind auch die materielle Absicherung bzw. Lebensgrundlagensicherung, der soziale Status oder auch die Fähigkeit zur Selbstversorgung in Gefahr.

Im Rahmen einer Strahlentherapie kommen soziale Auswirkungen der Erkrankung häufig nur zur Sprache, wenn sie die Durchführung der Behandlung behindern oder wenn der Arzt direkt danach fragt.

Tipp

Fragen zur sozialen Belastung:

Macht sich der Patient oder seine Angehörigen Sorgen

- um die Erwerbsfähigkeit, berufliche Situation, finanzielle Sicherheit?
- um die Versorgung von Kindern oder pflegebedürftigen Angehörigen, die Selbstversorgung, die Wohnsituation, eine befürchtete Abhängigkeit von anderen?
- um die praktische Bewältigung der sozialen Belastungen?

Das Angebot einer psychosozialen Beratung bedeutet eine wichtige Entlastungsmöglichkeit für Patienten und Angehörige und sollte daher allen Patienten vermittelt werden.

Im Rahmen der Beratung wird nach möglichen Perspektiven und individuellen Lösungen für die konkreten Alltagsprobleme gesucht und deren Umsetzung unterstützt. Dies trägt zur Lebensqualität bei und kann Ängste reduzieren. Ein niederschwelliges Beratungsangebot – z .B. zum Thema Rehabilitation oder Schwerbehindertenausweis, Information zu sozialrechtlichen Möglichkeiten – kann in hohem Maße zur Reduzierung von Sorgen und psychischer Stabilisierung beitragen. Je mehr der Patient in der Klinik erlebt, dass es auch für seine psychosozialen Sorgen Ansprechpartner und professionelle Hilfestellungen gibt, umso eher wird er sich in der Klinik auch menschlich aufgehoben fühlen und ganz generell geneigt sein, Vertrauen zu empfinden.

In der Klinik bieten Sozialarbeiter in Sozialdiensten eine entsprechende psychosoziale Beratung an. Im ambulanten Sektor gibt es verschiedene Institutionen – Krebsberatungsstellen, Pflegeberatung, Palliativnetzwerk, Soziale Dienste etc. – an die Patienten verwiesen werden können.

Cave

Wirtschaftliche Belastungen infolge einer Krebserkrankung haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen und betreffen die gesamte Familie, insbesondere bei chronischem Verlauf und in der Palliativsituation.

Bei Beendigung der Strahlentherapie stellt sich insbesondere bei stationärer Behandlung die Frage der weiteren Versorgung. Bei fortschreitender Erkrankung haben Patienten und ihre Familien Unterstützungs- und Beratungsbedarf zur körperlichen Versorgung (Grundpflege und Behandlungspflege), zu Hilfsmitteln, zur hauswirtschaftlichen Versorgung, zur Betreuung und zur Finanzierung dieser Hilfen.

Tipp

Gutes Versorgungsmanagement beginnt frühzeitig und besteht aus dem Erkennen des Bedarfs, einer adäquaten Beratung und der Organisation notwendiger Maßnahmen.

Versorgungsmanagement beinhaltet neben der guten pflegerischen Versorgung auch, die Voraussetzungen für eine möglichst gute Teilhabe am familiären, beruflichen und sozialen Leben zu verbessern.

Sozialrechtliche Themen

Patienten haben bei einer Krebserkrankung folgende Leistungsansprüche:

- Anschlussheilbehandlung
- Schwerbehindertenausweis einschließlich verschiedener Merkzeichen
- je nach Lebenssituation Krankengeld, Übergangsgeld, Rente, Arbeitslosengeld I und II, Grundsicherung, Mehrbedarf etc.,
- Anspruch auf weitere Leistungen der Krankenkasse/Pflegekasse und anderer Versicherer
- Zuwendungen aus Härtefonds.
- Insbesondere bei progredienter Erkrankung kann sich die Frage nach einer Vorsorgevollmacht oder rechtlichen Betreuung stellen.

Anschlussheilbehandlung (AHB), Rehabilitation

Medizinische Rehabilitation verfolgt einen ganzheitlichen Ansatz, der die wechselseitigen Beziehungen zwischen den Gesundheitsproblemen einer Person und ihren Kontextfaktoren berücksichtigt, um einen bestmöglichen Rehabilitationserfolg im Sinne der Teilhabe am gesellschaftlichen und beruflichen Leben zu gewährleisten. (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation BAR 2010).

Wichtige Rehaziele sind die Verringerung funktioneller Beeinträchtigungen und Beschwerden als Folge von Tumorerkrankung/Behandlung, möglichst hohe Selbständigkeit und Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.

Eine AHB wird während der Strahlentherapie eingeleitet und üblicherweise 2–4 Wochen nach Therapieende durchgeführt. Kostenträger der AHB sind bei onkologischen Patienten in der Regel die Rentenversicherungen (DRV) Bund oder Länder. Neben der AHB sind für Patienten mit erheblichen Funktionsbeeinträchtigungen spezialisierte Rehaangebote herauszufinden.

Bei jeder Beratung sind die individuelle Situation des Erkrankten, sein Rehabedarf, Erwartungen und Wünsche ebenso zu berücksichtigen wie Vorgaben der Kostenträger, Spezialisierung der Einrichtung und der individuell geeignete Rehazeitpunkt.

Tipp

Onkologische Patienten nach Strahlentherapie können eine medizinische Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch nehmen.

Beratung und Organisation liegt in der Akutklinik beim Sozialdienst, der behandelnde Arzt erstellt den erforderlichen Befundbericht.

37.2.2 Aufklärung, Vorbereitung und Unterstützung

Fast alle Tumorpatienten haben zu Beginn und während der Strahlentherapie ein ausgeprägtes Bedürfnis nach Informationen, nach Aufklärung und Beteiligung an der Therapieentscheidung (Timmermans et al. 2006).

Sie wünschen sich dies in erster Linie von ihrem Radioonkologen, und zwar ohne selber »Fragen stellen« zu müssen (Poroch 1995; Hinds u. Moyer 1997). Patientenzentrierte Aufklärung beschränkt sich nicht auf das initiale Aufklärungsgespräch über Ziel, Ablauf und Nebenwirkungen der Strahlentherapie, sondern berücksichtigt die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten im Behandlungsverlauf.

Angemessene Aufklärung und Vorbereitung auf die Strahlentherapie wirken als emotionale und kognitive Orientierungshilfen, die Patienten bei der Bewältigung von Krankheit und Behandlung unterstützen und therapiebedingte Belastungen auf das unvermeidliche Maß reduzieren (Wenz et al. 2001). Sie kommen dem Anliegen der Patienten entgegen, gegenüber der erzwungenen Passivität während der Bestrahlung eigene Aktivitäten zu entwickeln, mit denen sie die Behandlung, etwa durch flankierende Maßnahmen, ergänzen können.

Radioonkologen bemühen sich in der Regel um angemessene Aufklärung, nicht selten mit erheblichem Zeitaufwand. Strahlentherapeuten können Patienten mit einer patientenzentrierten, an den Bedürfnissen der Patienten orientierten Gesprächsführung effektiv zu stärkerer Eigeninitiative und aktiver Beteiligung an Therapieentscheidungen verhelfen, und ihre eigene berufliche Belastung verringern (Timmermans et al. 2006; Sehlen et al 2009; Schäfer u. Herbst 2003). Die zeitliche Investition in differenzierte Patientenaufklärung kann – je nach Grundhaltung – vom Arzt selbst als Belastung empfunden werden, im günstigen Fall aber auch als eine befriedigende Erfahrung, da der Arzt auch auf diese Weise seine eigene Professionalität erlebt und die Chance nutzt, echte Beziehungen zu den ihm anvertrauten Patienten einzugehen.

Cave

Entscheidend für die Effektivität ist jedoch nicht, was dem Patienten gesagt wurde, sondern wie es bei ihm angekommen ist. Da Missverständnisse und Fehlwahrnehmungen häufig sind, sollten sich Ärzte durch Rückfragen vergewissern, wie Informationen beim Patienten angekommen sind.

Effektive Kommunikation, die sich am Prinzip des Dialogs, an den Bedürfnissen und Reaktionen des Patienten orientiert, ist letztendlich zeitsparend.

Zeitraubend werden z. B. immer wiederkehrende Fragen von Patienten dann, wenn ihre eigentlichen, vielleicht nicht deutlich genug geäußerten Fragen nicht zufriedenstellend beantwortet wurden (Timmermans et al. 2006).

Cave

Beeinflussungen aus dem sozialen Umfeld, vom »Hörensagen«, können zu erheblich verzerrter Wahrnehmung der Strahlentherapie und zu unerkannten Kommunikationsbarrieren führen.

So irrational solche subjektiven Vorstellungen sein mögen, emotional sind sie ausgesprochen wirksam. Deshalb sollten im ersten Aufklärungsgespräch zunächst die Vorerfahrungen und eventuelle subjektive Vorstellungen zur Strahlentherapie erfragt und bei der weiteren Aufklärung berücksichtigt werden (Maguire, Faulkner et al 1996).

Vorbereitung der Strahlentherapie

Die Vorbereitung auf die Behandlung erfolgt am besten durch eine erlebensnahe, dabei sachliche Beschreibung

von zeitlichem Ablauf und räumlichen Bedingungen der Strahlentherapie.

Möglichst konkrete Information über den Ablauf der Strahlentherapie und exakte Angaben zur Behandlungsdauer ermöglichen Patienten eine Vorstellung, womit sie zu rechnen haben (Rainey 1985; Poroch 1995; Hinds u. Moyer 1997). Die gedankliche Antizipation unterstützt nicht nur die kognitive Verarbeitung, ein mentales »Inden-Griff-Bekommen«, sondern fördert auch die Mobilisierung verfügbarer Ressourcen, mit denen es Patienten besser gelingt, anstrengende Behandlungsphasen durchzuhalten. Eine weitere wichtige Orientierungshilfe besteht in der Ankündigung und Erläuterung konkreter Sinneseindrücke (z. B. Geräusche, Signalleuchten usw.), die Patienten während der Bestrahlung erleben.

Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen

Je genauer dem Patienten die zu erwartenden Nebenwirkungen, der wahrscheinliche Zeitpunkt und die Dauer ihres Auftretens erklärt werden, desto sicherer wird der Arzt als glaub- und vertrauenswürdig erlebt.

Wenn mit irreversiblen funktionellen Beeinträchtigungen, etwa von Sphinkterfunktion, Erektionsfähigkeit oder Fertilität als Therapiefolge zu rechnen ist, sind frühzeitige Aufklärung und Einleitung geeigneter Maßnahmen (z. B. Sperma-Konservierung, hormonelle Substitution) unerlässlich.

Tipp

Sexuelle Funktionsstörungen als Behandlungsfolge, von Patienten oft schamhaft verschwiegen, sollten von Ärzten aktiv angesprochen werden. Dazu gehört auch der Hinweis, dass solche Funktionsstörungen gegebenenfalls zur Entdeckung anderer Formen von Erotik und Zärtlichkeit führen können.

Mit dem Wissen um erwartbare, zumeist reversible Nebenwirkungen lässt sich verhindern, dass Patienten auftretende Beschwerden, etwa eine kontinuierliche Verschlechterung des Befindens, Übelkeit oder Erschöpfung, als untrügliche Zeichen fortschreitender Erkrankung oder erfolgloser Therapie fehlinterpretieren.

Solche Gedanken scheinen vielen Patienten zudem so selbstverständlich, dass sie diese kaum von sich aus mitteilen. Entgegen Vorbehalten, eine detaillierte Schilderung wahrscheinlicher Nebenwirkungen würde v. a. ängstliche Patienten unnötig verunsichern, belegen einige Untersuchungen einen deutlichen Angst reduzierenden Effekt umfassender Aufklärung zu den Auswirkungen der Strahlentherapie (Rainey 1985; Pruitt et al. 1993; Poroch 1995; Hinds u. Moyer 1997). Viele Patienten eignen sich im Verlauf der Behandlung ein umfangreiches und effektives Repertoire an kognitiven und Verhaltensstrategien an. Schließlich sollten Patienten regelmäßig über Möglichkeiten weitergehender Unterstützung durch Sozialarbeiter, Selbsthilfegruppen, Psychoonkologen und Seelsorger informiert werden.

Spezielle vorbereitende Maßnahmen

Ergänzend zur persönlichen Aufklärung durch den Strahlentherapeuten wurden unterschiedliche Modi patientenorientierter und erlebensnaher Vorbereitung auf die Strahlentherapie entwickelt.

In einigen Zentren in den USA und Europa erfolgt dies in Form standardisierter Programme durch medizinisches Personal (Poroch 1995; Hinds u. Moyer 1997; Wengström et al. 1999). Visuelle Methoden – Videos, Diaserien, gedrucktes Bildmaterial, persönliche Führung mit Besichtigung der Behandlungsräume und Geräte – und individuelle Betreuung durch Pflegekräfte erfordern zwar zunächst einen höheren zeitlichen Aufwand, sind aber effektiver als Printmedien, weil sie eine sinnliche Vorstellung und Antizipation ermöglichen (McQuellon et al. 1998; Haggmark et al. 2001). Ergänzende Entspannungs- und Imaginationsverfahren während der Strahlentherapie haben sich in kontrollierten Studien als effektiv erwiesen mit Verringerung von Angst, von therapieinduzierten Beschwerden und mit höherer Behandlungszufriedenheit (Luebbert et al. 2001, Schlömer-Doll 1997b).

37.2.3 Identifizierung von Patienten mit erhöhtem psychosozialen Risiko

Der überwiegenden Mehrzahl der Patienten gelingt es, ihre Fähigkeiten im Verlauf der Strahlentherapie so weit zu mobilisieren, dass sie die Behandlung ohne schwerwiegende psychische Reaktionen durchstehen können.

Abhängig von Tumorlokalisation, Krankheitsstadium und Folgen der Strahlentherapie entwickeln etwa 5–30 % der Patienten während der Strahlentherapie behandlungsbedürftige psychische Störungen bzw. Krisenreaktionen (Stiegelis 2004); bei stationär behandelten Patienten ist die Prävalenz infolge ungünstiger Krankheitsselektion höher (Greenberg 1998, Fritzsche et al 2004). In einem heterogenen Kollektiv ambulant bestrahlter Patienten wiesen 37 % hohe psychosoziale Belastungswerte auf. Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und weibliche Patientinnen waren stärker belastet (deVries et al. 1999). Um schwerwiegende Komplikationen der Behandlung zu verhindern oder zu verringern, sollten Radioonkologen die Patienten mit erhöhter seelischer Vulnerabilität frühzeitig, möglichst vor Auftreten einer Krise, erkennen können (Fritzsche et al 2004; Faller et al 2003; Sehlen et al. 2003; Keller et al. 2004,). Medizinisch-technische

Assistentinnen (MTRA) können hierzu oft wichtige Beobachtungen liefern, da sie die Patienten näher kennen (Donath u. Verres 1996).

Spezielle Krankheits- bzw. behandlungsbedingte Risikofaktoren sind:

- ZNS-Tumoren (primär und sekundär),
- progrediente Tumorerkrankung, palliatives Therapieziel,
- ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung als Krankheits-/Behandlungsfolge
- körperliche Beschwerden als Folge der Strahlentherapie.

Cave
Je ausgeprägter die krankheits- und behandlungsbedingte Beeinträchtigung ist, umso eher kommt es zu einem Missverhältnis von Belastungen und Fähigkeiten der Patienten.

Bestmögliche supportive Symptomlinderung ist daher eine wichtige präventive Maßnahme, die psychische Krisen vermeiden hilft.

Die individuelle Vulnerabilität von Patienten lässt sich anhand der folgenden Leitfragen zu psychosozialen Risikofaktoren eruieren:

- Liegen frühere psychische Erkrankungen, psychiatrische bzw. psychotherapeutische Behandlung vor?
- Sind frühere traumatische Erfahrungen bekannt?
- Gibt es vorbestehende Angststörungen, Phobien (insbesondere Klaustrophobien), Panikattacken?
- Ressourcen: Sind Angehörige als »Begleitschutz« verfügbar? Wie wurden frühere Belastungssituationen bewältigt?

Das Risiko von Krisen- oder Belastungsreaktionen steigt mit dem Ausmaß aktueller und lebensgeschichtlicher Belastungen und unzureichender Ressourcen.

Mit Hilfe der o. g. orientierenden Fragen können die meisten hoch belasteten Patienten zutreffend identifiziert werden. Auch Screeninginstrumente, z. B. Fragebogen zur psychosozialen Belastung, sind geeignet, um Hinweise auf psychische Risiken zu erhalten (Strittmatter 1997; de Vries et al. 1998; Sehlen et al. 2003; Herschbach 2006; Sommerfeldt et al. 2007; Brix et al 2008). Sie ersetzen allerdings nicht die individuelle Diagnostik.

37.2.4 Tumor- und behandlungsspezifische Besonderheiten

Einige Tumorlokalisationen sowie besondere Therapiemodalitäten gehen häufiger mit psychischen Belastungen bzw. Störungen einher.

Hirnorganische Funktionsstörungen mit Beeinträchtigungen von Affekten, Kognitionen, Wahrnehmung und Bewusstsein sind häufiger bei primären Tumoren des ZNS und zerebralen Metastasen, unter Kortikoid- und Interferon-Medikation sowie hochdosierter Opiatgabe. Je nach Tumorlokalisation reicht das Spektrum relevanter Störungen von geringer Stimmungslabilität bis zu schweren Störungen von Persönlichkeit oder Bewusstsein (Schmidt u. Bauer 1990; Stiefel u. Razavi 1994).

Cave
Kognitive und sensomotorische Defizite, Störungen von Bewusstsein und Affektivität können während der Strahlentherapie zunehmen und die Compliance bis hin zum Behandlungsabbruch gefährden.

Neben der frühzeitigen Vorbereitung auf erwartbare und häufig reversible Störungen sind diese Patienten als Folge einer psychophysischen Regression in besonderem Maß auf Sicherheit und Vertrauen in ihre Behandler angewiesen. Ergänzend können Krisenintervention und supportive Kurzpsychotherapie erforderlich und nützlich sein (Schlömer-Doll 1997b).

Die zusätzliche Medikation mit Tranquilizern oder Neuroleptika ist in vielen Fällen nützlich (Greenberg 1998). Rehabilitative Maßnahmen in Form von Physiotherapie, Logopädie, neuropsychologischem Training sollten in diesen Fällen bereits behandlungsbegleitend begonnen werden.

Unter Maskenbestrahlung können zu Beginn oder im Verlauf der Strahlentherapie phobische Angstreaktionen bzw. Panikattacken auftreten. Vorbestehende klaustrophobische Symptome (Angst vor engen, geschlossenen Räumen) sollten regelmäßig vor Bestrahlungsbeginn eruiert werden, da diese Patienten auch bei kurzer Behandlungsdauer Panikattacken erleiden können, welche durch angemessene Begleitung verringerbar sind. Prophylaktische Maßnahmen haben einen entscheidenden Stellenwert zur Vermeidung schwerwiegender Angstreaktionen und Behandlungsabbrüche. Ergänzend zur anxiolytischen Medikation vor Bestrahlung sollten weitere unterstützende Maßnahmen ausgeschöpft werden, um Patienten den Wiedergewinn von Kontrolle zu ermöglichen. Dazu kann das Hören mitgebrachter Lieblingsmusik zählen, das vorübergehend Angst und psychische Belastung verringert (Clark et al 2006). Dazu zählt die Optimierung der Behandlungsbedingungen (Vermeiden von Wartezeiten, Aufrechterhalten von Sprechkontakt, kontinuierliche Betreuung durch MTRA). Entspannung, Hypnotherapie und Imaginationstechniken ermöglichen es Patienten, eigene Aktivitäten zur Angstreduktion zu nutzen, ihre Wirksamkeit ist eindeutig belegt (Luebbert et al. 2001, Krischer et al 2007).

Tipp

Techniken zur Beruhigung müssen allerdings in Phasen geringerer Angst eingeübt werden, da während Panikattacken oft keine ausreichende Angstreduktion mehr möglich ist.

Kortikosteroidinduzierte Nebenwirkungen umfassen ein breites Spektrum psychischer Auffälligkeiten von Angst, Unruhe, Agitiertheit über Depression, Derealisation bis hin zu psychotischen Episoden und Bewusstseinsstörungen. Es ist nicht vorhersagbar, ob und welche Symptome ein Patient entwickeln wird.

Die Symptomatik ist nicht dosisabhängig und nicht immer unmittelbar nach Absetzen reversibel, sondern kann noch einige Zeit persistieren. Da bei ZNS-Neoplasien häufig Steroide zur Hirnödemprophylaxe gegeben werden, sollten Steroideffekte berücksichtigt werden (Linn 1988; Stiefel et al. 1989; Breitbart 1992; Stiefel u. Razavi 1994). Die medikamentöse Behandlung orientiert sich jeweils an der Leitsymptomatik. Steht die ängstlich-agitierte Symptomatik im Vordergrund, sind nach zutreffender Beurteilung des Suizidrisikos Neuroleptika indiziert; in zweiter Linie Tranquilizer vom Diazepamtyp und ggf. Antidepressiva, wobei eine Latenz von 1–2 Wochen bis zum Wirkungseintritt zu berücksichtigen ist (Greenberg 1998). Ergänzend sollte eine supportive psychotherapeutische Betreuung erfolgen. Mit dem Patienten, und in der Regel auch mit den Angehörigen, ist die organische Ursache der psychischen Störung eingehend zu besprechen. Nach Absetzen von Steroiden ist mit einem Wechsel der Affektlage – etwa von einer hypomanen zu einer depressiven Stimmungslage – zu rechnen.

Angststörungen

Zustände ausgeprägter Angst können in der Strahlentherapie auf dem Boden von vorbestehenden Phobien (z. B. Klaustrophobie), organischen Hirnfunktionsstörungen oder generalisierten Angststörungen auftreten.

Aber auch ohne anamnestische Hinweise kann es, ausgelöst durch die Bedingungen der Bestrahlung, zu plötzlichen schweren Angstreaktionen kommen. Sie lassen sich häufig früheren traumatischen Erlebnissen (z. B. Kriegserlebnisse, Verschüttung) oder unbewältigten innerpsychischen Konflikten zuordnen, die unter stabilen Lebensbedingungen kompensiert und asymptomatisch waren und durch das Erleben von hilflosem Ausgeliefertsein während Strahlentherapie reaktiviert werden (Schulz-Kindermann 1997b). Diese Patienten geraten bereits bei der Vorstellung, allein in einem abgeschlossenen Raum zu bleiben oder sich in quälende Nähe zum Bestrahlungsgerät zu begeben, in Panik. Das Ausmaß der Angst erscheint unangemessen, bzw. »übertrieben« und ist für Außenstehende schwer nachvollziehbar. Um Behandlungsabbrüche zu vermeiden, kann die vorübergehende Medikation mit schnell wirkenden Anxiolytika (Tranquilizer, ggf. Neuroleptika) erforderlich sein; oft reicht es aus, dass speziell geschultes Personal Sicherheit vermittelt und zur Beruhigung beiträgt, indem die Aufmerksamkeit auf Orientierungshilfen und das Aufrechterhalten von persönlichem Kontakt gelenkt wird.

Tipp

Ergänzend sollte mit dem Patienten eine Bedingungsanalyse der Angst, also eine Klärung Angst auslösender und Angst mindernder Umstände erfolgen.

Maßnahmen zur Angstreduktion zielen einerseits auf den Wiedergewinn mentaler Kontrolle, andererseits auf Sicherheit und Vertrauen in die Behandler ab. Beispiele sind

- die Wahl einer geeigneten Tageszeit,
- die vorherige Besichtigung der Räume,
- eine kontinuierlich verfügbare Bezugsperson,
- Kontakt mit Behandlern über Sprechanlage oder Videomonitor
- die Mitnahme beruhigender persönlicher Gegenstände, z. B. vertraute Musik über Kopfhörer.

Mit speziellen Verfahren, z. B. Entspannung, imaginativen oder hypnotherapeutischen Verfahren, lassen sich Angst- und Konditionierungsprozesse günstig beeinflussen.

Tipp

Es ist kaum möglich, einem Patienten die Angst »auszureden« oder wegzunehmen; Patienten können jedoch lernen, ihre Angst ‚in den Griff' zu bekommen und so zu bewältigen.

Die beruhigende Anwesenheit von MTRA's oder Ärzten kann Sicherheit und Entängstigung gewährleisten. Bei besonders ängstlichen Patienten können auch – zumindest in der Anfangsphase – ein Psychologe oder eine Musiktherapeutin sehr hilfreich sein.

Cave

Alle Signale, die Geringschätzung oder Unverständnis zum Ausdruck bringen, verstärken Angsterleben und Beschämung und müssen vermieden werden.

Konditionierungen

Konditionierungen spielen sowohl bei der Entstehung situativer Ängste als auch bei körperlichen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen eine Rolle.

Willentlich nicht beeinflussbar, werden sie infolge einer subkortikalen Bahnung durch bestimmte sensorische Reize – der Geruch in Warte- oder Behandlungsräumen, Signaltöne oder optische Stimuli – getriggert und durch Angst verstärkt. Nicht selten, z. B. bei gleichzeitiger Radio- bzw. Chemotherapie, treten konditionierte Reaktionen mit antizipatorischer Übelkeit bereits beim Betreten der Räume auf. Auch posttherapeutische Übelkeit und Emesis können durch Konditionierung verstärkt werden. Die üblichen Antiemetika sind dann manchmal nicht mehr wirksam und sollten nach Rücksprache mit dem Patienten durch Tranquilizer ergänzt werden. Auch im Behandlungsverlauf zunehmende situative Angst wird partiell durch Konditionierung aufrechterhalten und manchmal sogar verstärkt. Es hilft Patienten, die Ursachen dieser Reaktionen zu erfahren, an denen sie keine »Schuld« bzw. Verantwortung haben und die mit Willenskraft nicht so einfach zu überwinden sind. Angst reduzierende Tranquilizer sind unter der Bedingung wirksam, dass sie frühzeitig, d. h. ausreichend lang vor der Exposition verabreicht werden. Ist bereits ein gewisses Niveau an vegetativer Erregung oder Übelkeit erreicht, ist die Wirksamkeit deutlich geringer. Im Einzelfall sollten alle erkennbaren aversiven Reize soweit möglich minimiert werden.

Tipp

Hierzu zählt auch das Vermeiden langer Wartezeiten; ein häufig unterschätztes Problem.

Tipp

Sensorische Gegenstimuli, etwa mitgebrachte Düfte oder Audiokassetten, können die Konditionierungskaskade unterbrechen.

Musik- und kunsttherapeutische Unterstützung bei der seelischen Verarbeitung von Ängsten wurde auch im Kontext der Strahlentherapie eingesetzt und evaluiert (Verres 1999). Für alle an der Behandlung krebskranker Menschen beteiligten Personen ist noch der Hinweis wichtig, dass nicht nur Ängste, sondern auch Hoffnungen und vertrauensspendende Signale durch Zuspruch und Beruhigung konditionierbar sind. Die Erwartungen eines Patienten beim Betreten der Behandlungsräume werden nicht einfach durch zufällige Kontingenzen gesteuert, sondern sie können auch durch Freundlichkeiten von Mensch zu Mensch in eine emotional positive Richtung gelenkt werden, sodass die Ängste allmählich durch positive menschliche Erfahrungen überlagert werden. Die ergänzende Verabreichung von Psychopharmaka ist besonders dann sinnvoll, wenn das Personal in seiner Gesamtheit zunächst einmal bemüht war, eine vertrauenswürdige gute Atmosphäre zu schaffen (Rockenbauch et al. 2006; Baumann und Bünemann 2009; Bischof 2010; Hoefert und Härter 2010).

Abgesehen von den spezifischen psychischen Belastungen infolge der Radiotherapie begegnet man allen Formen psychosozialer Belastung oder Störung, mit denen Patienten bei der Verarbeitung der Tumorerkrankung und ihren Folgen konfrontiert sind.

Besonders im Bereich der stationären Strahlentherapie sollte der psychischen Situation von Tumorkranken nicht weniger als ihrer körperlichen Verfassung die notwendige Aufmerksamkeit zuteil werden (Fritzsche et al 2004). Es sollte nicht vergessen werden, dass Tumorerkrankungen eine existentielle Verunsicherung bedeuten. Gelingt es den Behandlern, sich in das Erleben des Patienten einzufühlen, werden sie emotionale Reaktionen nicht als »Störungen« bewerten, sondern als Herausforderung, den Patienten mit seinen jeweiligen Fähigkeiten zu fördern. Diese Grundhaltung ist nicht zuletzt auch für die Gesundheit der Behandler förderlich und kann vor einer möglichen Burnout-Entwicklung schützen (Sehlen et al. 2009).

Literatur

Andersen B, Tewfik HH (1985) Psychological reactions to radiation therapy: reconsideration of the adaptive aspects of anxiety. J Pers Soc Psychol 48(4):1024–1032

Baumann M, Bünemann D (2009) Musiktherapie in Hospizarbeit und Palliative Care. München: Ernst Reinhardt

Bischof M (2010) Salutogenese – Unterwegs zur Gesundheit. Neue Gesundheitskonzepte und die Entfaltung einer Integrativen Medizin. Klein Jasedow: Drachen

Breitbart W (1992) Psychotropic adjuvant analgesics for cancer pain. Psychooncology 1:133–145

Brix C, Schleussner C, Füller J, Roehrig B, Wendt TG, Strauss B. (2008) The need for psychosocial support and its determinants in a sample of patients undergoing radiooncological treatment of cancer.J Psychosom Res.;65(6):541–548

Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) (2010) Rahmenempfehlungen zur ambulanten onkologischen Rehabilitation. Frankfurt

Chawla S, Mohanti BK, Rakshak M, Saxena S, Rath GK, Bahadur S. (1999) Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. Qual Life Res.;8(1-2):73–78

Clark M, Isaacks-Downton G, Wells N, Redlin-Frazier S, Eck C, Hepworth JT, Chakravarthy B. (2006) Use of preferred music to reduce emotional distress and symptom activity during radiation therapy. J Music Ther.;43(3):247–265

de Vries A, Söllner W et al. (1998) Subjektiv erlebte Belastung und Bedarf an psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten in strahlentherapeutischer Behandlung. Strahlenther Onkol 174(8):408–414

Donath H, Verres R (1996) Medizinisch-technische Assistentinnen in der Strahlentherapie. mta 11, 28–34, 99–102, 192–196

Donner B, Zenz M, Tryba M et al. (1996) Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl. Pain 64:527–534
Faller H, Olshausen B, Flentje M (2003) Emotionale Belastung und Untersützungsbedürfnisse bei Mammakarzinompatientinnen zu Beginn der StrahlentherapiePsychother Psychosom Med Psychol.;53(5):229–235
Fritzsche K, Liptai C, Henke M. (2004) Psychosocial distress and need for psychotherapeutic treatment in cancer patients undergoing radiotherapy. Radiother Oncol. Aug;72:183–189
Geinitz H, Zimmermann F et al. (2001) Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(3):691–698
Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Erber C, Müller T, Keller M, Busch R, Molls M. (2006) Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer. Radiother Oncol.;79:341–347
Greenberg D (1998) Radiotherapy. In: Holland JC (ed) Psycho-Oncology. Oxford University Press, New York Oxford, pp 269–276
Haggmark C, Bohman L et al. (2001) Effects of information supply on satisfaction with information and quality of life in cancer patients receiving curative radiation therapy. Pat Educ Couns 45:173–179
Hanekop G, Beck G, Ensink FBM (1996) Schmerztherapie bei Tumorpatienten. Onkologie 2:556–573
Herschbach P (2006) Behandlungsbedarf in der Psychoonkologie. Der Onkologe 12:41–47
Hinds C, Moyer A (1997) Support as experienced by patients with cancer during radiotherapy treatments. J Adv Nurs 26:371–379
Hoefert H–M, Härter M (2010) Patientenorientierung im Krankenhaus. Göttingen: Hogrefe
Husebö S, Klaschik E (1998) Palliativmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Janda M, Gerstner N, Obermair A, Fuerst A, Wachter S, Dieckmann K, Pötter R. (2000) Quality of life changes during conformal radiation therapy for prostate carcinoma. Cancer.89:1322–1328
Keller M. Psychosomatische Onkologie (2008). In: Rudolf G, Henningsen P, eds. Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Stuttgart: Thieme 268–275
Keller M. Depression (2011). In: Aulbert Nauck Radbruch. Palliativmedizin 3.Auflage. Stuttgart: Schattauer:1077–1095
Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, Herfarth C, Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. Ann Oncol 2004; 15: 1243–1249
Krischer, M, Xu, P, Meade, CD, Jacobsen, PB. (2007) Self-administered stress management training in patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol 25: 4657–4662
Lamszus K, Verres R (1997) Strahlentherapie im Erleben der Patienten. In: Verres R, Klusmann D (1997) Strahlentherapie im Erleben der Patienten. Thieme, Stuttgart New York, S 54–65
Likar R. Persönliche Mitteilungen. Schmerzambulanz am LKH Klagenfurt, Österreich
Linn MW (1988) Psychotherapy with cancer patients. Adv Psychosom Med 18:54–65
Luebbert K, Dahme B et al. (2001) The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. Psychooncology 10(6):490–502
Maguire P, Faulkner A, Booth K, Elliott C, Hillier V. (1996) Helping cancer patients disclose their concerns. Eur J Cancer 32A(1):78–81
McQuellon R, Wells M et al. (1998) Reducing distress in cancer patients with an orientation program. Psychooncology 7:207–217
Munro AJ, Biruls R et al. (1989) Distress associated with radiotherapy for malignant disease: a quantitative analysis based on patients perceptions. Br J Cancer 60:370–374
Padilla GV (1990) Gastrointestinal side effects and quality of life in patients receiving radiation therapy. Nutrition. 6:367–370
Poroch D (1995) The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiotherapy. Cancer Nurs 18:206–214
Pruitt BT, Waligora-Serafin B et al. (1993) An educational intervention for newly-diagnosed cancer patients undergoing radiotherapy. Psychooncology 2:55–62
Rainey LC (1985) Effects of preparatory patient education for radiation oncology patients. Cancer 56:1056–1061
Rockenbauch K, Decker O, Stöbel-Richter Y (2006) Kompetent kommunizieren in Klinik und Praxis. Lengerich: Pabst Science Publishers
Schäfer C, Herbst M. (2003) Ethical aspects of patient information in radiation oncology. An introduction and a review of the literature. Strahlenther Onkol. 2003;179:431–440
Schlömer-Doll U (1997a). Entspannung, Imagination und Kreativität. In: Verres R Klusmann D (1997) Strahlentherapie im Erleben der Patienten. Thieme, Stuttgart New York, S 205–224
Schlömer-Doll U (1997b) Psychologische Betreuung und Therapie. In: Verres R Klusmann D (1997) Strahlentherapie im Erleben der Patienten. Thieme, Stuttgart New York, S 180–204
Schmidt B, Bauer B (1990) Psychosocial management of glioma patients treated with combined therapy. Psychiatr Neurol Med Psychol 42:494–499
Schockenhoff B (1999) Spezielle Schmerztherapie. Urban & Fischer, München Jena
Schulz-Kindermann F (1997a) Traurigkeit, Depression und Angst. In: Verres R, Klusmann D (1997) Strahlentherapie im Erleben der Patienten. Thieme, Stuttgart New York, S 134–146
Schulz-Kindermann F (1997b) Reaktivierung früherer Traumata. In: Verres R, Verres D, Klusmann aaO:158–163
Sehlen S, Hollenhorst H, Schymura B, Herschbach P, Aydemir U, Firsching M, Dühmke E. (2003) Psychosocial stress in cancer patients during and after radiotherapy. Strahlenther Onkol.;179(3):175–180
Sehlen S, Vordermark D, Schäfer Ch, Herschbach P, Bayerl A, Pigorsch S et al. (2009), Job stress and job satisfaction of physicians, radiographers, nurses and physicists working in radiotherapy: a multicenter analysis by the DEGRO Quality of Life Work Group Radiat Oncol. 2009; 4: 6
Sittl R Greissinger N. Persönliche Mitteilungen. Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie der Universität Erlangen-Nürnberg
Sommerfeldt S et al. (2007) Psychoonkologisches Screening in der Routineversorgung. Psychosom Konsiliarpsychiatr 1:293–297
Stiefel F, Breitbart W et al. (1989) Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. Cancer Invest 7:479–491
Stiefel F, Razavi D (1994) Common psychiatric disorders in cancer patients. II. Anxiety and acute confusional states. Support Care Cancer 2:233–237
Stiegelis HE, Ranchor AV, Sanderman R (2004). Psychological functioning in cancer patients treated with radiotherapy. Patient Educ Couns. 52:131-41. Review
Strittmatter G (1997) Indikation zur Intervention in der Psychoonkologie. Waxmann, Münster
Timmermans LM, van der Maazen RW, van Spaendonck KP, Leer JW, Kraaimaat FW. (2006) Enhancing patient participation by training radiation oncologists. Patient Educ Couns. 63:55–63

Verres R (1999) Zukunftsmusik: Wie kann die Musiktherapie in der Onkologie gestärkt werden? Musiktherapeutische Umschau 20 (4):396–400 (Themenheft »Musiktherapie in der Onkologie«)

Verres R, Klusmann D (1997) Strahlentherapie im Erleben der Patienten. J A Barth/Thieme, Stuttgart New York

Von Hodenberg F (1997) Dona nobis pacem: Musiktherapie als Begleitung in die innere Ruhe. In Verres und Klusmann 1997, 240–277

Wengström Y, Häggmark C et al. (1999) Effects of a nursing intervention on subjective distress, side effects and quality of life of breast cancer patients receiving curative radiation therapy. Acta Oncol 38(6):763–770

Wenz F, Steinvorth S et al. (2001) Psychoonkologische Belastungen und Interventionsmöglichkeiten in der Radioonkologie. Onkologe 7:178–184

Prinzipien der palliativen Therapie

S. Oertel, M. Bischof

38.1 Allgemeine Ziele der palliativen Therapie – 1064

38.2 Die Rolle der Strahlentherapie in der palliativen Therapie – 1065

38.2.1 Allgemeine Bedeutung der Strahlentherapie – 1065

38.2.2 Klassische palliative Bestrahlungsindikationen – 1066

Literatur – 1069

M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0_38, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Überblick

Ziel der palliativen Therapie (lat. palliare: Mantel umlegen) sind Schutz und Verbesserung der Lebensqualität unheilbarer Patienten durch Beschwerdelinderung.

Sie steht damit im Gegensatz zur kurativen Therapie (lat. curare: heilen), bei der das aktuelle Wohlbefinden des Patienten dem Ziel der Heilung untergeordnet wird. Nach der EAPC (European Association for Palliative Care) ist die

»Palliativmedizin ist die aktive Gesamtbehandlung von Patienten mit nicht heilbarer Erkrankung. Hierbei stehen die Behandlung von Schmerzen und anderen Symptomen genauso wie soziale, psychische, und spirituelle Probleme im Vordergrund. Palliativmedizin ist lebensbejahend und betrachtet das Sterben als normalen Prozess, welcher weder verzögert noch beschleunigt wird. Ihr Ziel ist das Bewahren der bestmöglichen Lebensqualität bis zum Zeitpunkt des Todes« (European Association 1998).

Die am häufigsten palliativ behandelte Erkrankung ist Krebs im fortgeschrittenen Stadium. Die Strahlentherapie dient hier der Beschwerdelinderung oder der Abwendung drohender Beschwerden. Bei etwa 50 % der Patienten einer strahlentherapeutischen Abteilung beginnt die Therapie bereits unter palliativer Zielsetzung, bei 20 % der mit kurativer Intention behandelten Patienten schreitet die Erkrankung im weiteren Verlauf fort, sodass ein Umdenken hin zur reinen Palliation notwendig wird (Klaschik u. Nauck 1998).

38.1 Allgemeine Ziele der palliativen Therapie

In den 60er-Jahren entstand aus der Hospizbewegung die Palliativmedizin. Sie wird deshalb häufig als »neue« medizinische Disziplin beschrieben.

Neu ist jedoch nur die Wiederentdeckung der elementaren Bedürfnisse chronisch Kranker, die eine Einbettung des medizinisch und wissenschaftlich Möglichen in ein ganzheitliches Behandlungskonzept verlangt, auch bzw. gerade wenn eine Heilung nicht mehr möglich ist.

Tipp

Ziel des Hospizgedankens, der eng mit dem Namen der Londoner Internistin und Krankenschwester Cicely Saunders (1918–2005) verbunden ist, ist die Integration physischer, psychischer, seelischer und sozialer Belange in die pflegerischen und medizinischen Bemühungen um unheilbare Patienten in der letzten Lebensphase.

Die Ziele sind in ◘ Tab. 38.1 aufgeführt.

Aus der Hospizbewegung entstanden eigenständige Hospize und an Krankenhäuser angeschlossene Palliativstationen, des Weiteren fand sie vielerorts Eingang in den ambulanten Bereich (Tageskliniken, Spezialambulanzen) sowie die Hausbetreuung durch Pflegedienst und niedergelassene Ärzte. Trotz des steigenden Angebotes palliativer Einrichtungen in Deutschland in den vergangenen Jahren gibt es weiterhin eine deutliche Unterversorgung: Jährlich entfallen in Deutschland auf je eine Million Einwohner allein 3000 Krebstodesfälle auf ca. 10–15 Palliativstationsbetten (DGP 2007). Viele Patienten versterben im Krankenhaus, weil sich die Verlegung in angemessene häusliche Betreuung oder in eine der palliativen Terminalphase – insbesondere auch bezüglich des Personalschlüssels – angemessenere Einrichtung aufgrund des Minderangebotes verzögert (Muller-Busch 2001). Ziel ist es deshalb insbesondere die spezialisierten ambulante palliative Versorgung (SAPV) erwachsener und pädiatrischer Patienten (SAPPV) auszubauen, wofür bereits 2007 durch entsprechende Regelungen im Sozialgesetzbuch V die gesetzlichen Grundlagen geschaffen wurden, deren Umsetzung jedoch nur langsam fortschreitet.

Während in der Terminalphase eine rein symptomatische Therapie zur raschen Linderung der Symptomatik (▶ Kap. 37) eingeleitet werden sollte, ist in früheren Krankheitsphasen aufgrund der besseren mittelfristigen Ergebnisse eine kausale Therapie vorzuziehen.

Tipp

Die fächerübergreifende medizinische Betreuung ist essenziell für eine adäquate Therapie von Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Hierfür ist eine gute Zusammenarbeit nicht nur der unterschiedlichen medizinischen Fachgebiete miteinander (chirurgische Fachdisziplinen, internistische Onkologie, Radioonkologie), sondern auch eine enge Kooperation mit Krankenpflege, Sozialdienst, Psychologen, seelsorgerischen Betreuern sowie ambulanten Pflegeeinrichtungen von zentraler Bedeutung.

Bei allen palliativen Zielsetzungen sollte eine Prognoseabschätzung angestrebt werden, die sich neben Tumorart und -stadium v. a. am Allgemeinzustand (◘ Tab. 38.2) und Ernährungszustand des Patienten orientiert (North Central Cancer Treatment Group 1994).

Auf der Basis der Prognoseabschätzung sollte die Therapieart, -dauer und akzeptierte Nebenwirkungsrate möglichst individuell festgelegt werden.

Tab. 38.1 Ziele der »palliative care«

Physisch	Psychisch
Symptomlinderung	Krankheitsbewältigung
Funktionserhalt	Regelung unerledigter Dinge
– symptomatische Therapie (z. B. Schmerzbehandlung, Pleurapunktion, Stenteinlage) – kausale Therapie (Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie)	
Seelisch	Sozial
Seelsorgerische Begleitung zur Bewältigung der »Sinnfrage« (unabhängig von Weltanschauung oder religiöser Überzeugung)	Vermeidung einer Isolierung (Familie, Beruf, Bekanntenkreis) Gewährleistung eines möglichst selbstbestimmten Lebens

Tab. 38.2 Karnofsky-Index und WHO-Skala

Karnofsky-Index		Befindlichkeitsskala (WHO)
100 %:	keine Beschwerden, keine sichtbaren Krankheitszeichen, Normalität	0
90 %:	fast normale Aktivität, geringe Symptome	1
80 %:	normale Aktivität unter Anstrengung	
70 %:	keine normale Aktivität oder Arbeit, selbstversorgend	2
60 %:	gelegentliche Hilfe nötig	
50 %:	hilfsbedürftig, häufige medizinische Betreuung	3
40 %:	hilfs- und pflegebedürftig	
30 %:	Krankenhausaufnahme indiziert	4
20 %:	supportive Therapie erforderlich	
10 %:	moribund	

38.2 Die Rolle der Strahlentherapie in der palliativen Therapie

Multimodale Therapiekonzepte und die Optimierung supportiver Maßnahmen haben in den vergangenen Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Überlebenszeiten von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden geführt.

Verbunden mit der dadurch verlängerten Krankheitsdauer ist jedoch auch das Erleben von Metastasierung und Tumorprogression in einem häufig noch guten Allgemeinzustand. Die WHO legte 1990 fest:

Strahlentherapie, Chemotherapie und Chirurgie haben ihren Stellenwert in der Palliativmedizin unter der Voraussetzung, dass die Symptomkontrolle durch die Therapie die Nebenwirkungen aufwiegt (World Health Organisation 1990).

38.2.1 Allgemeine Bedeutung der Strahlentherapie

Die größte Bedeutung der Strahlentherapie in der palliativen Situation liegt in der Behandlung von Tumorschmerzen durch Knochenmetastasen oder Weichteilinfiltration (z. B. präsakrale Rektumkarzinomrezidive).

Für diese Indikationen wird bei über 80 % der Patienten eine Schmerzreduktion für mindestens 6 Monate erzielt (Hoskin 1995).

Auch bei der Besserung, Beseitigung oder Verhinderung von Funktionseinschränkungen bietet die Strahlentherapie häufig eine nichtinvasive, nebenwirkungsarme Therapieoption.

Ein Unterschied zwischen palliativer und kurativer Bestrahlung liegt in der Dosierung. In Anbetracht der begrenzten Lebenserwartung kann die Bestrahlungsserie häufig durch die Gabe höherer Einzeldosen verkürzt werden, da die hierdurch gewebeabhängig höhere Rate an späten Strahlenfolgen wesentlich weniger ins Gewicht fällt. Auch eine erneute Bestrahlung nach bereits erfolgter Strahlentherapie kann trotz erhöhter möglicher subakuter und chronischer Strahlenfolgen im Einzelfall diskutiert werden. Bei Patienten mit besserer Prognose muss allerdings auf eine angemessene Fraktionierung geachtet werden, um sowohl Spätfolgen zu vermeiden als auch ein Anhalten der Therapiewirkung zu garantieren.

Für die palliative Zielsetzung sollte immer ein Endpunkt festgelegt werden, der die Behebung des den Patienten belastenden oder drohenden Symptoms beschreibt (Tab. 38.3; Adamietz et al. 1997). Zur Beurteilung des Therapieansprechens sollte prätherapeutisch Dosierung und Art der Schmerzmedikation sowie die empfundene Schmerzintensität z. B. mit der von 1–10 reichenden visuellen Analogskala erfasst werden (Chow et al. 2002).

Neben dem Ablauf der Therapie und möglichen Nebenwirkungen sollte dem Patienten im Aufklärungsgespräch, wenn möglich im Beisein der Angehörigen, das Ziel der Behandlung, wie z. B. Schmerzreduktion oder Vermeidung von neurologischen Ausfällen, verständlich erläutert werden.

Tab. 38.3 Indikation und Behandlungsziel bei der palliativen Radiotherapie. (Nach Adamietz et al. 1997)

Diagnose	Indikation	Behandlungsziel
Extrazerebrale Raumforderung	A Funktionsstörung B Schmerzursache C Kosmetik D Ulzeration	Rückgang von A–D
ZNS-Raumforderung	A Hirndrucksymptom (Kopfschmerz, Übelkeit) B Drohende oder bestehende Neurologie (motorisch, sensibel, neuropsychologisch, Krampfanfall)	Besserung von A bzw. B
Querschnittslähmung (Parese, Plegie)	Drohend Akut	Abwendung bzw. Besserung der Symptomatik
Meningealer Befall	Neurologische Symptomatik (zerebral: Kopfschmerz, Hirnnervenausfall; spinal: Dysästhesien, Lähmungen)	Rückbildung der neurologischen Symptomatik
Einflussstauung	Drohend Manifest	Abwendung bzw. Besserung der Symptomatik
Blutung	Chronisch Akut	Sistieren der Blutung (Rückbildung: Anämie, Superinfektionsrisiko, Angst)
Lymphödem	A Funktionsstörung B Schmerz	Rückbildung von A bzw. B
Trachealstenose bzw. Atelektase durch Bronchuskompression	Luftnot	Besserung
Knochenmetastase	A Funktionsstörung B Schmerz C Frakturgefahr D Fraktur	Besserung von A–D
Ösophagusstenose Leber- bzw. Milzmetastasen	Schluckbeschwerden Kapselschmerz	Wiederherstellung der Passage Schmerzlinderung
Orbitametastasen	A Sehstörung B Motilitätsstörung C Exophtalmus D Schmerz	Rückbildung von A–D

38.2.2 Klassische palliative Bestrahlungsindikationen

Schmerzhafte Weichteilinfiltration

Ein Beispiel einer schmerzhaften tumorösen Weichteilinfiltration ist das präsakrale Rektumkarzinomrezidiv.

Typisch sind Schmerzen im Sakralbereich bzw. Perinealbereich mit ischialgiformer Komponente. Nervenschädigungen (Reithosenanästhesie, Blasenentleerungsstörung) können die Symptomatik begleiten.

Abhängig von der Vorbehandlung und dem Restaging erfolgt die Therapie in palliativer Intention oder mit kurativem Ansatz. Eine palliative operative Resektion sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten diskutiert werden. Eine Rebestrahlung kann mit 20 Gy auch erfolgen, wenn im Rahmen der Primärbehandlung bereits eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Bei fehlender Vorbehandlung sollte eine Dosis von 50–54 Gy angestrebt werden. Eine lokale Dosiseskalation ist ggf. mittels intraoperativer Bestrahlung (▶ Kap. 9) möglich. Eine Besserung der Symptomatik tritt in etwa 85 % der Fälle ein und hält durchschnittlich 6 Monate an (Lingareddy et al. 1997). Langzeitremissionen können bei fehlender Metastasierung mit entsprechender Dosierung auch in kurativer Intention bei 10–15 % der Patienten erreicht werden (Flentje et al. 1988).

Auch 80 % der Patienten mit Pankreaskarzinom leiden im Verlaufe ihrer Erkrankung an starken Schmerzsymptomen durch lokal infiltratives Wachstum. Die perkutane Bestrahlung mit maximal 45–50 Gy in Einzeldosen von 1,8–2 Gy führt bei über 70 % der Patienten zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik (Treiber et al. 2002). Bei vorhandenem intraoperativem Bestrahlungsgerät kann bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen bereits während der häufig am Anfang stehenden explorativen Laparotomie eine lokale Bestrahlung mit 15 Gy erfolgen,

die bei 85 % der Patienten zu einer ersten Schmerzreduktion führt (Eble u. Maurer 1996).

Sowohl beim Rektumkarzinomrezidiv als auch beim Pankreaskarzinom sollte abhängig vom Allgemeinzustand eine ergänzende Chemotherapie zur Radiosensibilisierung diskutiert werden.

Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa

Ziel der Bestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen oder Meningeosis carcinomatosa ist die Besserung oder Verhinderung einer Hirndrucksymptomatik (Trias: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) und neurologischer Ausfälle (► Kap. 16). Die übliche Dosierung beträgt 10 × 3 Gy (30 Gy), bei limitierter Metastasierung ggf. auch 40 Gy in Einzeldosen von 2 Gy. Mit messbaren Einschränkungen der kognitiven Funktion muss nicht gerechnet werden (Penitzka 2002). Bei 1–3 Hirnmetastasen bis ca. 3 cm Größe kann alternativ zu einer Ganzhirnbestrahlung mit Boost auch eine stereotaktische Einzeitbestrahlung ohne primäre Ganzhirnbestrahlung diskutiert werden.

(Drohende) Querschnittssymptomatik

Eine auftretende Querschnittssymptomatik oder die drohende Rückenmarkskompression durch Metastasen gelten als Notfallindikation in der Strahlentherapie (hierzu ► Kap. 35). Operation (Laminektomie) und Strahlentherapie stehen sich als Therapiealternativen gegenüber, die Entscheidung wird interdisziplinär abhängig vom Erkrankungsstadium, Allgemeinzustand und der Tumorart getroffen. Die Ergebnisse der Strahlentherapie sind vor allem vom neurologischen Ausgangszustand des Patienten abhängig, ein Rückgang kompletter Paresen kann nur bei < 10 % erreicht werden, während bei partiellen Paresen etwa 40 % Remissionen verzeichnet werden können (Schnabel 1998).

Einflussstauung

Die obere Einflussstauung (Kompression der V. cava superior) gilt als ein strahlentherapeutischer Notfall. Sie wird am häufigsten durch Bronchialkarzinome und maligne Lymphome hervorgerufen.

Durch eine Bestrahlung mit begleitender supportiver Therapie lassen sich häufig eindrucksvolle Besserungen der Symptome erreichen (► Kap. 35).

Tumorblutung

Blutungen sind bei Patienten mit metastasiertem Tumorleiden die dritthäufigste Todesursache (Ashby 1991; hierzu ► Kap. 35).

Bei einer Lebenserwartung von unter 9 Monaten und stark blutenden urogenitalen Tumoren kann eine perkutane Bestrahlung mit höheren Einzeldosen (1 × 8–10 Gy; Onsrud et al. 2001; oder 5 × 5 Gy) oder eine Brachytherapie (Rath et al. 2003) indiziert sein. Die akuten Nebenwirkungen dieser Therapien sind gering. Bei längerer Lebenserwartung sollte die Bestrahlung zur Vermeidung von Bestrahlungsspätfolgen in niedrigeren Einzeldosen von 1,8–2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von bis zu 45–50 Gy appliziert werden.

Lymphknotenmetastasen

Indikationen zur Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen sind eine bestehende oder drohende Kompression von Gefäß- bzw. Nervenstrukturen oder Exulzeration (Blutung bzw. Infektionsrisiko).

Gesamtdosis und Fraktionierung sind abhängig von der Histologie des Primärtumors, der Lokalisation und dem Allgemeinzustand des Patienten. Über eine mögliche Gefäß- und Nervenschädigungen muss, auch bei bereits vor Therapie bestehender, klinisch manifester Symptomatik, aufgeklärt werden.

Hautmetastasen, Lymphangiosis carcinomatosa

Symptomatisch werden Hautmetastasen durch Jucken, Schmerzen, Ulzerationen und Blutungen.

Die Indikation zur Bestrahlung kann ebenfalls bei psychischer Belastung des Patienten durch augenfällige kutane Tumorprogression gegeben sein.

Einzelne oder konfluierende Hautmetastasen lassen sich gut mit Elektronen bestrahlen. Bei kutanen Rezidiven nach bereits erfolgter Thoraxwandbestrahlung von Mammakarzinomen ist auch eine Brachytherapie in Flabtechnik (► Kap. 6) möglich. Bei der Behandlung tiefer gelegener Prozesse erfolgt die Bestrahlung über Photonensteh- oder -gegenfelder. Eine prätherapeutische CT-Untersuchung ermöglicht in diesem Falle eine Beurteilung der Tumorausdehnung sowie den Ausschluss tiefer gelegener Prozesse wie z. B. mediastinaler Lymphknotenmetastasen. Bei der Bestrahlung von Prozessen an den Extremitäten ist darauf zu achten, dass nicht die gesamte Zirkumferenz in das Bestrahlungsgebiet eingefasst wird, um den Lymphabfluss weiterhin zu gewährleisten.

Bei der Mycosis fungoides (kutanes NHL) ist bei generalisiertem Befall eine Ganzhautbestrahlung mit 4- bis 7-MV-Elektronen mit 20–30 Gy möglich. Die Rate (meist vorübergehender) kompletter Remissionen liegt bei 65 % (Kirova et al. 1999).

Tipp

Eine erneute Bestrahlung bei Rezidiven ist möglich.

Bei dem (häufig AIDS-assoziierten) Kaposi-Sarkom führt die lokale Herdbestrahlung unter Einhaltung eines 1–2 cm messenden Sicherheitssaums mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata von 1 × 8 Gy bis 20 × 2 Gy

in bis zu 80–100 % zu einem Ansprechen (Stelzer u. Griffin 1993).

Lungenmetastasen

Die palliative Bestrahlung von Lungenmetastasen erfolgt bei Dyspnoe durch Obstruktion oder Kompression eines Bronchus.

Vor einer strahlentherapeutischen Intervention sollte zur raschen Symptomlinderung die Möglichkeit einer bronchoskopischen Stenteinlage geprüft werden. Die Bestrahlung kann abhängig vom Metastasensitz als fraktionierte perkutane Bestrahlung oder gegebenenfalls intraluminal als Kontaktbestrahlung erfolgen.

Bei singulären Lungenmetastasen ist abhängig vom Primärtumor und Metastasensitz die Indikation zu einer Exstirpation oder einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung zu prüfen (Hof et al. 2003; ▶ Kap. 7).

Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind mit etwa 60 % die häufigste Indikation zur palliativen Strahlentherapie: Aus diesem Grund ist ihnen ein eigenes Kapitel dieses Buches gewidmet (▶ Kap. 33). Eine Schmerzlinderung mit Fraktionierungsschemata zwischen 1 × 8 Gy bis 20 × 2 Gy kann bei 60–80 % der Patienten erreicht werden, die Wahrscheinlichkeit einer Stabilisierung bei Osteolysen bleibt aufgrund des erst späten Wirkungseintrittes nach über 3 Monaten bei geringer durchschnittlicher Überlebenszeit der Patienten unklar (Literaturangaben zwischen 10–70 %).

Ösophagusstenose

Eine Bestrahlung, ggf. in Kombination mit Chemotherapie in üblicher Fraktionierung und Dosierung (▶ Kap. 20), führt bei 70 % der Patienten zu einer Reduktion der Dysphagie für bis zu 7,5 Monaten, bei 20 % hält diese über 3 Jahre an (Lohr u. Wenz 2003).

Die Einlage eines metallischen Stents erbringt zwar schneller eine Verbesserung der Schluckbeschwerden, sie führt jedoch insbesondere in Kombination mit einer Radio(chemo)therapie häufig zu lebensgefährlichen Blutungen und tracheobronchialen Fisteln, sodass ihre Einlage erst nach gescheiterter Palliation durch Strahlentherapie empfohlen wird (Nishimura et al. 2003).

Zusätzlich sollte vor einer Therapie über die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Ernährungssonde) oder Witzel-Fistel diskutiert werden. Auf diese Weise kann ggf. eine ausreichende Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr bei meist schon bestehenden Schluckbeschwerden und häufig akut therapiebedingt auftretender Mukositis gewährleistet werden.

Lebermetastasen

Bei einem Kapselschmerz der Leber und Cholestase aufgrund einer diffusen hepatischen Filialisierung kann bei fehlendem Chemotherapieansprechen in der palliativen Situation ebenfalls eine lokale Radiotherapie indiziert sein.

Diese wird üblicherweise in kleinen Einzeldosen von 1,5–2 Gy bis zur Symptomlinderung, maximal bis zu einer Gesamtdosis von 27 Gy durchgeführt. Bei 55–80 % der Patienten kommt es zu einer Besserung der Beschwerdesymptomatik (Eble et al. 1993).

Tipp

Bei 25 % der Patienten führt die Behandlung zu Übelkeit und Erbrechen, eine begleitende antiemetische Therapie sollte deshalb schon bei Therapiebeginn eingeleitet werden.

Dosen ab 30 Gy können jedoch 2 Wochen bis 3 Monate nach Bestrahlung zu einer radiogenen Hepatitis mit schmerzhafter Hepatomegalie und anikterischem Aszites führen, die in 10–20 % der Fälle tödlich verläuft (Jirtle et al. 1990).

Die mittlere Lebenserwartung von Patienten mit Lebermetastasen ist gering, selbst bei Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt sie zwischen 12 und 24 Monaten.

Wenn die Möglichkeit einer Metastasenresektion besteht, ist das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit 20–50 % deutlich höher. Die Resektion von Lebermetastasen anderer Primärtumoren gehört weniger zur Standardtherapie; so liegt das 5-Jahres-Überleben nach Exstirpation solitärer Lebermetastasen nach Mammakarzinom nur bei 9–18 % (Daly u. Kemeny 1997).

Die stereotaktische Einzeitbestrahlung mit einer Dosis von 20 Gy auf die 80 %ige Isodose wird in einigen Zentren als eine nichtinvasive Alternative bei Inoperabilität eingesetzt (Herfarth et al. 2001; ▶ Kap. 7).

Splenomegalie

Häufigste Ursache einer Splenomegalie sind die Organinfiltration eines Non-Hodgkin-Lymphoms sowie hämatologische Erkrankungen.

Symptome sind

- Kapselspannungsschmerz,
- Inappetenz,
- Dyspnoe durch Druck auf das Zwerchfell und
- Subileus.

Bei fehlendem Ansprechen auf oder Progredienz unter Chemotherapie besteht die Indikation zu einer Bestrah-

lung, die nach sonographischer Einzeichnung der Milzausdehnung hypofraktioniert mit kleinen Einzeldosen von 0,3–0,5 Gy bis zu einer maximalen Dosis von 3–8 Gy durchgeführt werden kann und in 90 % der Fälle zu einer Symptomlinderung führt (Terstappen et al. 1988).

Cave

Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der Thrombozyten, muss während und nach der Therapie erfolgen.

Aderhaut- und Orbitametastasen

Orbitametastasen werden am häufigsten bei Mammakarzinomen beobachtet (Mamma-Ca > Bronchial-Ca > NHL > weitere Karzinome).

Symptomatisch werden sie durch Sehstörungen (v. a. Doppelbilder), Druckgefühl in der Orbita und Exophthalmus. Zur Diagnostik dient neben dem ophthalmologischen Spiegelbefund die Sonographie und das MRT. Durch ein CT bzw. MRT sollten vor Therapiebeginn Hirnmetastasen ausgeschlossen werden. Die Bestrahlung erfolgt stereotaktisch oder über ein seitliches Feld mit einer Herdtiefe von 3–4 cm. Zur Schonung des kontralateralen Auges sollte zum Divergenzausgleich eine Gantry-Drehung von 3 Grad bzw. eine asymmetrische Blendeneinstellung gewählt werden. Bei beidseitigen Orbitametastasen erfolgt die Behandlung über seitliche Gegenfelder. Mit einer Gesamtdosis von 30–40 Gy kommt es bei 80 % der behandelten Patienten zu einer Besserung des Sehvermögens (Miantel et al. 1993).

Die Bestrahlung wird in der Regel sehr gut toleriert. Als akute Nebenwirkungen treten häufig eine konjunktivale Injektion und Augentränen auf.

Literatur

Adamietz IA, Engenhart-Cabillic R, Gademann G et al. (1997) Die Wahl der Behandlungsziele in der palliativen Strahlentherapie. Forum Deutsche Krebsgesellschaft 12:400–404

Ashby M (1991) The role of radiotherapy in palliative care. J Pain Symptom Manage 6(6):380–388

Chow E, Jackson SY, Hoskin P et al. (2002) International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. Radiother Oncol 64:275–280

Daly JM, Kemeny NE (1997) Metastatic cancer to the liver. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) Cancer: principles and practice of oncology, 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 2551

Eble MJ, Gademann G, Wannenmacher M (1993) Zur Wertigkeit der Radiotherapie bei Lebermetastasen. Strahlenther Onkol 169:459–468

Eble MJ, Maurer U (1996) Intraoperative und perkutane Radiotherapie des Pankreaskarzinoms. Radiologe 36:441–445

European Association for Palliative Care (1993) Report and recommendations of a workshop on palliative medicine, education and training for doctors in europe. EACP, Mailand

Flentje M, Frey M et al. (1988) Strahlentherapie bei Lokalrezidiven kolorektaler Tumoren. Prognostische Faktoren, Verlaufsdiagnostik und Ergebnisse. Strahlenther Onkol 164: 402–407

Herfarth KK, Debus J, Wannenmacher M et al. (2001) Stereotactic irradiation of liver metastases. Radiologe 41(1):64–68

Hoskin RL (1995) Radiotherapy for bone pain. Pain 63(2): 137–139

Jirtle RL, Anscher MS, Alati T (1990) Radiation sensitivity of the liver. Adv Radiat Biol 14:269

Kirova YM, Pedbois Y, Le Bourgois JP et al. (1999) Radiotherapy in the managment of mycosis fungoides: indications, results, prognosis. 20 years experience. Radiother Oncol 51(2): 157–161

Klaschik E, Nauck F (1998) Historische Entwicklung der Palliativmedizin. Zentralbl Chir 123:620–623

Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M (1997) Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (4):785–790

Lohr F, Wenz F (2003) Strahlentherapie kompakt, 1. Aufl. Urban & Fischer, München Jena, S 61

Miantel E, Trovo MG, Forner L et al. (1993) The efficacy of radiotherapy in the treatment of intraocular metastases. Brit J Radiol 66:6999–7002

Muller-Busch HC (2001) Considerations on ethical issues and principles in the treatment of dying patients. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 36(12):726–734

Nishimura Y, Nagata M, Sai H et al. (2003) Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese Society for Esophageal disease. Int J Radiol Oncol Biol Phys 56(5):1327–1332

North central Cancer Treatment Group (1994) Prospective evaluation of prognostic variables from patient completed questionaires. J Clin Oncol 12(3):601

Onsrud M, Hayen I, Strickert T (2001) 10 Gy single-fraction pelvic irradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervix or corpus uteri. Gynecol Oncol 82(1):167–171

Penitzka S, Steinvorth S, Sehlleier S, et al. (2002) Assessment of cognitive function after preventive and therapeutic whole brain irradiation using neuropsychological testing. Strahlenther Onkol. 178(5):252–258

Rath GK, Sharma DN, Parida DK, Garola M (2003) HDR cervical ring application to controll bleeding for cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer 12(1):18–21

Schnabel K, Adamietz A, Hasse D. (1998) Strahlentherapie von Knochenmetastasen. AWMF Reg.-Nr. 52/005

Stelzer KJ, Griffin TW (1993) A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:1057–1061

Terstappen LW, de Groth BG, Grewe J et al. (1988) The effect of splenic irradiation on lymphocytic subpopulations in chronic B-lymphocytic leukemia. Eur J Haematol 41:496–505

Treiber M, Tiefenbacher U, Wannenmacher M (2002) Radioonkologische Methoden. In: Beck H, Martin E, Motsch J, Schulte am Esch J (Hrsg) Schmerztherapie, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart New York, S 244–248

World Health Organisation (1990) Technical Report Series 804. World Health Organisation, Genf

Wulf J, Hadinger U, Flentje M et al. (2001) Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. Strahlenther Oncol 177(12):645–655

Zech D (1994) Entwicklung der Palliativmedizin in Deutschland. In: Klaschik E, Nauck F (Hrsg) Palliativmedizin heute. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 85–102

Stichwortverzeichnis



M. Wannenmacher et al. (Hrsg.), *Strahlentherapie,*
DOI 10.1007/978-3-540-88305-0, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A

Abirateronacetat 736
Ablatio testis 748
Ablationsverfahren 602
Abschirmtechniken 969
Abschlusstestprinzip 359
Absolutbestimmung 19
Absolutdosis 12
Absolutdosisbestimmung 32
Absorber 272, 890
Absorptionsrate SAR 227
Abszess, parametraner, tuboovarieller 151
Abtropfmetastasierung, peritoneale 642
ABVD 823
ABVD-Schema 814
Achillodynie 1007
active surveillance 732
Adenektomie, Adenohypophyse 973
Adenokarzinome 149, 438, 559, 620
– azinäre 726
– distal lokalisierte (GEJ) 594
– Magen 624
– Ösophagus, prognostische Einteilung 599
– Prostata 220
Adenome
– pleomorphe 486
– primäre, Blase 708
– tubuläre, villöse 666
Adenom-Karzinom-Sequenz 666
Aderhauthämangiome 988
Aderhautmelanome 215
Adjuvanzien 1048
Adrenalektomie 974
Adriamycin 259
adverse events (AE) 292
AEG-Typ 605
AFC-System 42
Aflatoxin 640
Aflatoxin-B-Intoxikation 640
AFP-Erhöhung 757
AFP-Spiegel 657
Afterloader 538
Afterloading 127
Afterloading-Einrichtung 683
Afterloading-Technik 163
Afterloading-Therapie 140
Agentien, antiosteolytische 918
Air-docking-System 200
Akkumulationsphänomen 50, 54
Akromegalie 406
aktuarische Berechnung 9
Akustikusneurinome 214, 383, 402
Akuttoxizität 251, 401, 472, 737, 825
Akzelerierung 84
Alderson-Phantom 31
Alkohol 595
Alkoholgenuss 468
Alkoholinjektion, perkutane (PAI) 654
Alkoholkonsum 520
Alkylanzien 928
Allgemeinsymptome 636
Alopezie 258
α-Fetoprotein 747
AL-Techniken 773
Alveolarkamm 463
Alveolarkammresektion 463
Alveolitis, zytostatikainduzierte 951
Amifostin 475, 686
Amputation 859
Analgesie 773, 917
Analgetika 306, 1047
– periphere 307
Analkanal 691
Analkanaltumoren 692
Analkarzinom 119, 263
Analmanometrie 672
Analrandkarzinome 694
Anämie 260, 578
Anastomisierung 672
Anastomose, kolorektale 670
Anastomosenhöhe 672
Anastomoseninsuffizienzen 636
Anastomosenrezidive, intraluminale 684
Anastomosen-Strikturen 605
Androgendeprivation 734, 735
Anfälle, epileptische 375, 387
Angina, vasospastische 253
Angiofibrome 984
Angiogenese 74
Angiome, pial-durale, rein durale, rein piale 181
Angiosarkome 856, 873
Ängste 1053
Angstreaktionen 1058
Angststörungen 1058
Anisotonie 59
Ann-Arbor-Klassifikation 927
Ann-Arbor-Stadieneinteilung 801
Anorexie 625
Anteil Epidermal-growth-factor-Rezeptoren (EGFR) 475
Anthrazykline 258, 783
Antiandrogene 734
Antibiotikaprophylaxe 475, 718
Antidepressiva, trizyklische 1050
Antikonvulsiva 377
Antikörper, monoklonale 475, 635
Antikörper Ki 67 oder MIB 1 524
Antikörpertherapie 544
Antitumoreffekt 250
Anus praeter naturali 685
Anxiolytika 1058
Aortenbifurkation 715
Apoptose 68, 70
Apoptoseprogramm 68
ap-pa Felder 624
APPA-Technik 755
Applikatorabmessungen 228
Applikatoren 200
Applikatorgeometrie 131
Applikatorrekonstruktion 132
Aquäduktstenose, funktionelle 385
Äquivalenzdosen, thermische 230
Argon-Beamer Tx/Cryotherapie 610
Aromatasehemmer 543
Arrhenius-Formel 229
Arsen 855
Arthritis 1004
Arthritis deformans 1010
Arthrolyse 1029
Arthropathia 1010
ARTIST-Studie 606
Asbestbelastung 476
Asbestexposition 583
Asphyxie 947
Ästhesioneuroblastome 441
Astrozytome 384, 419, 931
– anaplastische 388
– differenzierte 385
– pilozytische 385
Aszites, anikterische 1068
Ataxia telangiectasia (AT) 67
Atelektase 108
Atemdepression 1049
Atemtriggerung, spiroergometrische 707
Äthyl-Hydroxy-Diphosphonate (EHDP) 1025
AT-mutated (ATM) 67
attrition bias 357
Augenlidtumoren 892
Augenplaques 989
Ausbreitung
– intrakranielle 486
– perineurale, lokale 486
Austauschaberrationen 66
Auswirkungen, soziale 1054
Autoimmunthyreopathie 992
Axilladissektion 533, 534
Axillarezidive 534
Azinuszellkarzinome 487
Azoospermie 756
– radiogene 752

B

Bad, abdominelles 837
Barcelona-Kriterien 644
Bartholin-Drüsen, Karzinome 784
Basaldosisleistung 131
Basaliome 880
– sklerodermiforme 889
Basalzellkarzinome 893
– knotige, oberflächliche 882
– sklerodermiforme, multifokale 882
Basedow-Krankheit 992
Basisuntersuchung 288
Batson-Venenplexus 912
Bauchwanddesmoide 874
BEACOPP-Regime 814
Beam's Eye-view-Technik 685
Beckenabzess 777
Beckenlymphknoten 697
Beckenrezidiv, zentrales 783
Beckenwandrezidive 148
Becquerel (Bq) 4, 127
Bedarfsmedikation 1048
Begleitwirkungen, organspezifische 288
Behandlungspausen 84
Beinödeme 142
Belastung, psychische 1053

Beratung, psychosoziale 1054
Bergonie und Tribondeau 73
Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-Protokolle 925
Beschleuniger, mobile 683
Bestrahlung
– adjuvante, Empfehlungen 533
– adjuvante, Thoraxwand 539
– atemabhängige 648
– elektive 462
– hypofraktionierte 531
– intraorale 451
– kraniospinale 380, 393, 397, 930
– pelvine 775
– pelvine, paraaortale 148
– perkutane 378
– postoperative 7
– postoperative homogene 528
– präoperative 7
– subtotale lymphatische 813
– subtotale nodale 813
Bestrahlungsanlagen 35
Bestrahlungsfelder
– dynamische 738
– homogene 280
Bestrahlungsparameter 275
Bestrahlungsplanung 179, 195
– Brachytherapie 129
– dreidimensionale 656
– inverse 275, 280, 739
Bestrahlungstechniken, konformale 582, 632
Bestrahlungstubus 200
β-HCG 747
Betatron 36
Bethelnüsse 443
Bevacizumab 266, 610, 626, 635
Bias 9
biased coin designs 359
Bildfusion 100
bildgebende Verfahren 376
biologic response modifiers 303
Biologisch Effektive Dosis (BED) 52, 568, 894
Biopsie 882
– bronchoskopische 942
Bisphosophonate 953
Bisphosphonate 544, 549, 918, 1014
Bisphosphonattherapie 735
Blasen- und Mastdarmstörungen 944
Blasenatonie 770
Blasenfunktionsstörungen 699
Blasenmole 794
Blasen-Scheiden-Fistel 790
Blasensphinkter 307
blebs 68
Bleilegierungen 891
Bleomycin 754, 771, 816, 820
Blutbildveränderungen 869
Blut-Hirn-Schranke (BHS) 380, 416
Blutungen 613
– intermittierende 461
– urogenitale, peranale 948
Blutversorgung 457
Bodyplethysmographie 163
Bolus 697
– prästenotischer 948
Bolusmaterial 539, 967
Bonferroni-Adjustierung 359
Boostapplikation 637
Boostbestrahlung 6, 203, 529
– Intraoperative (IORT) 539
Bor-Neutronen-Einfangtherapie (BNCT) 208
Boswelliasäuren 377
Bougierung 165
Boxtechnik 755
Brachytherapie 137, 244, 447, 451, 697, 987
– endobronchiale 163, 568
– endoluminale 568
– interstitielle 166, 454, 774
– intrakavitäre 166, 243
– intrauterine 780
– LDR und HDR 139
Brachytherapie-Boosts 538
Bragg peak 209, 238
Bremsstrahlungsenergie 16
Bremsvermögen 17
Bridging-Verfahren 645
Bronchialkarzinome 254, 260, 416
– Inzidenz 558
– nichtkleinzellige 217
– Risikofaktoren 558
Bronchoskopie 109, 561
Brustkrebsgene BRCA 1, BRCA 2 519
Brustrekonstruktion 533
Brustwandrezidive 240, 545
B-Symptomatik 800
Budd-Chiari-Syndrom 657
bulky disease 823
Buprenorphin 1049
Burkitt-Lymphome 835
Bursektomie 1003
Bursitis 1001
Bursitis trochanterica 1003
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom 800

C

Camptothecinderivate 257
cancer belt 595
Candidiasis 614
Capecitabin 254, 263, 636, 676, 678, 682
Carboplatin 261, 484, 771
Carboplatin AUC7 751
Carboplatin-Monochemotherapie 751
Carboplatintherapie 756
Carcinoma in situ 598
– duktales 527
case report forms (CRF) 292
Caspasen 69
Catumaxomab 637
Ceramid 69
Cetuximab 264, 265, 611
Chair-Test 1006
CHART-Schema 582
CHARTWEL 583
Checkpoint-Funktion 58
Checkpoint-Kinasen 67
Chemo- oder Immuntherapie, intravesikale 710
Chemodektome 982
(Chemo-)Embolisation, transarterielle 655
Chemo-Embolisation, transarterielle (TACE) 640, 644
Chemoradiotherapie, sequenzielle 574
Chemorezeptoren 625
Chemosensibilität 575
Chemosensitivität 387, 862
Chemotherapeutika, platinhaltige 580
Chemotherapie 227, 238, 386, 389, 436, 446, 564
– adriamycinhaltige 826
– perioperative 606, 625
– platinhaltige 278
– radiosensibilisierende 719
– sequenzielle platinhaltige 574
– simultane 142
– systemische 4
– taxanhaltige 544
Chemotherapieapplikationen 232
Chemotherapiekombinationen platinhaltige 397
Chemotherapierezidive 815
Chemotherapieschema 604
Chiasma 64
Child-Pugh-Stadium 648
Chirurgie, mikrographische 884
Cholangitis 657
– primäre sklerosierende (PSC) 640
Cholezystektomie 646
Cholezystolithiasis 641
Chondrosarkome 410
– Schädelbasis 212
CHOP 834
Chordome 410, 981
– Schädelbasis 212
Chorionkarzinom 794
Chromatidtypaberrationen 65
Chromosomeninstabilitäts-Weg 666
CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 768
Cisplatin 260, 437, 481, 576, 719, 771, 777, 929
Cisplatin/Etoposid (PE) 752
Cisplatin/Etoposid/Bleomycin (PEB) 752
Cisplatinregime 717
Cisplatinunverträglichkeit 715
c-kit 874
CLDR-Brachytherapie 129
cLDR-Verfahren (continuous low dose rate) 447
clinical target volume (CTV) 134
Clonorchis sinensis 640
CMF-Protokoll 544
Cochrane-Analyse 774
Cochrane-Gruppe 604
Code of Practice TRS 398 22
Colitis ulcerosa 640, 667
Coloninterponat 602
Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien) 292
complete repair 80
Comptoneffekt 15
Computertomographie 100, 102, 113, 594
Concomitant-Boost 472, 481

Concomitant-Boost-Radiotherapie 484
conditional power 362
consequential late effects 290
Continuous-low-dose-rate (CLDR)-Brachytherapie 538
Cor pulmonale, chronisches 290
coring 163
Cotswold-Klassifikation 802
Courvoisier-Zeichen 630, 641
Cowden-Syndrom 500
CRITICS-Studie 609
CTEP 356
CUP-Syndrom (cancer of unknown primary) 496
Curie 127
cyclin-dependent kinase (CDK) 67
Cyclooxygenasen 596
Cyclophosphamid 814, 823

D

damage sensors 67
Darmanastomoseninsuffizienz 777
Darmverschluss 761
3D-Bestrahlungsplanung 436
DCC 666
Defizite, sensomotorische, kognitive 1057
delayed plating recovery 59
Demyelinisierung 380
Depression 1053
Dermatitis, radiogene 8
Dermatofibrosarcoma protuberans 856
Dermatoröntgentherapie 880
Desmoide 203, 961, 1014
– intraabdominelle, extraabdominelle 874
Detektor 19
Detektormaterial 17
Deuteronenbeschuss 208
Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe 302, 349
Devitalisierung 5
Dexamethason 945, 954
Dexamethasonmedikation 917
Diabetes insipidus 408
Diagnostik, histopathologische 377
Diagnostik MRT-Pattern 103
Diagnostik MRT-Untersuchung 104
Diarrhö 258
Dichte, optische 31
Dickdarmpolyp 666
Diffusionsrekombination 23
Dilution-Assay 49
DIN 6800–6802 22
Direktimplantation 166
Dissemination 937
– okkulte 814
Distanzlymphknoten 632
DNA-abhängige Proteinkinase (DNA-PK) 63
DNA-Doppelstrangbruch 62
DNA-Interkalatoren 251
DNA-Polymerase 63
DNA-Reparatur 237
DNA-Reparaturkaskaden 237
DNA-Schäden 56
Docetaxel 255, 736, 784
Docetaxelmonotherapie 256
Dopaminagonisten 974
Doppelblindheit 360
Doppelstrangschäden 63
Dosierungsschemata 157
Dosimeter, chemische 33
Dosimetrie 21, 195
Dosis, biologisch effektive (BED) 52, 568, 894
Dosis und Fraktionierung, perkutane pelvine Therapie 145
Dosisaufsättigung
– kleinvolumige 159
– lokale 715
Dosiseskalation 581
– partielle 279
Dosisfindungsstudie 963
Dosishomogenität 191, 192, 282
Dosisintensivierung 389
Dosiskonformalität 612
Dosiskonzepte 451, 963
– LDR-Bestrahlung 456
Dosisleistung 35, 194
Dosisschwelle 71
Dosisspezifikation 195
Dosisüberhöhung 192
Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) 570, 582, 740
Dosis-Volumen-Histogramm(DVH)-Beschränkungen 275
Dosis-Volumen-Histogramm-Parameter 156
Dosis-Wirkungs-Beziehung 92, 574
Dosis-Zeit-Modelle 893
Downstaging 634
Doxifluridin 649
Doxorubicin 258, 259, 505, 816, 861
Drainage, perkutane intraluminale (PTD) 949
Drei-Feld-Lymphadenektomie 603
Dreizeit-Radiotherapie 652
Druckerhöhung, intrazerebrale 412
Drucksteigerung, intraselläre 409
dry-eye syndrome 1000
Dünndarmfisteln 777
Dünndarmkomplikationen 774
Dünndarmschlingen 781, 866
Dünndarmstenosen 142
Duodenalblutung 633
Duodenalstenose 649
Duodenopankreatektomie 646
Dupuytren-Erkrankung (MD) 1017, 1018
dwell times 132
Dysästhesie, pharyngeale, laryngeale 262
Dysfunktionen, anorektale 699
Dyspareunie 699
Dysphagie 437, 596
Dysplasia, fibröse 122
Dyspnoe 949
– manifeste 290

E

Effekt
– antiangiogenetischer 991
– antitumoraler 354
Effektivität, relative biologische (RBE) 5
EGFR-Amplifikation 387
EGFR-Inhibitoren 690
EIA-Chemotherapie, neoadjuvante 241
Eindringtiefe 228
Einflussfaktoren 22
Einflussstauung 1067
– obere 942
Einschränkungen, neurokognitive 577
Einstrahlfelder, koplanare, nichtkoplanare 407
Einstrahlrichtungen 283
Einteilungsprinzip, histogenetisches 375
Einzeitbestrahlung 192
– stereotaktische 1068
Einzeitradiotherapie, stereotaktische (SRT) 975, 981
Einzelmessung 14
Einzelstrangschäden 63
Ejakulation, retrograde 754
Ektozervix 768
elective nodal irradiation (ENI) 566
Elektrochirurgie 884
Elektroenzephalographie 184
Elektrolythaushalt 260
Elektronenbestrahlung 440
– direkte 785
– hochenergetische 200
Elektronenfeld
– anteriores 442
– direktes 539
Elektronen-Linearbeschleuniger (LINAC) 41
– mehrstufige 36
Elektronenstrahlung 887
Elektronentubus, intraoraler 455
ELIOT-Studie 531
Ellis-Formel 135
Embolisation 181, 655, 972
– endovaskuläre 411
Emesis 756
En-bloc-Lymphadenektomie 531
Enchondrom 122
End-joining, nichthomologes (NHEJ) 63
Endobrachyösophagus 595
Endokrinopathie 955
Endometriumkarzinome 118, 761, 778
Endoskopie 111
Endosonographie 594, 621
Endothelitis 181
Endothelzellen 965
Endozervikalzellen, atypische muzinöse 769
Energieabsorption 15
Energieabsorptionskoeffizient 16
Energiedosis 12, 14
Energiemetabolismus 233
Energietransfer, linearer (LET) 50, 210
Energieübertragung 15
Energieumwandlung 15
Enolase, neuronenspezifische (NSE) 559, 748

Enteritis, radiogene 738
Entzündungen, virale, bakterielle 966
Entwicklungsverzögerungen 393
Entzündungskaskade 966
Entzündungsprozesse 90
– chronische 1000
Entzündungszeichen 999
Enzephalitis, diffuse degenerative 378
Enzephalopathierisiko 399
Ependymome 392, 419, 930
– myxopapilläre 930
Epicondylopathia humeri (EPH) 1005
epidermal growth factor receptor (EGFR) 264
Epilepsie 184
Epitheldysplasie 667
Epitheliolysen 8, 766, 869
Epitheloidsarkome 860
Epstein-Barr-Virus (EBV) 434, 800
equivalent uniform dose (EUD) 276
Eradikation 620
– initiale 753
Erhaltungschemotherapie 393, 634
Erhebungsinstrumente, mehrdimensionale 357
Erlanger Kollektiv 718
Erlebensweisen, seelische 1046
Erlotinib 264, 266
Ersatzblasenbildung, orthotope 711
Erstlinientherapie 736
Erstneoplasie 937
Erythem, Haut 505
Erythropoese 470
Erythropoetin 825
Erzeugungsspannung 26
Ethmoidalzellen 441
Etoposid 576, 814, 823
Euoxie 56
Euthyreose 993
Euvolämie 955
EVA-Schema 823
EBM (evidenzbasierte Medizin) 363
Ewing-Sarkome 938, 946
Exenteratio pelvis 789
Exenteration 148
– pelvine 770
Exonukleaseaktivität 63
Exophthalmus 992
expectation bias 357
Exponentialformeln 134
Exstirpation, neurochirurgische 182, 415
Exsudation 990
Extemitätensarkome 869
extended field 812
Extended-field-Bestrahlung 777
Extended-field-Radiotherapie 810
extensive disease (ED) 562, 572, 576
Externa, kortikoidhaltige 905
External-beam-Radiotherapie 243
Extremitätensarkome 241
Extremitätentumoren 855

F

Fallzahlrekalkulation 360
FAP-Syndrom 500
Fasziektomie, lokale, totale 1018
Fazialisparesen 405
FDG-PET 694
FdUMP (Fluorodeoxyuridinmonophosphat) 252
Fehler einer Messung 20
Feinnadelbiopsie 856
Feinnadelpunktion 942
Felddurchmesser 892
Felder, elektromagnetische (EMF) 520
2-Felder-Hals 473
3-Felder-Hals 472
4-Felder-Technik 612
Feldgrenzen 144, 460
– konventionelle Bestrahlung 447
Feldgrenzenverschiebetechnik 380
Fentanyl 1049
Fernmetastasen 485, 783
Fernmetastasenrisiko 678
FFTF (freedom from treatment failure) 819
Fibrinolysehemmer 948
Fibroblasten 964
Fibroblastenaktivität 1018
Fibromatose, aggressive 1015
Fibrosarkome 858, 935
fibröse Dysplasie 122
Fibrosen 8, 95, 529, 791, 829, 869
– interstitielle 290
FIGO-Staging 141
Filmdosimetrie 31
Filme
– radiochromische 33
– radiographische 32
First-in-Man studies 356
Fisteln 161, 578, 613, 737
Fixationstechnik, stereotaktische 282
Flab-Technik 683
Flare-up-Phänome 734
flattening filter 42
Fletcher-Typ 153
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) 65
Fluorodesoxyuridine (FdUrd) 656
Fluoropyrimidine, orale 690
Fluoroskopie, kontrastmittelunterstützte 594
5-Fluorouracil 674
Fluorouracilderivate 253
Fluorouridintriphosphat (FUTP) 252
Flüssigkeitsverlust 236
Fokus-Haut-Abstand 885
Folgestörungen, chronische 302
Foramen-Monro-Blockade 391
Fragmentdislokation 917
Fraktionierungseffekt 136
Fraktionierungsschemata 157
– akzelerierte 915
Frakturen, pathologische 952
Frakturrisiko 919
Früherkennungsprogramme 725
Frühkarzinome 621
Frührezidive 610
Frühtoxizitäten 189
F-type tissue 93
5-FU/Cisplatin 694
5-FU/Folinsäure 679
5-FU/Mitomycin C 694
5-FU-Applikation 700
5-FU-basierte Chemotherapie 679
5-FU-Therapie 690
functional subunits (FSU) 72
Funduskopie 395
Funktionen, neurokognitive 414
Funktionseinschränkungen 1065
Funktionsstörungen
– hirnorganische 1057
– sexuelle 1056
funnel plots 366

G

G2-Block 57
Gadolinium-DTPA 103
Gallenblasenkarzinom 641, 646
Gallium-Szintigraphie 803
Gamma-knife 179, 183, 978
Gamma-knife-Bestrahlungseinheit 179
Gantry 943
Gantrywinkeldrehung 535
Ganzbrustbestrahlung 539
Ganzhirnbestrahlung 388, 413, 547
– adjuvante 182
– postoperative 566
– prophylaktische 381, 418, 575
Ganzhirnradiatio, prophylaktische 926
Ganzkörperbestrahlung (GKB) 6, 188
– myeloablative 188
– nichtmyeloablative 188
Ganzkörperhyperthermie 235
Ganzschädelbestrahlung 707
Gardner-Syndrom 500, 855, 1014
Gastrektomie 621
gastroesophageal junction 601
Gastrointestinaltrakt 111
gating 569
GATLA/GLATHEM 820
Gefäßarrosion 633
Gefäßokklusion 978
Gefitinib 264, 266
Gegenfelder, dorsoventrale 943
Gegenfeldtechnik 916
GEJ-Adenokarzinomen 597
Geldosimetrie 34
Gelenkersatzoperationen 1013
Gelenkkontrakturen 869
Gelenkversteifung, fibrosierende 1027
Gemcitabin 254, 505, 634, 635, 651, 861
Gemcitabin-Cisplatin-Arm 720
Genauigkeit einer Messung 20
geographic miss 282
geographical miss 538, 716
German Hodgkin Study Group (GHSG) 808

Germinome 394, 932, 933
Gesamtdauer, Strahlentherapie 78
Geschmacksverlust 464
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 925
Gestagene, hochdosierte 780
Gestagengabe 548
Gewebehalbwerttiefe (GHWT) 880
Gewebevaskularisierung 48
Gewebsanteile, germinative 91
Gewebsstammzellen 91
Gingiva 463
Gingivakarzinom 463
Glandula parotis 484
Glassy-cell-Karzinome 769
Gleason-Score 727
Gleichstrombehandlung 1003
Gliafaserprotein (GFAP) 375
Glioblastoma multiforme (GBM) 243
Glioblastome 215, 264, 384, 388, 390
Gliomatosis cerebri 391
Gliome 375
– niedriggradige 931
Glomustumoren 982
Glossektomie, partielle 458
Glottis 476, 481
Glukokortikoide 993
Gonadeninsuffizienz 190
Gonadenschutz 1005
Gonadentoxizität 928
Gonadotropinome 975
Gonarthrose 1012
good clinical practice (GCP) 292
Gradientenechosequenzen 379, 402
Grading, histopathologisches 598, 704
Graduierungsskala, 4-stufige 375
Graft-versus-leukemia-Effekt 188
Graft-versus-tumor-Effekt 188
Granulom 800
Granulozytopenie 956
Gravidität 503
Gray (Gy) 4, 12
Grenzstrahltherapie 885
gross tumor volume (GTV) 134
Größe, stochastische 13
Großfeldbestrahlung mittels Satellitentechnik 812
Großfeldtechnik 805
Guideline E6, E8, E9, E10 355
Gynäkomastie 1021

H

H2-Studie 821
H-5-Protokoll 818
Hadrone 208
Halbkörperbestrahlung (HKB) 191
Halbleiter 28
Halbwertstiefe 26
Halfbeamfelder 537
Half-beam-Technik 995
Halslymphknoten 457
– Bestrahlung 494
– ipsilaterale 462, 494
Hämangioblastome 420
Hämangiome 961, 965
– symptomatische 422
– vertebrale 1023
Hämangioperizytome 402
Hämatometra 151
Hämatotoxizität 143, 256, 707
Hämaturien 776
Hämodynamik 411
Hämoglobinniveau 306
Hämokkult-Test 667
hämolytisch-urämisches Syndrom 263
Hämoptoerate, tödliche 165
Hämoptyse 947
Harnabflussstörungen 142, 735
Harnblase 96
Harnblasenkarzinom 117
Harninkontinenz 733
Harnstauung 761
Harnwegsinfekt 717
harter Gaumen 467
Häufung, familiäre 725
Hauptzielkriterien 358
Hauterythem 869
Hautfibrose 984
Hautkarzinome 880
Hautmetastasen 1067
Hautreaktionen 281
– akute 905
– perineale 698
Hauttransplantation 220
hazard ratio 365
HCC-Entstehung 640
HD7-Protokoll 819
HD 12-Studie 825
HD 8-Studie 822
HD 18-Studie 826
HDR-Bestrahlungen 448
HDR-Brachytherapie 167, 733
HDR-Brachytherapie-Boost 136
HDR-Therapie 127
– intrakavitäre 140
HDR-Verfahren 774
heat shock proteins (HSP) 230
Hedgehog-Signalweg 884
Heidelberger Ionenstrahlen-Therapiezentrum (HIT) 659
Heidelberger Kollektiv 493
Heilungsphase 93
Helicobacter pylori 620
Helicobacter-pylori-Infektion 596, 839
Heliumionen 215
Hemianopsie, bitemporale 973
Hemidiaphragma-Parese 596
Hemimandibulektomie 464
Hepatomegalie 1068
Hepatopathie, radiogene 637
HER-2/neu 525
Herde, hyperkeratotische 881
Herniation 953
Herpesvirus 8, humanes (HHV 8) 904
Herzinsuffizienz, chronische 259
Herzmuskelschäden 302
Herzrhythmusstörungen 654
Herzschonung 541
Herztamponade 949
Heterozygotie 253
Heyman-Applikatoren 153
H7F-Protokoll 818
HGSS 793
HICON-Studie 597
Hidradenitis suppurativa 1020
HIFU-Therapie 733
High-dose-Brachytherapie, endobronchiale 164
High-dose-rate-^{192}Iridium 740
High-dose-rate-Brachytherapie 202, 683, 740
High-dose-rate-Verfahren 789
high-grade anal intraepithelial neoplasia 692
High-grade-Dysplasie 598, 602
High-grade-Malignome 485
High-grade-Tumoren 487
High-risk-Indikationen 168
High-risk-Karzinome 882
High-risk-Patienten 624
Hippel-Lindau-Syndrom 704
Hirndrucksymptomatik 954, 1067
Hirndruckzeichen, klinische 400
Hirnläsionen 375
Hirnmetastasen 182, 412, 498, 547, 754
– Risiko 577
– solitäre 566
Hirnnekrose 381
Hirnnerven 383
Hirnnervenausfälle 405
Hirnschädelbestrahlung, prophylaktische (PCI) 564, 577, 581
Hirnstammgliome 389, 392, 931
Hirntumoren
– benigne 8
– gliale 930
Histiozytome, maligne fibröse (MFH) 856
Histologie 882
– CUP-Syndrom 496
HIV-Infektionen 443
HNPCC-Syndrom 667
Hochdosischemotherapie (HDCT) 819, 827
Hochdosischemotherapieprotokolle 862
Hochdosistherapie, myeloablative 188
Hoch-LET-Bestrahlung 216
Hoch-LET-Strahlen 209, 868
Hoch-LET-Strahlentherapie 219
Hochpräzisionsstrahlentherapie (SRT) 401
Hochrisikosituation 470
Hochrisikoweichteilsarkomen 241
Hochvolt-Brachytherapie 775
Hochvolttherapie 789
Hockeystick-Feld 752
Hodenbiopsie 748
Hodenkapsel 756
Hodentumoren 260
Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen) 800
Hodgkinbefall, infradiaphragmaler 803
Hodgkin's disease 800
Hohlraumresonatoren 38

Hohlraumtheorie 19
Homogenitätskriterium 193
Hormonersatztherapie 519
Hormonrezeptornegativität 534
Hormonrezeptorstatus 522
Hormonsubstitution 519
Hormontherapie 542, 735, 919, 972
Horner-Syndrom 596
Hörverlust, kompletter 404
Hospize 1064
hot spots 129
HPV 768
HPV-Befall 468
HPV-Impfung 137
HPV-Infektion 596
HPV-Vakzinierung 691
Hustenreflex 165
H6U-Studie 821
Hybridsysteme 235
Hydronephrose 717
Hydroxyharnstoff 771
Hydroxyradikale 5
Hypalbuminämie 952
Hypästhesien 403
hyperbaric oxygenation 48
Hyperfraktionierung 82, 471
Hyperkalämie 956
Hyperkalzämie 912, 952
Hyperlakrimation 1000
Hyperosthose, idiopathische 1024
Hyperparathyreoidismus, primärer 953
Hyperphosphatämie 956
Hyperplasie 778
– lymphozytäre 998
Hyperproliferation, benigne 68
Hyperthermie 227, 733
– Effekte 232
– lokale 233
– regionale 235
Hyperthermieanwendungen 230
Hyperthermieapplikation 231
Hyperthermiebehandlung 236
Hyperthermieformen 233
Hyperthermieforschung 239
Hyperthermiefraktion 240
Hyperthermiegeräte 228
Hyperthermiesystem, kapazitive 228
Hyperthermietechniken 233
– konduktive 227
Hyperurikämie 957
Hyponatriämie 955
Hypopharynx 106, 477, 483
Hypophysenadenome 214, 405, 974
Hypophyseninsuffizienz 974
– radiogene 955
Hypophysenkarzinome 407
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (HVL-Insuffizienz) 406, 409
Hypothyreose 190
hypoxic cell sensitizers 48, 62
Hypoxien 56, 77, 252
Hysterektomie 142, 147
– radikale 150

I

Ibuprofen 1049
ICH-Guideline E3 355
Idiotopie 250
Ifosfamid 861
IGRT (image-guided radiotherapy) 632
Ikterus 630
Ileumneoblase 711
Iliakal-Skrotal-Region 755
image-guided radiotherapy (IGRT) 283, 563, 632, 707
Imatinib 861
Imiquimod 884
Immunsuppressiva 998
Immuntherapie 708, 901
Implantation, interstitielle stereotaktische 385
Impotenz 944
– radiogene 738
Imputationsverfahren 361
IMRT 569
IMRT-Kompensatortechnik 272
IMRT-Technik 685
Inaktivitätsosteoprose 1027
incomplete repair 83
Indomethacin 1025
Induktionschemotherapie 252, 414, 479, 564, 575
Induratio penis plastica 1016
Infektmanifestationen, atypische 956
Infekttherapie 956
Infiltration
– parametrane 763
– perineurale 881
– perirektale 672
Inguinal-Skrotal-Region 755
Inkontinenz 694
Inoperabilität 490
Insuffizienz, akute respiratorische 950
Intensitätsamplituden 272
Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 361
Interferontherapie, systemische 905
Interferon-α CapRI-2 637
Intergroup-0116-Studie 609
Interleukine 966
Invasion, vaskuläre (VI) 753
In-vivo-Dosimetrie 28
In-vivo-Messungen 241
involved field 812, 928
Involved-field-Radiatio 822
Involved-field-Radiotherapie 810
Involved-node-Radiotherapie 812
Involved-node-Technik 822
Inzidenz, altersabhängige 725
^{131}Iod-Ganzkörperszintigraphie 506
Iodspeicher 503
Ionisation 14
Ionisationsdichte 78
Ionisationsdosimetrie 21
Iridium 140
Irinotecan 257, 682
Isoeffekt 94
Isoeffektdosiskonzept, thermisches 230
Isozentrumsverifikation 707
ITVs (internal target volumes) 570
Ivor-Lewis-Ösophagektomie 602

J

juvenile Nasen-Rachen-Fibrome (JNF) 984

K

Kadish 439
Kalkaneodynie 1007
Kalorimetrie 34
Kalzifizierung 1002
Kalzitonin 500, 953
Kanzerogenese 66
Kapillardepletion 95
Kapillarendothelzellen 95
Kapillarrarefizierung 95
Kaplan 805
Kaposi-Sarkom 904
– endemisches 904
– epidemisches HIV-assoziiertes 904
– bei Immunsuppression 904
Kapselfibrosen 533
Kapsulitis 1004
Kardiomyopathie 259, 829
Kardiotoxizität 258
Karnofsky-Index 357, 1065
Karotisraum 106
Karzinome
– adenoidzystische 217, 485
– adenoidzystische, mukoepidermoidale 467
– cholangiozelluläre (CCC) 640, 642, 645
– exokrine 630
– glanduläre 727
– glottische 483
– hepatozelluläre (HCC) 218, 640
– intraduktale 521
– invasive 146, 528
– kleinzellige (SCLC) 558
– kloakogene 692
– kolorektale 665
– lymphogen metastasierte 896
– mikroinvasive 145
– nichtkleinzellige (NSCLC) 558
– papilläre 521
– periampulläre 631
– spinozelluläre 880
– supraglottische 478, 483
– verruköse 461, 463
Karzinomrisiko, kontralaterale Brust 545
Kasabach-Merritt-Syndrom 961
Kastrationsniveau 734
Katarakt 996
Kataraktrisiko 939
Katastrophe, mitotische 65
Kehlkopferhalt 481
Kehlkopfkarzinom 476
Keilbeinmeningeome 400

Keilfilterausgleich 612
Keilfiltertechnik 462
Keimzelltumoren 792, 946
– maligne 747
– nichtgerminomatöse 394
– nichtseminomatöse, seminomatöse 747
– testikuläre 746
Keloide 961, 1019
Keratoakanthom 898
Keratosen 897
Kerma K 14
Kernaplasie 727
Klarzellkarzinome 704
Klatskin-Tumoren 642, 643
– inoperable 649
Kleinwuchs 932
klinische Symptomatik 90
Kloakenbildung 775
Klonogenität 49
Klysmen, kortikoidhaltige 766
Knochen, kortikale, trabekuläre 912
Knochendestruktion
– nach Lodwick 121
– tumorbedingte 912
Knocheninvasion, direkte 881
Knochenmarkdepression 920
Knochenmarksbiopsie 802
Knochenmarksstammzellen 92
Knochenmarkstransplantation 397
Knochenmarksveränderungen, passagere 503
Knochenmatrix 913
Knochenmetastasen 707, 1068
– symptomatische 735
Knochenstoffwechsel 913
Knochenszintigramm 748
Knochenszintigraphie 486, 944
Knochentumoren 121
Knochenzerstörung 121
Knochenzysten 122
– aneurysmatische 1022
Knorpelnekrosen 440, 474
Koagulationstechniken, endobronchiale 166
Kobaltgeräte 573
Kohlenstoffionen 493, 869
Kohlenstoffionentherapie 214, 216, 218, 219, 491
Kohortenstudien 355
Kollagenfasern 914
Kollimatoren 44
Kölner Protokoll 460
Koloskopie, komplette 667
Kolostomien 698
Kolpektomie 788
Kombinationsbehandlung 445
– postoperative 674
Kombinationschemotherapien 545, 622, 823
Kombinationstherapie 609
– simultane 579
Kommunikationsbarrieren 1055
Kompartmentresektion 859
Kompensatortechnik 272, 809
Komplettresektion 378
Komplikationen
– Frühtoxizitäten 190
– gastrointestinale 776
– kardiale 756
– bei Kindern 191
– Spättoxizitäten 190
Kompression, spinale 943
Kompressionssymptome, tumorbedingte 7
Kompressionssyndrom, spinales 946
Konditionierungen 1058
Konformationsbestrahlung 931
Konformationsstrahlentherapie 220, 473, 864
Konformationstechniken 378
Konisation 145
Konjunktivitis 1000
– chronische 382
Konsensusleitlinien 970
Konsolidierungschemotherapie 564, 575
Konsolidierungstherapie 581
Kontakttherapie 127, 789
Kontrollen, lokale 202
Kontrollraten 182
Kontrolluntersuchungen, audiometrische 261
Kontrollwahrscheinlichkeit, lokoregionäre 489
Konvergenzbestrahlung 179
– dynamische 178
– einzeitige stereotaktische 978
Konvexitätsmeningeom 399
Konzentrationsstörungen 375
Kopf-Hals-Tumoren 242, 256, 434
Kopfschmerzen 375
Korrektionsfaktoren 23
Kortikalis 952
Kortikosteroide 398, 578, 945, 994
Kortisonmedikation 917
Krampfanfälle, fokale zerebrale 412
Kraniopharyngeome 408, 932, 976
– zystische 932
Kraniopharyngeomzysten 409
K-RAS-Status 264
Kreatininclearance 771
Krikoid 482
Krisenintervention 1057
Kryochirurgie 884
Kryokonservierung 756
Kryotherapie 654, 734
Kryptorchismus 746
kumulative Spätfolgen 288
Kürettage 884
Kurzpsychotherapie, supportive 1057
Kurzzeitbestrahlung, präoperative 665
Kurzzeitradiotherapie 673
Kurzzeitvorbestrahlung 677, 678

L

labelling index 74
Lagerungshilfen 505
Lagerungsungenauigkeit 7
Lambert-Eaton-Syndrom 560
Lamina cribrosa 926
Laminektomie 421, 917, 945
Langzeittoxizität 821
Laparoskopie 113, 597
Laparotomie 815
Laryngektomie 482
– supraglottische, totale 479
Laryngitis 505
Larynx 106
Larynxkarzinome 476
Laserchirurgie, transorale 482
Laserkoagulation 160, 990
Laserresektion 165
Laserung 160
Läsionen
– distale 623
– exophytische 460
– papillennahe 989
– proximale 623
– ulzerierende 457
Latenzzeit, Dosisabhängigkeit 94
Lavage, arthroskopische 1012
Laxanzien 1049
LDH 747
LDR-Afterloading 166
LDR-Brachytherapie 166
– interstitielle 733
Lebensqualität 357, 1064
Leber 96
Leberfunktionsstörungen 263
– reversible 261
Leberinsuffizienz 258
Lebermetastasen 641, 1068
Leberresektionen, mehrzeitige 646
Lebertransplantation 645
Leberzellatrophie 657
Leberzirrhose 219, 640
Ledderhose-Syndrom 1017
Leiomyosarkome 856, 862, 874, 935
– Uterus 793
Leistenlymphknoten 696, 697, 786
Leistungsansprüche 1054
Lentigo maligna (LM) 897
Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 897
LENT-SOMA-Klassifikation 306
LENT-SOMA-Klassifizierung 384
Leukämien 504
– akute lymphoblastische (ALL) 926
– akute myeloische (AML) 925, 927
Leukämierisiko 928
Leukenzephalopathien 928, 981
Leukoenzephalopathien 380
Leukopenie 578
Leukoplakie 443, 454
Leukosen 375
Leukovorin 675
Levamisol 675
Leydig-Zellen 757
LGSS 793
LHRH-Analoga 734
LHRH-Antagonisten 734
Li-Fraumeni-Syndrom 388, 855

Ligaseaktivität 64
limited disease (LD) 562, 572, 575
Linea dentata 692
Linearbeschleuniger 4, 36, 536, 736
– mobiler 201
– modifizierter 978
– stereotaktischer 178
Lipom 119
Liposarkome 119, 856, 862, 935
Liposomenextravasation 232
Lippenkarzinome 443, 449
Lippentumoren 892
Liquoraussaat 929
Liquordiagnostik 376
Liquorpassagebehinderung 377
Liquorzirkulationsstörung 393, 931
Lobektomie 502
locally multiply damaged sites (LMDS) 62
Loch-Elektronen-Paare 31
log cell killing 50, 75
Lokalrezidive 495, 624
– Mammakarzinom 545
Lokalrezidivrisiko 203, 454, 665
Low- und Intermediate-grade-Tumoren 485
low-dose hypersensitivity 82
Low-dose-Brachytherapie, endobronchiale 164
Low-dose-rate-Brachytherapie 283, 741
Low-grade-Chondrosarkome 213
Low-grade-Histologie 487
Low-grade-Non-Hodgkin-Lymphome 999
Low-grade-Tumoren 487
Low-LET-Radiotherapie 490
LQ-Formalismus 136
LQ-Modell 136
Lumbalpunktion 376
Lumbalsyndrom 1013
Lundberg-Kapseln 782
Lungenfibrose 302, 951
Lungenfunktion, eingeschränkte 563
Lungenmetastasen 707, 1068
Lungenrundherde 109
Lungenschonung 541
Lungentoxizität 823
Lycopene 725
Lymphabfluss 668
Lymphabflussgebiete 692
Lymphabflusswege
– Bestrahlung 539
– pelvine 734
– zervikale 499
Lymphadenektomie 147, 602, 621, 900
– laparoskopische 731
– nervschonende retroperitoneale (NS-RLA) 753
– offene 731
– pelvine 731
– retroperitoneale (RLA) 748
Lymphangiographie, bipedale 803
Lymphgefäßplexus 457
Lymphknoten
– axilläre 534
– iliakal commune 695
– iliakale 117, 752
– inguinale 694
– ipsilaterale,supraklavikuläre, tief zervikale 572
– Leiste 116
– Malignitätszeichen 107
– paraösophageale 598
– parasternale 280, 534, 540
– supraklavikuläre, axilläre 540
Lymphknotenbefall
– bilateraler 461, 470
– ipsilateraler, peribronchialer 562
– makroskopischer 716
Lymphknotenbestrahlung 885
Lymphknotenbulk 756
Lymphknotendissektion 488
– Axilläre (ALD) 526
– pelvine 150
– zentrale 502
Lymphknotenexstirpation 779
Lymphknotenlokalisationen 444
Lymphknotenmetastasen 145, 1067
– mediastinale, hiläre 218
– zervikale 499
Lymphknotenmetastasierung 242, 444, 449
– paraaortale 771
– paradorsale 706
Lymphknotenregionen, supraklavikuläre 560
Lymphknotenstationen
– ipsilaterale 463
– nuchale 455
– pelvine 221
– submentale 453
– supraclaviculare 567
Lymphknotenvergrößerungen, retroperitoneale 801
lymphocyte predominant HD 826
lymphocyte-rich classic Hodgkin's disease 826
Lymphödeme 767, 865, 939
– Beine 786
Lymphoepitheliom (Schmincke-Regaud-Tumor) 434
Lymphographie 764
Lymphomausdehnung 811
Lymphome 620, 925
– sekundäre 417
Lymphonodektomie 770, 794
– pelvine, paraaortale 780
Lymphopenien 256
Lymphopoese 830
Lymphozele 770

M

Machbarkeitsstudie 355
Magen-Darm-Erkrankungen 111
Magenkarzinome 204
– Diagnostik 111
– subkardiale 605
Magnetenzephalopathie 184
Magnetresonanztomographie (MRT) 100, 178, 439, 525, 560
Makrophagen 80, 966
Makuladegeneration, altersbedingte 990
Makulaläsionen 989
Maldescensus testis 746
Malformationen, arteriovenöse (AVM) 181, 214, 410, 980
Malignitätsgrading 727
Malignom 7
MALT-Lymphome 839
Mamma, Bestrahlung 535
Mammaimplantat 538
Mammakarzinome 109, 203, 240, 417, 519
– gesicherte Risikofaktoren 519
– Histopathogenese 521
– inflammatorische 545
– lobulärer Subtyp 528
– metastasierte 546
– Rezidive 522
– Risiko 520
Mammaria-interna-Lymphknotenkette 540
Mammaria-interna-Metastasierung 534
Mammographie 109
Manchester-System 130, 139
Manchester-Typ 153
Mantelfeld 6
– supradiaphragmales 813
Mapping-Kurven 237
Marker
– extrinsische 101
– intrinsische 101
Markerexpressionsprofil 375
Maskenbestrahlung 1057
Massenbremsvermögen 25
Mastektomie
– einfache 533
– modifiziert radikale (MRM) 531
Mastikatorraum 104
Mastitis puerperalis 1021
Matched-pair-Läsionen 240
Maxillektomie, partielle 442
Maximaldosis 192
Mechanismen, antiapoptotische 74
Mediastinalbefall 813
Mediastinalbestrahlung 572
Mediastinoskopie 561
Mediastinum 752
Medikamente, antiphlogistische 596
Medikamentenprüfung 356
Medikation, anxiolytische 1057
Medizin, evidenzbasierte (EBM) 363
Medulloblastome 376, 396, 928
Mehrfelderbox 282
Mehrfelder-IMRT 540
Mehrfeldertechniken 632, 677
– konformale 567
Mehrfeldtechniken 623
Mehrzeilentechnik 100
Melanom
– familiäres multiples 630
– malignes 242
Melanomhirnmetastasen 417

Melanozytome 420
MELD-Score 641
Meningeome 399, 420, 971
Meningeosis carcinomatosa 1067
Meningeosis neoplastica 417
Meningiome 214
– maligne, atypische 214
Menopausenstatus 543
Mercedesstern 612
Merkelzellkarzinom 902
Merkelzell-Polyomavirus 902, 903
Mesorektum 671
Mesorektumexzision 673
Messortverschiebung 25
Messtiefe 28
Metaanalysen 365
– originaldatenbasierte, publikationsbasierte 365
Metalloxidhalbleiter-Feldeffekttransistoren (MOS-FETs) 28
Metamizol 1049
Metaplasie 768
Metaplasiezone 768
Metastasen
– epidurale 944
– extradurale, intrakranielle 407
– spinale 418
– zerebrale, extrazerebrale 416
Metastasenchirurgie 647
Metastasenlokalisation 379
Metastasenresektion 654
Metastasierung
– disseminierte 498
– lymphogene 435
– ossäre 547
– paraaortale 775
– sekundäre 529
– zerebrale 412
Methyl-CCNU 674
Meulengracht-Krankheit (Icterus intermittens juvenilis) 258
Mikrochirurgie 980
Mikrohämaturie 704
Mikrokalzifikationen 521
Mikrokarzinome, unifokale papilläre 503
Mikrometastasen 415
Mikro-Multileaf-Kollimator 979
Mikrotraumen 1002
Miktionsfrequenz 306
Minderwuchs 408, 977
Mini-MLC 274
MInT-Studie 834
Missempfindungen, Zungenbereich 459
Mithramycin 953
Mitomycin C 262, 690
Mixed-beam-Bestrahlung 220
Mixed-beam-Technik 462, 537
Mixed-beam-Therapie 217
Molaren 465
molekulare Grundlage 89
molekulare Mechanismen 230
Monitoreinheiten 283
Monoblockentfernung 860
Monotherapien 549, 902, 1050
Monozyten 966
Monte-Carlo-Rechnung 133
Monte-Carlo-Simulation 996
MOP-BAP-Chemotherapie 824
MOPP 823
MOPP-Schema 814
Morbidität
– perioperative 288, 640
– therapiebedingte 180
Morbus Bowen 897
Morbus Crohn 667
Morbus Cushing 406
Morbus Hodgkin 800, 925
– lymphozytenreicher 826
Morbus Paget 522
Morbus Parkinson 184
Morphologie 882
Mortalität
– perioperative 288
– postoperative 677
Mortalitätserhöhung 605
MOS-FET-Dosimeter 30
Moulagentechnik 1018
Moving-strip-Technik 656, 792
MRI 102
MRI-guided-Vorgehen 153
MRT 122
– kontrastmittelgestützte 944
MRT-Bildgebung, stereotaktische 180
MRT-Spektroskopie 180
Mucositis enoralis 90
Mukoepidermoidkarzinome 452, 487, 692
Mukosadefekte 459
Mukosaraum 104
Mukosaresektion 620
– endoskopische (EMR) 602
Mukositiden, Atem- und Verdauungstrakt 8
Mukositis 471, 984
Müller-Mischtumor 793
Müllersche Mischtumoren 874
Multi-drug-Schemata 256
Multileaf-Kollimator (MLC) 274, 567, 808
Multileaf-Prinzip, Kollimatoren 45
Multiviszeralresektion 684
Mumpsorchitis 746
Mundbodenkarzinom 456
Mundhöhle 443
– und Oropharynx 106
Mundhöhlentumoren 443
Mundpflege 448
Mundtrockenheit 317
Muskelatrophie 1027
Muskulatur, mylohyoidale, hypoglossale 452
Mutation, somatische 666
MVAC-Regime 719
Mycosis fungoides 6, 1067
Myelinolyse, pontine 955
Myelitis, radiogene 809
Myelographie 945
Myelokompression 914
– metastatische 917
Myelonsuppression 625
Myelopathie 474
– radiogene 578
Myelopathieinzidenz 613
Myelosuppression 258, 261, 262, 918
Myelotoxizität 947
Myofibroblastenaktivität 1018
Myokardfibrose 613

N

Nachbestrahlung, postoperative 147
Nachsorge 578
– Mammakarzinomerkrankung 549
Nachsorgekonzepte 317
Nahstrahltherapie 885
Nanokolloide, radioaktive 792
Nasennebenhöhlen 106
Nasenpolypen, benigne 439
Nasenvestibulum 440
Nasopharynx 106
Nasopharynxkarzinom (NPC) 434
Nebenwirkungen 189
– akute, chronische 289
– gastrointestinale 686
– kortikosteroidinduzierte 1058
– Radiochirurgie 183
– radiogene 986
Nebenzielkriterien 358
neck dissection 453
– selektive 484
– selektive, radikale 469
Neckdissektion 885, 900
Nekrose 737
– umschriebene 180
Nekrosefaktoren 966
Nekrosemarker 376
Nekrosen, akute 906
Nekroserisiko 389
Nelson-Tumor 406, 974
Neoplasien
– intraepitheliale 699
– lobuläre (LN) 522, 527
– maligne 68
– testikuläre intraepitheliale (TIN) 746, 752
– vulväre intraepitheliale 784
– zervikale, intraepitheliale 145
Neovaskularisation, choroidale (CNV) 990
Nephrektomie, radikale 705
Nephritiden 8
Nephroblastome, bilaterale 934
Nephropathie 637
Nephrostomie, perkutane 717
Nephrotoxizität 260
Nervenkompression 1027
Nervenscheidentumoren 420
Nervenverletzung 978
Neurinome 214, 402, 403
Neuroblastome 397, 934, 946
Neurofibromatose 388
– Recklinghausen Typ I 855
Neurofibromatose Typ 2 405

Neurofibromatose von Recklinghausen (NF I) 930
Neurokranium 418, 577
Neuropathie 871
Neuropathieraten 404
– radiogene 405
Neurotoxizität 255, 261, 871
Neutronentherapie 219, 490, 869
Neutropenie 254, 257
NHL, kindliches 927
Nichtgerminome 933
Nichtseminome 746
Nidus 181
Nierenfunktionsstörungen 735
Niereninsuffizienz 190, 254, 258
Nierenzellkarzinom 204
Nifedipin 614
Nikotingenuss 468
Nodalstatus 500, 532
Non-bulk-Regionen 815
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 398, 438, 506, 829, 830, 926
Non-responder 358
Non-responder-Patienten 597
normal tissue complication probability (NTCP) 303
Normothermie 232
Normoxie 56
Notfallindikationen 577
Nozizeptoren 920, 1046
NSABP-B-17-Trial 527
NSABP-B-24-Trial 527
NSAID-Einnahme 596
NSD-Modell 135
Nukleaseaktivität 64
Nullergebnisse 366
Nykturie 717

O

Oberbauchsonographie 486
Oberflächentherapie 880
Obliterationsrate 182
obsequiousness 357
Obstipation 1049
Obstruktion 596
Obstruktionsileus 686
Obturatorlymphknoten 117
O'Connell-Schema 675
Octreotid 407
Ödeme 869
– intraalveoläre, interstitielle 578
– vasogene 944
Ödembildung 232
Ödemzone 388
Odynophagie 596
OER-Wert 56
Öhngren-Linie 438
Ohrspeicheldrüsen 278
Okulomotorik 392
Oligodendrogliome 377
Oligospermie 756
Operation, brusterhaltende 526
Operationstechnik, brusterhaltende 528
Operationstechniken nach Patey und Auchincloss/Madden 531
Operationsverfahren, sphinktererhaltende 679
Opiate 1048, 1049
Opioide 1049
– niederpotente, hochpotente 1049
Opisthorchis viverrini 640
Optikusgliome 385, 931
Optikusscheidenmeningeome 402
Optimierung
– iterative 275
– multikriterielle 276
Optimierungsalgorithmus 275
Orbitalymphome 840
Orbitametastasen 1069
Orbitaradiotherapie 994
Orbitopathie, endokrine (EO) 992, 966
Orchidopexie 746
Orchiektomie 7, 734, 750
Organbeweglichkeit 7
– intrinsische 736
Organschädigung, zytostatikabedingte 288
Organtoxizitäten 161
Organveränderungen, histologische 288
Oropharynxkarzinome 468
Orthovoltbestrahlung 451
Orthovoltgeräte 968, 1003
Orthovoltröntgenstrahlen 202
Orthovolttherapie 150, 987
Ösophagektomie, minimalinvasive 602
Ösophagitiden 256
Ösophagitis 256, 576, 578, 613
– akute 614
Ösophagogastrektomie, transhiatale 602
Ösophagus, Tumorinfiltration 578
Ösophagusapplikator 161
Ösophagusfeld 612
Ösophaguskarzinome 111, 242, 263
– Risikofaktoren 595
Ösophagusmund 599
Ösophagusresektion 601, 626
– abdominothorakozervikale 602
– transhiatale 602
Ösophagusverätzungen 595
Ossifikationen
– heterotope (HO) 1023
– ipsilaterale, kontralaterale 1029
– periartikuläre (PO) 1023
Osteoarthrosis deformans 1010
Osteoblastentätigkeit 920
Osteolysen 913
Osteophyten 1029
Osteoradionekrose 474, 768
– Schambein 786
Osteoradionekrosen 464
Osteosarkome 936
– nichtresektable 219
Ostitis fibrosa cystica 953
Otitis media 383
Ototoxizität 261
Out-field-Rezidive 871
Ovarablation 543
Ovarialfunktionssuppression 543
Ovarialkarzinome 260, 761, 791
– epitheliale 792
Ovarialmalignome 792
Ovaricastromgebiet 761
overkill 55
Overstaging 678
Oxaliplatin 261, 682, 690
Oxaliplatinapplikationsschemata 262
Oxygenierung 383, 678, 947
Oxygen-in-the-track-Hypothese 57

P

p53 525
Paarbildungseffekt 15
Paclitaxel 255, 256, 505, 649, 783
Paclitaxel-Chemotherapie 787
Paget-Krankheit, Vulva 784
Palliation 577, 718
palliative care 1065
Panaritium 1020
Pancoast-Tumoren 571
Panhypopituitarismus 408
Panitumumab 264, 265, 611
Pankreaskarzinome 204, 254, 266
– nichtresektable 633
Pankreaskopfkarzinome 630, 634
Pankreastumoren
– maligne endokrine 631
– palpable 631
Pankreatektomie, totale 631
Pankreatoduodenektomie 631
Papillomaviren 137, 690
Papillopathie 990
Paraaortalbestrahlung 789
Paracetamol 1049
Paragangliome 984
Paragranulom 800
Parametrien 761
Paraparese 947
Parapharyngealraum 104
Paraplegie 944
Parasternalregion 534
Parästhesien 439
Paratendinitis 1004
Paravasation 255
Parenchymzonen 521
Pariser System 130
Pariser Schule 773
Paronychie 1020
Parotidektomie 885
Parotislymphknoten 885
Parotisraum 106
Parotistumoren 492
partially empty bladder 716
Partikeltherapie 238, 558, 570, 648, 659
Partitionierungsanalyse, rekursive (RPA) 413

Passivraucher 558
Pastillenmethode 33
Pathogenese 94
– humorale 95
– molekulare 89
– vaskuläre 95
Patienten
– nodal-negative 544
– nodal-positive 544
– symptomatische, asymptomatische 735
Patientencompliance 1049
patients at risk 9
Patterns-of-care-Studien (PCS) 160, 963, 970
Patterson/Parker-System 130
PCV-Polychemotherapie 389
PD-Afterloading 774
PDR-Bestrahlungstechniken (pulse dose rate) 448
PDR-Brachytherapie 167
Peak-flow-Meter 163
peau d'orange 545
Pelvektomie, vordere 148
pencil beams 209
Perfusionserhöhung 233
Periarthrose 1011
Pericarditis 613
Perikarderguss 838, 949
Perikardfibrose 949
Perikardiozentese 950
Perikarditis 838
Perikardreiben 950
Perineuralscheideninvasion 442
Periostreaktion 122
Peritendinopathia humeroscapularis (PHS) 1004
Peritonealhöhle 761, 792
Peritonealkarzinose 764
Peritoneallavage 779
Perkutantherapie 775
Permanentimplantate 127
Pessarbehandlung 787
PET-Untersuchung 113
Peyronie-Krankheit 1016
Pfortaderthrombose 647
Pharmaka
– alkylierende 8
– radiosensibilisierende 389
– retardierte, nichtretardierte 1048
Pharyngitis 505
Phase, initiale 90
Phase-I-Machbarkeitsstudien 652
Phase-III-Studien, randomisierte 355
Phenobarbital 954
Photoeffekt 15
Photokoagulation 990
Photonenbestrahlung 440, 451
Photonenfelder, tangentiale 539
Photonen-IMRT 492
Photonentangenten 537
Photonentherapie
– konformale 742
– konventionelle 219
– stereotaktische 218
Phytoöstrogenen 725
PI3K-AKT-Signalweg 70
Piece-meal-Resektion 602
Pigmentationstyp 881
Pinealistumoren 378, 394
Pineoblastome 394
Pineozytome 394
planning target volume (PTV) 134
Plantarwarzen 1022
Planungszielvolumen 622
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) 525
Platinderivate 256, 260
plating efficiency 48
Plattenepithelkarzinome 149, 216, 242, 438, 448, 460, 558, 692, 708, 768, 880, 893
– Analrand 695
– desmoplastische 883
– ösophageale 607
– rezidivierte voroperierte 896
– verhornende, nichtverhornende 434
Plattenepithelkarzinommetastasen, Kopf-Hals-Bereich 497
Pleuraergüsse, maligne 949
Pleuramesothelioms 583
Plexus-coeliacus-Blockade 632
Plexuspapillom 394
Plummer-Vinson-Syndrom 595
PNET, supratentorielle 396
Pneumonien, abszedierende 573
Pneumonitiden 8
Pneumonitis 578, 829
– radiogene 578, 828, 951
– symptomatische 541
Pneumonitisrate 218
Poisson-Statistik 5, 50
Polarität 24
Poly-(ADP-Ribose)polymerase (PARP) 69
Polychemotherapie 398, 834, 860, 902
Polydipsie 953
Polypektomie 666
Polyposis, familiäre adenomatöse (FAP) 874
Polyurie 953
Poor-prognosis-Patienten 754
Portanlage 1051
Porzellangallenblase (PGB) 641
Positronenemissionstherapie 690
Positronenemissionstomographie (PET) 178, 417, 445, 560, 820
Posthydratation 260
Postmastektomiebestrahlung, Indikationen 533
Postmenopause 543
potentially lethal damage recovery (PLDR) 59
Power-Laws 134
Prädilektionsstellen 855
Prähydratation 260
Präkanzerosekonzept 765
Präkanzerosen 457, 789, 881
Präklinik 354
Prämenopause 543
Prävertebralraum 105
Präzisionsstrahlentherapie 12
Prednisolon 736
Pregabalin 1050
Primärtumoraktivität 415
Procarbazin 391
Progesteronrezeptorstatus 522
Prognosefaktoren, molekulare, prädikative 709
progressive disease 827
Proktitis
– akute 686
– akute radiogene 766
– radiogene 738
– schwere 737
Prolaktinome 406, 974
Proliferations-Assays 49
Proportional-hazards-Modelle 363
Prostaglandinsynthese 96
Prostata 114
Prostatabiopsie 728, 730
Prostatakarzinome 220, 496
– histologische Subtypen 726
– inzidente 726
– kleinzellige 726
– klinisch manifeste 726
– latente 726
– lokal begrenzte 732
– okkulte 726
Prostatasteine und -kavernen 728
Prostatazyste 728
Prostatektomie, radikale 733
Prostatitis, granulomatöse 728
Protonentherapie 208, 209, 211, 410, 659
– konformale 742
Protrahierung 52
Provokationstests 1006
PSA 725, 728
PSA-Serumwertbestimmung 729
PSA-Test 729
Pseudohyperparathyreoidismus, paraneoplastischer 953
Pseudohypersalivation 596
Pseudotumor orbitae (PO) 998
Pseudotumoren 998
PTEN-Mutation 387
Pterygium 986
Publikationsbias 366
Pulsed-dose-rate-(PDR-)Brac 128
PUVA-Therapie 842
Pyometra 151

Q

Qualitätssicherungsmaßnahme, onkologische 672
QUANTEC-Projekt 613
Querschnittssymptomatik 1067
Quimby/Memorial-System 130

R

rad equivalent therapy 135
Radiatio 529
– definitive, primäre 442
– intensitätsmodulierte (IMRT) 441
– nodale 611
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 963
radiation tolerance dose (RTD) 303
Radiochemoimmuntherapie 635
Radiochemotherapie 240, 250, 437
– kombinierte 579, 822
– neoadjuvante 581
– postoperative 624
– präoperative 581
– sequenzielle 579
– simultane 535, 579
Radiochirurgie (RS) 6, 177, 402
– extrakranielle 184
– funktionelle 183
– interstitielle 392
– stereotaktisch geführte (SRS) 401
– stereotaktische 415
Radiodermatitis 906
Radiofrequenzablation (RFA) 640, 644, 654
Radiofrequenzmethoden, kapazitive, induktive 235
Radioiodtherapie 503
Radiokurabilität 73
Radiolyse 5
Radionekrosen 382, 932, 978
– Therapie 383
Radionuklide 4, 977
Radionuklidtherapie 918
Radioresistenz 57
Radiosensibilisierung 56
Radiosensibilität 893
Radiosensitivität 73
Radiosensitizer 250
Radiotherapie 227, 378
– adaptive (ART) 284, 569
– adjuvante 241
– bildgestützte (image-guided radio therapy, IGRT) 647
– fraktionierte stereotaktische (FSRT) 979
– intensitätsmodulierte (IMRT) 208, 437, 493, 916
– intraoperative(IORT) 200, 623, 625
– mediastinale 564
– postoperative 142
– präoperative 624, 677
– primäre 450, 460
– stereotaktische 409
– symptomorientierte 583
Radiotherapie-Expertenpanel 811
Radiumtherapie 139
Radon 558
Randomisation 359
Rasterscanning 217
Rasterscanverfahren 208
Rauchen 558
Reaktionen, konditionierte 1059
Rechenalgorithmen 133
recursive partitioning analysis 384
Redistribution 59
Reflux, gastroösophagealer (GERD) 476
Refluxösophagitis 595
Registrierung
– primäre 100
– sekundäre 101
Rehabilitation 1055
Rehaziele 1055
Rekanalisierungsmaßnahmen, endoskopische 162
Rekombination, homologe (HR) 64
Rektum 116
Rektumexstirpation, abdomino-perineale 671
Rektumkarzinom 113, 119, 202, 240, 257, 261, 265
– tiefsitzendes 694
Rektumkarzinomrezidiv 948
– präsakrales 1066
Rektum-Scheiden-Fistel 790
remark 302
Remote-afterloading-Techniken 448
Reoxygenierung 80
Reparaturhalbwertszeiten 136
Repopulation, akzelerierte 251
Repopulierung 59
– akzelerierte 78
Resektabilitätschance 647
Resektionen 462
– abdomino-perineale 697
– anteriore 670
– großes Netz 621
– inkomplette 585
– intersphinktäre 672
– mikrochirurgische 377, 400
– onkologische 634
– palliative 573
– ransurethrale 710
Resektionsstatus 873
Respiratortherapie 955
Responder 358
Resttumor, invasiver 713
Retinoblastome 855, 925
Retinopathie 990, 996
– radiogene 991
Retropharyngealraum 105
Rezeptortyrosinkinase 500
Rezidivbestrahlung 897
Rezidive
– invasive 714
– lymphogene 750
– pulmonale 754
Rezidiveingriffe 502
Rezidivoperation 391
Rezidivpotenzial 378
Rezidivrate 143
Rezidivsituation 446
Rezidivtherapie 391, 418
Rezidivtumoren, intraluminale 684
Rhabdomyosarkome 860, 935
Riesenkeratoakanthom 898
Riesenzellastrozytom, subependymales 391
Riesenzelltumoren 422
Ringgantrykonzept 274
Risikokonstellationen 1046
Risikoorgane, Schonung 573
Risikostrukturen 157, 277, 386
Rituximab 399, 827
Röntgenbremsstrahlung 37
Röntgenreizbestrahlung 1001
Röntgenstrahlen 805
Röntgenstrahlung, ultraweiche 65
Rotationsbestrahlung 178
– zweidimensionale 275
rotator cuff syndrome 1004
RTOG-Konturierungsleitlinien 694
Rückenmarkskompression 942
– metastatisch bedingte (MBRK) 421
Rückenmarkstoleranz 918
Rückenmarkszapfen 809
Rückenschmerzen, lokale, radikuläre 944
Rückstoßprotonen 49
Rundherde, unklare 109
Rye-Klassifikation 800

S

Salvage-Resektion 610
Salvage-Strahlentherapie 386
Salvage-Therapie 393, 450, 657
Salvage-Zystektomie 713
Samenblasenbefall 736
Samenblasenwinkel, verstrichener 731
Sammelgangskarzinom 704
Sarkome 800
– neurogene 858
Sauerstoffdiffusion, verminderte 290
Sauerstoffeffekt, radiobiologischer 56
Sauerstofftherapie, hyperbare 455, 459
Sauerstoffverstärkungsfaktor 210
scavenger 63
Schädelbasismeningeome 401
Schädelbasistumoren 279
Schaden, subletaler 251
Schädigungen, radiogene 382
Schambeinnekrose 787
Schauta-Stöckel-Operation 770
Scheidenmoulagen 774
Scheidenrezidiv 783
Scheidenstenosen 791
Scheidentotalnekrose 783
Schema von Robbins 445
Schemata, cisplatinbasierte 574
Schilddrüsenkarzinome 500
– anaplastische 504
– differenzierte 504
– medulläre 504
Schilddrüsenoperationen 501
Schildknorpel 482
Schleimhautentzündungen 791
Schleimhautkontaktdosis 165
Schleimhautprotektiva 578

Schluckbeschwerden 470
Schmerzanamnese 1048
Schmerzätiologie 1046
Schmerzen
– neuropathische,nozizeptive 1046
– retrosternale 596
– viszerale, somatische 1046
Schmerzgedächtnis 1047
Schmerzsensationen 1047
Schnellschnittdiagnostik, intraoperative 748
Schnittbilddiagnostik 152
Schrumpfblase 8, 718
Schrumpfnieren 8
Schulterkurve 50
Schwangere, Morbus Hodgkin 828
Schwangerschaft 150
Schwannome 402
– maligne 873
Schwartz-Bartter-Syndrom 954
Schwarzschild-Gesetz 134
Screeninginstrumente 1057
Second-line-Therapie 580
seed and soil 912
Seed-Implantation 742
Seeds 741
Sehstörungen 973
Sekundärkollimatoren 274
Sekundärmalignome 936
Sekundärmalignomrisiko 211, 281, 283
Sekundärneoplasien, bestrahlungsinduzierte 757
Selektine 965
Semikastration, inguinale 748
Seminome 746, 750
– anaplastische 747
Sensibilitätsstörungen 944
Sensitivitätsanalysen 361
Sentinellymphknoten 534, 903
Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) 526, 900
Sepsis, leukopenische 699
Serienbiopsie, stereotaktische 398
Serinprotease 728
Serosa 601
Sertoli-cell-only-Syndrom 753
Serumtumormarker, Cup-Syndrom 497
shrinking field 894
Shrinking-field-Technik 865
Shuntoperation 408
Shuntsystem, liquorableitendes 931
Sicca-Syndrom 382, 503
Sicherheitsabstand, cranial, caudal 612
Siewert-Klassifikation 605
Sigmoid 155
Signaltransduktionsinhibitoren (B-RAF-Inhibitor) 902
Signifikanztests, klassische 360
Siliziumdioden 30
Simulatoraufnahmen 7
Simulatorröntgenaufnahme 536
single hit 50
Single-Arc-IMRT 273
Single-track-Effekte 52
Sinusoide, Verstopfung 657
Skalenusbiopsie 148
Skelettmetastasen, osteolytische 952
Skelettmetastasierung, diffuse 547
Skelettszintigraphie 731
skin rash 265
Skip-Metastasen 761
Skleramalazie 988
Sklerose, tuberöse 930
Skoliose 756
Skrotalregion 752
Sliding-window-Technik 272
SN-38-Abbaustörung 258
Sondenmethode 19
Sonographie 109, 445
Soorbefall 459
Sorafenib 645
Spaltprodukte 49
Spaltung, heterolytische, homolytische 60
Spasmolytika 686
Spätdiarrhö 258
Späteffekte, konsekutive 88, 90
Spätfolgen
– kumulative 288
– Strahlentherapie nach brusterhaltender OP 541
Spätkomplikationen
– Grad 3, Grad 4 219
– strahlentherapeutische 464
Spätnebenwirkungen 738
Spättoxizitäten 190, 243, 737
Spätulzera 906
Speicheldrüsen 95, 107, 474
– große, kleine 485
Speicheldrüsengangskarzinome 487
Speicheldrüsenschonung 475
Speicheldrüsentumoren 484
– hochmaligne 493
– maligne 216
Spermiogramm 753
Spetzler-Martin-System 181
S-Phase-Checkpoint 67
Sphinktererhalt 678, 681
Sphinkterfunktion 697
Sphinkterinfiltration 693
Spicktechnik 791
Spindelapparat 65
Splenomegalie 1068
split course 634
Split-course-Setting 821
Spondylitis, ankylosierende 1024
Spondylodese 1014
Spondylophyten 1013
Sporne, plantare, dorsale 1008
spot scanning 209
Sprach- und Gedächtnisstörungen 386
Spreizkorbapplikators 166
Spurenelemente 667
SRT-Techniken, dynamische 979
Stadieneinteilung nach Masaoka 584
staged treatment 182
Staging-Error, klinischer 710
Staging-Laparotomie 803, 804, 815, 820
Staging-Lymphadenektomie, pelvine 168
Stammzellen 93
Stammzellersatz 819
Stammzellkompartiment 93
Stammzelltransplantation 826
– autologe (ASCT) 827
Standardlinearbeschleuniger 272
Standard-Polychemotherapie 826
Standardunsicherheit 20
Stanford V 814
Stanford-V-Protokoll 819
Stanzbiopsie 730
Status epilepticus 954
Stauungshydrozephalus 405
Stehfelderbestrahlung 178, 179
Stehwellenbeschleuniger 41
Stenose 737
– akute 948
– prävesikale 763
Stenosen 636
– Introitus, Harnröhre 787
Stenteinlage
– bronchoskopische 1068
– endovaskuläre 943
Stentimplantation 165, 610
Step-and-shoot-Technik 272, 480, 739
Stereotaxie, extrakranielle 568
Sternotomie, anteriore 584
Steroideffekte 1058
Stillperiode 503
Stimmbandbeweglichkeit 482
Stockholmer Technik 773
Stockholm-Typ 153
Stomatitisprophylaxe 253
Störungen
– Bewusstsein, Affektivität 1057
– gastrointestinale 264
Strahlen, ionisierende 484
Strahleneffekte 12
– akute,chronische 88
– chronische 95
– deterministische 71
Strahlenempfindlichkeit 70, 92, 520
– zelluläre 77
Strahlenfeld 14
Strahlenfelddaten 195
Strahlenfibrose 578
Strahlenfolgen 88
– chronische 93
– kognitive 381
Strahlenpneumonitis 951
Strahlenqualität 25
Strahlenreaktionen 290
– frühe 90
– untypische 95
Strahlenschäden, subletale 52
Strahlenspätfolgen 963
Strahlentherapie 88, 92, 237, 250, 435
– additive hochkonformale 409
– adjuvante 444
– akzelerierte, hyperfraktionierte 479
– alleinige 143
– Beginn 576

– fraktionierte postoperative 388
– Indikationen 141
– intensitätsmodulierte 475
– intrakavitäre 137
– kleinvolumige 734
– Nebenwirkungen 541
– palliative 718
– palliative Wirksamkeit 565
– paraaortale 148
– perkutane 150, 504, 707
– perkutane, niedrigdosierte 147
– Pflege der Haut 542
– postoperative 142, 151, 446
– postoperative, Indikationen 458
– präoperative 141
– primäre 450
– simulatorgestützte 436
– thorakale 576
Strahlentherapiedosis, präoperative 581
Strahlentoleranz 135
Strahlenwirkung, indirekte, direkte 61
Strahlerkopf 42
Strahlerstandzeit 131
Strahlfluenz, abgestufte 272
Strahlungsqualitätsindex 26
Stressinkontinenz 733
Streuung, peritoneale 929
Stridor, inspiratorischer 950
Strikturen 613
Strukturen, strahlensensible 872
Stromasarkom, endometroides (ESS) 793
Stromatumoren 874
– gastrointestinale (GIST) 856, 857
– maligne gastrointestinale (GIST) 874
– ovarielle 792
Strontium-89 918
Studie, randomisierte 9
Studienprotokoll 355
Studienregister 366
Stufenschema, WHO 1048
4-stufige Graduierungsskala 375
Stuhlfrequenz 306
Stupor 942
Sturge-Weber-Syndroms 988
Subakromialsyndrom 1004
Subglottis 477, 483
sublethal damage 48
sublethal damage recovery 48, 52
Submukosadissektion 620, 621
– endoskopische (ESD) 602
Subpopulationen, zytostatikaresistente 576
Subtraktionsangiographie 180
– digitale (DAS) 178
Subtypdiagnose 856
Suizidrisiko 1058
Superflap 752
Superoxiddismutase (SOD) 62
Supportiva 289
Supraglottis 476
supraordinate term 302
supratentorielle PNET 929
Surveillance-Strategie 750
Survival-Analyse 9
Sweeping-field-Techniken 193
Symptome
– fokal-neurologische 381
– klaustrophobische 1057
Symptomkontrolle 1046, 1065
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 954
Synovialitis, reaktive 1011
Synovialsarkome 860, 862
Synovitis, pigmentierte villonodulöse 1022
System, hämopoetisches 8
Systemerkrankung 938
Systemtherapie 1015
– adjuvante 542

T

T3-Status 532
T3-Tumoren 563
T4-Tumoren 564
Tabak 595
Tabakkonsum 443
Tachypnoe 951
Tamoxifen 417, 543, 780
Target-Zell-Hypothese 48, 71
TARGIT-Studie 531
Taxanderivate 255
Taxane 544, 580
TCP (tumor control probability) 570
TDF-Konzept 893
Techniken, strahlentherapeutische 451
TeGenero-Skandal 356
Teilbrustbestrahlung 530
Teilchen, indirekt ionisierende 14
Teilchenbeschleuniger 36
Teilchentherapie 208, 410, 637
Teilhirnbestrahlungen 381
Teilkörperhyperthermie 235
Teilnidusbestrahlung 182
Teilsynchronität 79
Teilung, asymmetrische 91
Teilungsmuster 91
Teleangiektasien 95, 738
Tele-Curie-Therapie 35
Teletherapie 157
– adjuvante perkutane 504
Temodal 416
Temozolomid 391
Temperaturerhöhungen 232
Temporallappenepilepsie 184
Temporallappen-Radiochirurgie 184
Tendinitis 1004
Tenesmen 686
Teratom 932
Therapie
– antibiotische 956
– antiödematöse 954
– brusterhaltende (BET) 280
– chirurgische 665
– elektrophysikalische 1001
– kausale 1064
– photodynamische 884, 989
– symptomatische 1064
– zytostatische 544, 548, 736
Therapieansätze, trimodale 583
Therapieempfehlungen 365
Therapiekontrolle, Restaging 809
Therapierichtlinien, Radiotherapie 489
Therapiesimulator 7
Therapiestrategie, interdisziplinäre operative, strahlentherapeutische 145
thermal enhancement ratio (TER) 237
thermal mapping 236
Thermolumineszenz 31
Thermolumineszenzdosimeter (TLD) 31
Thermometrietechniken 236
Thermometrieverfahren 236
Thermoradiotherapie 239
Thermosensibilität 229
Thermotherapie, laserinduzierte (LITT) 644, 653
Thermotoleranz 231
Thiazide 953
Thiotepa 710
Thomas Hodgkin 800
Thomsen- und Coenen-Zeichen 1006
Thorakotomie 815
Thoraxorgane 107
Thoraxwandrezidive 545
Thorotrast 855
Thromboembolien, Beckenvenen 767
Thrombose, intraluminale 943
Thrombozytopenie 254
Thymidin-labelling-Index (TLI) 524
Thymuskarzinome, aggressivere 585
Thymustumoren 584
Thyreoidektomie 502
Tiefendosiskurven 887
Tiefen-Hyperthermie 715
Tilidin 1049
tissue rescuing units 93
TME-Chirurgie 666
TME-Qualität 674
TNM-Staging-System 477
– der UICC/AJCC 501
TNM-System 522
Toleranzschwelle 97
Tomotherapie 274
Tonnenkarzinom 776
Tonsillenkarzinome 470, 497
– okkulte 498
Topotecan 772
total body irradiation (TBI) 188
Toxizität 436, 571, 603
– gastrointestinale 756
– therapiebedingte 580
Trabectedin 862
Tracking 284
Tramadol 1049
Transitteilungen 91
Transitzellen 92
Transitzellteilungen 92
Translationstechnik 193, 194
Transmissionsblöcke 809, 813

Transmissionswerte 274
Trastuzumab 610
Trigeminushypästhesien 184
Trigeminusneuralgien 183, 405
Trigeminusparästhesien 184
Trigonum retromolare 465
Triple-Negativität 519
Trismus 462
Trophoblastenanteile 757
True-cut-Nadelbiopsie 856
Truncus coeliacus 620
TRUS-Verfahren 730
Tubeneckenkarzinome 778
Tubenkarzinome 792
tumor control probability (TCP) 303
Tumorabtragung, endoskopische mikrochirurgische (TEM) 671
Tumoranteile
– paravertebrale 916
– prolabierte 695
Tumorausbreitung 559
– Einteilung 727
Tumorausdehnung, laterale subklinische 881
Tumorausläufer, extravesikale 715
Tumorbett-Boost 529
Tumorblutungen 942, 1067
Tumordauerblutung 779
Tumordebulking 252
Tumordosis, normalisierte (NTD) 894
Tumor-Downsizing 681
Tumor-Downstaging 681
Tumoren
– benigne, maligne 486
– epitheliale 630
– Glandula submandibularis 494
– große Speicheldrüse 487
– gynäkologische 203
– hormonabhängige 498
– intestinaler Typ, diffuser Typ 621
– intraabdominelle 866
– intramedulläre 419
– kindliche 204
– kleine Speicheldrüsen 495
– kleines Becken 113
– Kopf-Hals-Region 104
– Leber 113
– muskelinvasive 711
– der Nase und der Nasennebenhöhlen 438
– neuroblastische 933
– oligodendrogliale 387
– pädiatrische 211
– paravertebrale 944
– der Parotis 492
– periampulläre 630
– des Plexus choroideus 393
– primitive neuroektodermale (PNET) 379, 396
– selläre, periselläre 405
– spinale 419
– Thoraxorgane 107
– Weichteilgewebe 119
Tumorexstirpation 378
Tumorgröße 77, 487
Tumorhypoxie 766
Tumorigenese 48
Tumorinduktion 962
Tumorkontrolle 75
– sigmoidaler Anstieg 77
Tumorlysis-Syndrom 956
Tumornukleation, organerhaltende 753
Tumorosteopathie 912
Tumoroxygenierung 232, 241, 765
Tumorpersistenzen 610
Tumorpol, distaler 674
Tumorprogress 180
Tumorregression 699
Tumorremission 358
Tumorresponse 357
Tumorrezidive 180
– intrathorakale 574
Tumorsatelliten 671
Tumorschmerztherapie 1046, 1048
Tumorstenose, große Atemwege 162
Tumorsuppressorprotein P53 (TP53) 67
Tumorverkleinerung 871
Tumorvolumen 240
Tumorvolumina
– makroskopische 499
Tumorwachstum, subendotheliales 655
Tumorzellabtötung 75
Tumorzellverschleppung 7
TWIST 357
Tylosis palmaris et plantaris 595
Tyrosinkinaseinhibitoren 475

U

Übereinstimmung, genetische 725
Überleben
– klonogenes 48
– tumorbezogenes 450
Überlebenszeit, mediane 390
Ulkusanamnese 1026
Ultraschall
– fokussierter 229
– transrektaler 730
Ultraschallapplikatoren 229
Ultraschallhyperthermie 229
Ulzerationen
– chronische 636
– korneale 988
Umgehungsanastomose 949
Umsatzgewebe 91
Umstellungsosteotomie 1012
Unsicherheit einer Messung 20
Unsicherheitsbilanzierung 28
Unterdosierungen 275
Unterkieferkastenresektion 454, 464
Unterstützung, kunsttherapeutische, musiktherapeutische 1059
Untersuchungen
– digital-rektale 728
– prätherapeutische 376
– rektovaginale 141
– sonographische 477
Ureter 113
Urethra 114
Urethralkarzinom 787
Urethralstenose 962
Urokinase-Plasminogen-Aktivator (UPA) 525
Urothelkarzinom 704, 708
Uteruslymphom
Uterussarkome 857
– extranodale 794
UV-Lichteinstrahlung 880

V

Vagina, anatomische Relationen 114
vaginale Operation 146
Van-de-Graaff-Beschleuniger 36
vascular endothelial growth factor (VEGF) 266
Vaskulogenese 74
Vasospasmen 1046
Vena-cava-superior-Syndrom (VCSS) 560, 596, 942
veno-occlusive disease 657
Ventrikelpunktion 395
Veränderungen
– kognitive 932
– postradiogene 107
– präarthrotische 1012
– psychoorganische 398
– psychopathologische 376
– radiolytische 61
Verblindung 360
Verdopplungszeit, potenzielle (T_{pot}) 74
Verdrängungseffekt 24
Verschiebewirbeltechnik 809
Verschlussikterus 632
Verschmelzungsebenen, embryonale 881
Versorgung, spezialisierte ambulante palliative (SAPV) 1064
Versorgungsmanagement 1054
Verzerrungsquellen 364
videoassistierte Thorakoskopie (VATS) 561
Vielantennensysteme 235
Vierfeldertechnik 536
Vinblastin 579
Vinblastin-Chemotherapie 818
Vincristin 771, 861, 929
Vinylchlorid 855
Virginia Mason Trial 635
Visusstörungen 385, 408
Visusverlust 932
Vitaminmangel 667
Vollwandexzision 671
Volumeneffekte
Volumenverdopplungszeit (T_{vol}) 74
volumetric-arc radiotherapy 274
Voraussetzungen, physikalisch-technische 191
Vorschaltmaterial 890
Vorsorge, endoskopische 601

Vulvaindurationen 787
Vulvakarzinom 762
Vulvamukositis 786

W

Wachstums, infiltratives 407
Wachstumsasymmetrien 935
Wachstumsfaktor, epidermaler (EGF, epidermal growth factor) 524
Wachstumsfaktoren 823
Wachstumsfraktion 74
Wachstumsprogredienz 485
Wachstumsstimulation 647
Wachstumsstörungen 381
Wachstumsverzögerung 75
Wait-and-see-Strategie 565
Waldeyer-Rachenring 813
Waldeyerscher Rachenring 836
Wanderwellen 38
Wärmeapplikation, technische Verfahren 234
Wärmeerzeugung, elektromagnetische 228
Warthin-Tumor 486
Wasserradiolyse 60
Wasserretention 955
Wasserstoffdonator 63
watchful waiting 732
Wechselwirkungsprozesse, elektromagnetische 16
wedged pair technique 984
weekendless 582
Weichgewebsnekrosen 455, 464
Weichstrahltherapie 885, 889
Weichteilinfiltration, schmerzhafte 1066
Weichteilsarkome 119, 203, 219
– hochmaligne 863
– Kindesalter 120
– niedrigmaligne 863
– retroperitoneale 870
Wertheim-Meigs-Operation 770
WHO-Klassifikation, Schilddrüsentumoren 501
whole brain irridation (WBRT) 415
whole breast radiotherapy (WBRT) 530
WHO-Stufenschema 918
Wichtungsfaktoren 275
wide excision 859, 868
Wilms-Tumor 934
Wirbelkörperresektion 946
Wirksamkeit, relative biologische (RBW) 54, 238, 490, 570
Wirksamkeitsparameter, sekundäre 357
Wirkung, antitumorale 354
Wucherungen, atypische 666
Wundheilungsstörungen 495, 861
Wundkomplikationen 869

X

Xanthoastrozytom, pleomorphes 391
Xerophthalmie 443
Xerostomie 8, 443, 464, 474
– strahlentherapiebedingte 459

Y

Y-Feld, infradiaphragmal umgekehrtes 805

Z

Zahnextraktionen 459
Zahnkaries 464
Zeit-Dosis-Effekte 48
Zelldepletion 92
– initiale 93
Zellen, klonogene 5
Zellkinetik 251
Zellproduktion 92
Zellproliferation 48
Zelltod, mitotischer 65
zelluläre Grundlage 89
zelluläre Membransysteme 231
Zellwachstum 67
Zellzyklusarrest 67
Zellzyklusprogression 57
Zentralebene 130
zervikale Blutung 150
Zervikalkanal 144
Zervikalmark 499
Zervikalsyndrom 1013
Zervixkarzinom 118, 137, 140, 243, 690, 761
Zervixmukosabefall 778
Zervixstromabefall 778
Zervixstumpfkarzinom 149
Zervixtumoren, große 771
Zielfunktionen
– biologische 276
– physikalische, biologische 275
Zielsetzung, palliative 1065
Zielvolumen 7, 189
Zielvolumenkonzepte 379
ZNS-Lymphome 841
– primäre 398
ZNS-Neoplasien 1058
ZNS-Toxizität 84
ZNS-Tumoren 102, 928
Zungenkarzinom 456
Zungentumoren, Erscheinungsbild 457
Zwei-Feld-Lymphadenektomie 602
Zwei-Höhlen-Eingriff 601
Zweitkarzinome 665, 677
Zweitmalignome, radiogene 755
Zweitneoplasien 838
Zweittumoren
kontralaterale 757
– M. Hodgkin 829
– metachrone 907
Zwischenauswertungen 362
Zyanose 950, 951
Zystektomie, radikale 711, 712
Zystitiden, chronische 718
Zystitis, radiogene 717, 738
Zytokine, proinflammatorische 986
Zytoreduktion 388
Zytostatika 250, 972
– pneumotrope 951
Zytostatikakombination 566
Zytostatikaresistenz 823
zytostatische Therapie 544, 548
Zytotoxizität 238