

Neues aus der Strahlentherapie



Professor Dr. Michael Flentje



Privatdozent Dr. Matthias Guckenberger

Die Behandlung mit ionisierenden Strahlen ist eine der tragenden Säulen in der Onkologie. Etwa 40 Prozent aller Tumorpatienten erhalten im Laufe ihrer Erkrankung eine Strahlentherapie. Bei etwa 70 Prozent dieser Patienten wird ein kurativer Ansatz verfolgt, entweder als alleinige Bestrahlung bei inoperablen Tumoren, als Alternative zur Operation oder in adjuvanter Situation zur lokoregionären Konsolidierung nach Operation oder Chemotherapie. In etwa 30 Prozent der Patienten dient die Bestrahlung der Symptomkontrolle oder Linderung mit palliativer Zielsetzung.

Ionisierende Strahlung besitzt ihren Platz in der Tumorthherapie aufgrund eines klaren therapeutischen Fensters, das einmal auf einer relativen biologischen Selektivität (Tumorzellen sind aufgrund genomischer Instabilität empfindlicher gegen strahleninduzierte DNS-Schäden), zum anderen auf der Möglichkeit beruht, die physikalische Strahlendosis in einem umschriebenen Zielgebiet zu konzentrieren. Speziell in den vergangenen Jahren haben sich wesentliche Verbesserungen bezüglich leistungsfähiger Planungsalgorithmen, der Integration bildgebender Verfahren und der Einführung neuer Strahlenarten (Teilchen) ergeben. In vielen Situationen kann heute mit Hilfe dieser Instrumente eine Kontrolle umschriebener Tumorerkrankungen im Bereich von 90 Prozent erzielt werden

Multimodale Bildgebung zur Zielvolumendefinition

Wie die Chirurgie ist die Strahlentherapie ein lokales onkologisches Therapieverfahren. Im Gegensatz zur Chirurgie fehlt den Strahlentherapeuten aber der taktile und direkte visuelle Zugang zum Tumor. Die Festlegung der Bestrahlungsregion (das so genannte Zielvolumen) basiert deshalb meist auf bildgebenden Verfahren. Durch multimodale Bildgebung zur Bestrahlungsplanung konnte in den vergangenen Jahren bei zahlreichen Tumorentitäten die Präzision der Zielvolumendefinition gesteigert werden. Zusätzlich zur CT-Bildgebung, welche zur Planung und Dosisberechnung weiterhin unabdingbar ist, können mittels moderner Bestrahlungsplanungssoftware verschiedenste funktionale und biologische Bildgebungsverfahren gleichzeitig erfasst werden und zur exakteren räumlichen Charakterisierung von Tumorausdehnung und Tumorbiologie verwendet werden.

Bei malignen Gliomen ist die Spezifität der Aminosäuren- oder Nucleosid Positronen-emissionstomografie (PET) der alleinigen CT-

und MRT-Bildgebung überlegen. Diese funktionale Bildgebung zusätzlich zu CT und MRT ändert die Form und Größe des Zielvolumens in etwa einem Drittel der Patienten. In aktuelleren Studien konnte gezeigt werden, dass bei multimodaler Bildgebung zur Zielvolumendefinition die Rezidivraten bei malignen Gliomen gesenkt werden. Dies resultierte in einer Studie in einem verbesserten Gesamtüberleben.

Beim lokal fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) wurden in der kurativen Radio(chemo)therapie nicht nur der Primärtumor und befallene Lymphknoten-Areale (LK-Areale) bestrahlt, sondern regelhaft der ipsilaterale Hilus sowie das gesamte Mediastinum und die Supraklavikularregion (elektives Bestrahlungsgebiet). Selbst bei CT-morphologisch unauffälligem Lymphknoten (alleiniges Größenkriterium) liegt stadienabhängig in zehn bis 20 Prozent der Patienten eine subklinische lymphogene Metastasierung vor. Die resultierenden großen Bestrahlungsvolumina begrenzen aber so die Strahlendosis, dass lediglich in 20 bis 30 Prozent der Patienten eine anhaltende lokale Tumorkontrolle möglich wurde. Neue Studien haben gezeigt, dass durch ein zusätzliches LK-Staging mittels

18-F Fluor-Deoxyglykose-PET (FDG-PET) und gleichzeitige Chemotherapie die Bestrahlung auf PET-positive LK-Areale beschränkt werden kann, ohne dass eine hohe Rate an regionären LK-Rezidiven folgt (Abbildung 1). Eine dadurch ermöglichte Dosissteigerung verbesserte in einer randomisierten Studie lokoregionäre Kontrolle und Überleben bei reduzierten Nebenwirkungen. Dies entspricht Modellrechnungen, die zeigen, dass in diesem Dosisbereich jede Steigerung der Bestrahlungsdosis um 1 Gy das Gesamtüberleben um drei Prozent erhöht.

Auch der konsequente Einsatz multimodaler Behandlungsverfahren verbessert die Therapieergebnisse beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom. Eine aktuelle Metaanalyse randomisierter Studien ergibt, dass schon die simultane

Glossar

IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie
VMAT = Volumen Intensitätsmodulierte Arc Therapie
IGRT = image-guided radiotherapy

Verabreichung einer Cisplatinhaltigen-Chemotherapie zur hochdosierten Bestrahlung im Vergleich zur sequenziellen Gabe das Fünfjahresüberleben um absolut sechs Prozent steigert. Sowohl beim kleinzelligen wie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ist die simultane Radiochemotherapie trotz aller logistischen Anforderungen heute evidenzbasierter Standard.

Hochkonformale Bestrahlungstechniken

Mittels traditioneller Bestrahlungstechniken war die Anpassung der Bestrahlungsdosis an die Form von komplexen Zielvolumina nur unzureichend möglich. Dies resultierte in einer oft hohen Belastung anliegendes Normalgewebes. Seit wenigen Jahren ermöglicht die so genannte IMRT eine hochkonformale Adaption der Dosisverteilung auch an Zielvolumina, welche ein Risikoorgan konkav oder sogar vollständig umschließen. Dabei wird innerhalb eines Bestrahlungsfeldes die Dosisintensität (Fluenz) durch schnelles Verfahren eines Multileaf-Kollimators den Zielvorgaben angepasst. Nachteil der IMRT war die lange Bestrahlungszeit und die damit verbundenen klinischen Nachteile (Patientenkomfort, vermehrte Patienten- und Tumorbeweglichkeit) und ökonomischen Konsequenzen. Mittels neuer dynamischer IMRT-Techniken (VMAT, RapidArc) können aber auch

komplexe Dosisverteilungen in wenigen Minuten bestrahlt werden, was das Potenzial und die Akzeptanz der IMRT auch in der Versorgungsrealität wesentlich verbessern wird.

Zahlreiche klinische Ergebnisse stützen die theoretisch-physikalischen Planungsstudien, die konsistent eine verbesserte Anpassung der Bestrahlungsdosis an komplex geformte Zielvolumina zeigen. Beim Nasopharynx-Karzinom erreicht IMRT in zahlreichen Studien eine ausgezeichnete lokale Tumorkontrolle, auch bei Infiltration der Schädelbasis. Gerade diese Regionen wurden mit traditionellen Techniken oft nur unzureichend erfasst und waren Prädilektionsstellen für Lokalrezidive.

Paraspinale Tumore konnten mit konventionellen Techniken nicht mit kurativen Bestrahlungsdosen behandelt werden, da das Rückenmark dosislimitierend wirkte. Ebenso war eine Re-Bestrahlung nach primär kurativer Strahlentherapie und nachfolgenden Wirbelsäulenmetastasen kaum möglich. IMRT ermöglicht eine effektive Schonung des Rückenmarks und erlaubt eine sichere Bestrahlung in oft schwierigen Behandlungssituationen.

Prospektiv randomisierte Studien beweisen, dass eine verbesserte Dosiskonformität und reduzierte Normalgewebisdosis mittels IMRT bei gleicher Tumorwirksamkeit die Toxizität der Strahlentherapie vermindert. In der

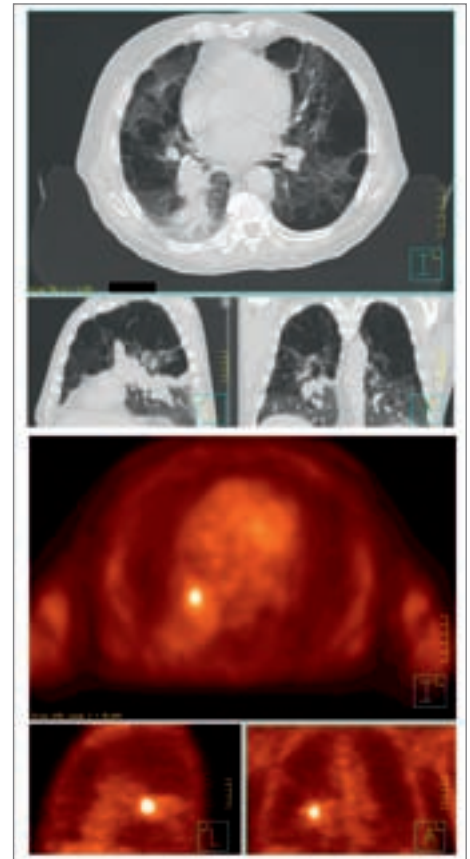


Abbildung 1: Bestrahlungsplanungs-CT eines Patienten mit Bronchialkarzinom und 18-FDG-PET zum Staging des LK-Status und zur Abgrenzung von Tumor und Atelektase.

Anzeige

Ein bärenstarker Partner ...

... wenn es um Ihre Privatabrechnung geht. Unsere Profis bearbeiten seit 30 Jahren die medizinische Privatabrechnung von 1.700 Kunden in ganz Deutschland. Erstklassige Referenzen geben Ihnen die Sicherheit mit einem kompetenten Partner zusammen zu arbeiten. Testen Sie uns ohne Risiko mit „Geld-zurück-Garantie“!



T E L E F O N

089 14310-115

Herr Wieland www.medas.de



MEDAS privatärztliche Abrechnungsgesellschaft mbH

brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms verminderte eine IMRT in der postoperativen Situation die Rate an akuter Radio-dermatitis. Bei Bestrahlung von HNO-Tumoren können durch eine optimierte Schonung der Parotis die radiogene Xerostomie und durch Dosisreduktion im Bereich der Pharynx-Konstriktoren Schluckstörungen reduziert werden. Dies verringert speziell bleibende Funktionseinschränkungen und führt zu deutlich besserer Lebensqualität.

Retrospektive Daten zeigen darüber hinaus, dass eine verbesserte Normalgewebsschonung zur Steigerung der Bestrahlungsdosis genutzt werden kann. Auch in der konventionellen perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms konnte durch eine Erhöhung der Bestrahlungsdosis auf etwa 80 Gy die PSA-basierte biochemische Kontrolle verbessert werden, gleichzeitig resultierte diese Dosiserhöhung aber in vermehrter rektaler Toxizität. Die IMRT ermöglicht eine weitgehende Schonung des Rektums, wodurch heute eskalierte Bestrahlungsdosen ohne vermehrte Toxizität appliziert werden (Abbildung 2).

Partikeltherapie

In der Strahlentherapie wird heute überwiegend Photonen- oder Elektronenstrahlung im Megavolt- bzw. Mega-Elektronenvolt-Bereich eingesetzt, die mit Linearbeschleunigern erzeugt werden. An wenigen Standorten in Deutschland sind in den vergangenen Jahren Zentren entstanden, die Strahlentherapie mittels schwerer Partikel – Protonen oder Kohlenstoffionen – betreiben. Diese Partikelstrahlen haben gegenüber Photonenstrahlen den Vorteil, dass sie den Hauptteil ihrer Energie am Ende ihrer Wegstrecke deponieren. Dadurch ist theoretisch eine effektivere Schonung von Normalgewebe im Vergleich zur Photonenbestrahlung möglich. Im Wesentlichen wird die Belastung mit niedrigen Bestrahlungsdosen außerhalb des Zielvolumens reduziert, wodurch man Vorteile insbesondere in der pädiatrischen Onkologie und bei Tumorlokalisationen nahe an Risikoorganen mit niedriger Strahlentoleranz (Lunge, Leber) erwartet. Die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen unterscheidet sich von Photonenstrahlen nicht nur in ihren physikalischen sondern auch in ihren radiobiologischen Eigenschaften, die allerdings noch nicht vollständig verstanden werden.

Obwohl zahlreiche theoretische Planungsstudien einen Vorteil für die Partikeltherapie zeigen, gibt es bisher keine eindeutigen klinischen Daten zur Überlegenheit der Strahlentherapie mit Protonen oder schwereren Teilchen gegen-

über der Photonentherapie. Diese Techniken sind derzeit noch nicht ausreichend validiert und werden überwiegend in prospektiven Studien durchgeführt.

Bildgeführte Strahlentherapie

Bei der täglichen Strahlenapplikation kann das Zielgebiet nicht direkt eingesehen werden, weshalb Markierungen auf der Haut des Patienten zur Positionierung im Strahlengang verwendet werden. Die Beweglichkeit der Haut kann hier zu Ungenauigkeiten im Bereich von bis zu 10 mm führen, die insbesondere bei Hochpräzisionsbestrahlungen unerwünscht sind. Darüber hinaus wurden für zahlreiche Tumorentitäten Bewegungen des Zielvolumens innerhalb des Körpers beschrieben, zum Beispiel durch Atmung oder variable Füllungszustände von Hohlorganen. Diese Unsicherheiten können zu Unterdosierung des Tumors mit reduzierter Tumorkontrolle und/oder zu Überdosierung im Normalgewebe mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko führen.

Ein Verfehlen des Zielvolumens bei der Bestrahlungsapplikation wird heute durch die so genannte bildgeführte Strahlentherapie (image-guided radiotherapy – IGRT) minimiert. Die Position des Tumors wird vor der Bestrahlung bestimmt und bei Positionsänderungen kann die Bestrahlung entsprechend adaptiert werden. Verschiedenste Techniken der IGRT sind heute verfügbar: CT-Bildgebung, die in den Linearbeschleuniger integriert ist; stereoskopische Röntgenaufnahmen; Ultraschall; elektromagnetische Transponder. Alle Methoden haben charakteristische Vorteile und Limitierungen ohne dass eine Überlegenheit einer Technologie bewiesen wurde.

Bei der primären Bestrahlung des Prostatakarzinoms haben in Serien ohne IGRT systematische Positionsänderungen der Prostata die biochemische Kontrolle signifikant reduziert.

Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I ist heute die Körperstereotaxie (eine Übertragung der für ZNS-Metastasen, AV-Malformationen des Gehirns und Akustikusneurinomen bewährten Prinzipien der zerebralen Radiochirurgie) der Goldstandard, wenn aus internistischen Gründen Inoperabilität vorliegt oder der Patient eine Operation ablehnt. Körperstereotaxie ist ein Überbegriff für eine Form der Strahlentherapie, bei welcher in allen Teilschritten der Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsapplikation die Präzision maximiert wird. Die Bestrahlung wird in wenigen hypo-fraktionierten Einzelfractionen (eine bis maximal zehn Bestrahlungssitzungen) kom-

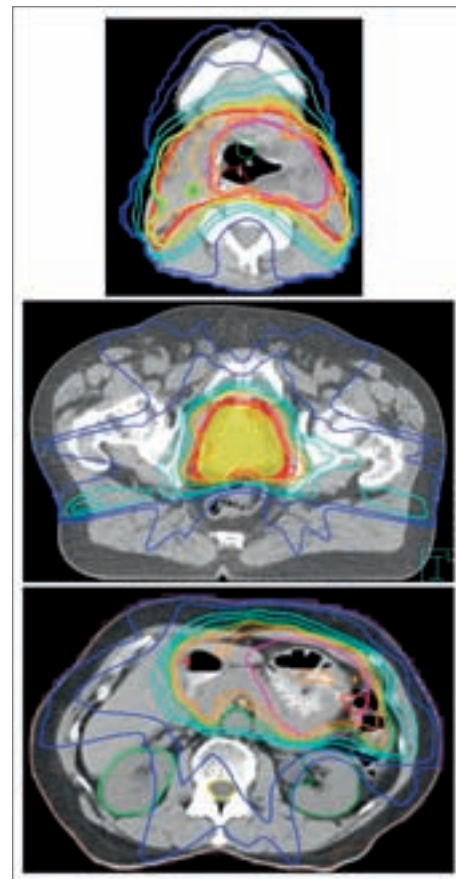


Abbildung 2: Hochkonformale Dosisverteilungen mittels IMRT bei Bestrahlung eines Pharynxkarzinoms (oben), Prostatakarzinoms (Mitte) und Magenkarzinoms (unten). Darstellung steiler Dosisgradienten zu Risikoorganen. Innerhalb der orangen Linien wird mehr als 100 Prozent der Dosis erreicht, außerhalb der dunkelblauen Linie weniger als 30 Prozent.

plettiert und kann unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden. Mittels dieser körper-stereotaktischen Bestrahlung wurden in prospektiven Studien lokale Tumorkontrollraten von 90 Prozent und höher beschrieben. Diese exzellenten lokalen Tumorkontrollraten können bei günstigem Toxizitätsprofil und ohne Verschlechterung der Lungenfunktion realisiert werden (Abbildung 3).

Strahlentherapie im onkologischen Gesamtkonzept

Die alleinige Strahlen-(Chemo)therapie ist heute bei zahlreichen Tumorentitäten die Therapie der Wahl oder chirurgischen Verfahren ebenbürtig (zum Beispiel Analkarzinom, lokal fortgeschrittene Kopf-, Hals- und Lungenkarzinome; Prostatakarzinome, Stadium I NSCLC). Die oben beschriebenen Techniken haben die Ergebnisse hier zum Teil substanziell verbessert. Meist ist die Strahlentherapie aber es-

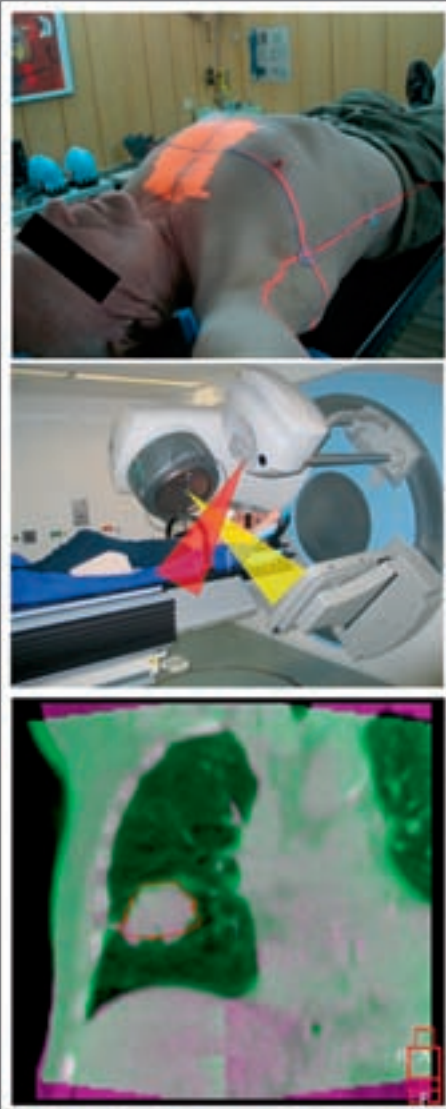


Abbildung 3: Patientenpositionierung basierend auf Hautmarkierungen (oben); Linearbeschleuniger mit integriertem Cone-beam CT (rot) orthogonal zum Therapiestrahler (gelb) – Mitte; Überlagerung von Planungs-CT und Verifikations-Cone-beam-CT zur bildgeführten Strahlentherapie (unten).

senzieller Bestandteil eines multidisziplinären, onkologischen Gesamtkonzepts bestehend aus chirurgischen, systemischen und radioonkologischen Therapieverfahren. Eine moderne Strahlentherapie ermöglicht heute eine einfache und sicherere Kombination mit Chirurgie und Chemotherapie.

Bei den Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen wird die Strahlentherapie heute deutlich restriktiver eingesetzt, um vor dem Hintergrund sehr hoher Heilungsraten bei multimodaler Therapie das Risiko von Spättoxizitäten und Zweitmalignomen zu senken.

Neue Chemotherapeutika eröffnen dabei der Kombinationstherapie weitere Möglichkeiten. Temozolomid verbessert in Kombination mit der Strahlentherapie signifikant das Gesamtüberleben beim Glioblastoma multiforme. Der Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) Antikörper Cetuximab verbessert das Gesamtüberleben in der simultanen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren und ist eine Alternative zur klassischen Cisplatin-haltigen Chemotherapie, insbesondere bei Patienten in schlechterem Allgemeinzustand.

Die Bedeutung der lokalen Kontrolle für das Gesamtüberleben und die Heilung wird speziell bei langen Krankheitsverläufen sichtbar. Die Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTG) hat durch konsequente Verfolgung ihrer Langzeitregister gezeigt, dass durch die Vermeidung von Brustrezidiven auch beim frühen Mammakarzinom eine sekundäre Metastasierung verhindert werden kann und die Langzeitprognose sich verbessert. Äquivalente Ergebnisse finden sich auch für das Prostatakarzinom. Eine adjuvante Bestrahlung nach R1-Resektion oder im Stadium p T3 verbessert nicht nur das krankheitsfreie Überleben in allen bisher randomisiert untersuchten Kollektiven. In einer amerikanischen Studie (Stevenson et al. SWOG), die

über die bisher längste Nachbeobachtungszeit verfügt, wurde erstmals auch ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben sichtbar. Dass bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen die Wirksamkeit der Bestrahlung durch gleichzeitige und nachfolgende antihormonelle Therapie gesteigert wird, haben große europäische und amerikanische Studien der Neunzigerjahre gezeigt. Doch auch das Umgekehrte gilt. Auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) bestätigten zwei große randomisierte Phase-III-Studien aus Großbritannien und Frankreich, dass bei lokal fortgeschrittenen Hochrisikokarzinomen sowohl die Krankheitskontrolle wie das Überleben durch kombinierte Behandlung gegenüber dem alleinigen Hormonentzug verbessert wird.

Auch die trimodale Therapie ist heute Realität. Insbesondere bei gastrointestinalen Tumoren konnte der Wert einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vor Operation gezeigt werden. Beim Ösophaguskarzinom und bei den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs im lokal fortgeschrittenen Stadium kann durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie ein Downstaging erzielt werden, was in eine verbesserte Rate an R0-Resektionen, lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben mündet. Beim Rektumkarzinom ab Stadium UICC II verbessert eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor Operation die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Operation und auch zur postoperativen Radiochemotherapie. Sie erhöht möglicherweise die Chance auf Sphinktererhalt bei tiefsitzenden Tumoren. Das Rektumkarzinom ist darüber hinaus ein Beispiel, dass die neoadjuvante Strahlen(Chemo)therapie dann am besten wirkt, wenn sie von einer optimalen Chirurgie gefolgt wird und nicht, wenn es suboptimale Chirurgie zu kompensieren gilt.

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärztblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Professor Dr. Michael Flentje, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Privatdozent Dr. Matthias Guckenberger, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg, Telefon 0931 20128890, Fax 0931 20128396

Das Wichtigste in Kürze

Durch moderne Techniken der Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsapplikation kann heute die Strahlendosis präziser auf das Zielvolumen konzentriert werden und gesundes Gewebe geschont werden. Diese Präzisionsstrahlentherapie ermöglicht eine Verbesserung der therapeutischen Breite, die zur Toxizitätsreduktion oder zur Therapieintensivierung mit Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle genutzt wird. Daneben ermöglicht eine moderne Strahlentherapie eine optimierte Kombination mit lokaler Chirurgie und systemischer Chemotherapie im Rahmen multimodaler onkologischer Konzepte. Diese Entwicklungen haben zu einer Verbesserung der onkologischen Ergebnisse bei zahlreichen Tumorentitäten geführt, unter anderem bei den häufigen Tumoren Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom und Rektumkarzinom. Daneben eröffnen diese modernen Bestrahlungstechniken neue Behandlungsindikationen bei umschriebenen Tumorerläsionen, bei denen mit konventioneller Strahlentherapie keine ausreichenden Dosen erreicht werden konnten.