

# A2 Prinzipien der Strahlentherapie (Radioonkologie)

## A2.1 Radioonkologie: Organübergreifende Versorgung

Das Dreistufenmodell für die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung definiert einerseits fünf Fachgebiete (Pathologie, Radiologie, Radioonkologie, medikamentöse Onkologie, operative Onkologie) der organübergreifenden Versorgung, andererseits die organspezifische Versorgung in sogenannten Krebszentren. In Tumorkonferenzen wird sichergestellt, dass eine interdisziplinäre Diskussion fallbezogen durchgeführt wird. Dies hat zur Folge, dass eine hohe Präsenz des Faches Radioonkologie in den jeweiligen Tumorkonferenzen gewährleistet sein muss, um die geforderte notwendige Interdisziplinarität zu gewährleisten.

## A.2.2 Fünf wichtige Fragen vor Beginn einer Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird heutzutage bei deutlich mehr als der Hälfte aller Tumorpatienten eingesetzt, und zwar entweder primär – alleinig (definitiv) bzw. multimodal – oder im weiteren Verlauf der Erkrankung zur Behandlung beispielsweise von Tumorrezidiven oder Metastasen. Das amerikanische Lehrbuch „Principles and Practice of Radiation Oncology“ (2004) nennt fünf grundlegende Fragen, die zu Beginn einer Radiotherapie (RT) zu beantworten sind:

- Besteht eine Indikation zur RT?
- Welche Zielsetzung hat die RT?
- Welches Zielvolumen ist zu definieren?
- Welches ist die geeignete Bestrahlungstechnik?
- Welche Dosis und Fraktionierung ist zu wählen?

## Indikation

Die Indikationsstellung beinhaltet die tumorspezifische, aktuelle Datenlage (retrospektive Analysen, prospektive Studien, S1- bis S3-Leitlinien, Metaanalysen, Lehrbuch, Evidenzlevel, Einschätzung von Relevanz, Validität und Nutzen, Beobachtungsstudien). Auch wenn die prospektive randomisierte Phase-III-Studie als Goldstandard anzusehen ist, so sind oft Beobachtungsstudien von guter Qualität notwendig, um die radioonkologische Datenlage zu erweitern.

## Zielsetzung

Die Definition der Zielsetzung – kurativ oder palliativ – ist nicht immer einfach, jedoch wichtig. Schließlich sollte das Chancen-Risiko-Profil beim kurativen Konzept (vorhandene, aber akzeptable Nebenwirkungen) anders gelagert sein als bei palliativen Zielsetzungen (möglichst geringe Nebenwirkungen, Kurzzeitfraktionierungen bis hin zur Einzeit-RT). Die interdisziplinäre Abstimmung des Behandlungsziels kann in der Palliation durchaus komplexer sein als in der Kuration.

## Zielvolumen

Die Festlegung des klinischen Zielvolumens (clinical target volume) reicht von einem Volumen im Millimeterbereich (Hochpräzisionsbestrahlung) bis zur Ganzkörperbestrahlung und berücksichtigt das Tumolvolumen, die subklinisch betroffene Umgebung und die regionären Lymphknoten. Die eingehende Kenntnis der onkologischen Kennzeichen, radiologische Schnittbildverfahren, teilweise ergänzt durch die Positronenemissionstomographie als stoffwechselsensitives Verfahren, sowie endosko-

pisch-biologische Verfahren werden benutzt, um das Zielvolumen zu definieren.

## Bestrahlungstechnik

Die Frage nach der geeigneten Bestrahlungstechnik besteht nicht nur in der Unterscheidung zwischen einer Strahlentherapie von außen (Teletherapie) oder einer Strahlentherapie von innen (Brachytherapie), sondern auch in den vielfältigen Modifikationen eines modernen Linearbeschleunigers (Hochpräzisionstechniken, bildgeführte Strahlentherapie); schließlich werden in naher Zukunft auch Großanlagen zur Protonen- und Schwerionentherapie (bisher Berlin: Augentumoren und Heidelberg: Schädelbasis-Tumoren) in Betrieb gehen. Die Erhöhung der physikalischen Selektivität ist für Protonen, Schwerionen, Neutronen oder Pionen bekannt, biologisch wirksamer sind jedoch nur Schwerionen und die Neutronen.

## Dosis und Fraktionierung

Die Wahl der Dosis und Fraktionierung basiert in der Mehrzahl der Fälle bei einem Zielvolumen üblicher Größe immer noch auf der herkömmlich fraktionierten Strahlentherapie mit fünf Sitzungen pro Woche und einer Einzeldosis von 1,8–2,0 Gy. Andere Fraktionierungen (Einzeitbestrahlung, Hypofraktionierung) setzen sich jedoch immer mehr durch, auch bedingt durch die technischen Innovationen. Insgesamt gesehen besteht eine beträchtliche Vielfalt hinsichtlich der Dosis und Fraktionierung in der Strahlentherapie.

### A2.3 Wirkungsweise und Radiochemotherapie

Nach einer DNA-Schädigung durch das Einwirken ionisierender Strahlen kommt es neben einer Aktivierung verschiedener DNA-Reparaturmechanismen entweder zum Zellzyklusarrest oder zelltypabhängig zur direkten Apoptosekaskade. Wenn die Reparatur vollständig gelingt, so bleibt die Klonogenität der Zelle

meist erhalten oder es kommt zu einer terminalen Differenzierung. Bei unvollständiger Reparatur erfolgt der Zelltod in einer der folgenden Zellteilungen: reproduktiver Zelltod, Nekrose, Apoptose. Zunehmend werden simultan zur RT Zytostatika oder Substanzen wie die Biologicals eingesetzt. Die klassische Beschreibung der Interaktionen zwischen RT und der medikamentösen Tumortherapie basiert auf den drei Begriffen:

- Spatial Cooperation
- Radiation-Sensitisation
- Toxicity Independence

Diese Begriffe beziehen sich in erster Linie auf die gleichzeitige (concomitant) Radiochemotherapie, zum Teil aber auch auf sequenzielle Therapiekonzepte. Das räumliche Zusammenwirken (spatial cooperation) geschieht simultan oder sequenziell (Systemtherapie einerseits und lokoregionär ausgerichtete Therapie andererseits). Der Terminus Radiosensitizer beschreibt, dass eine Chemotherapie neben einer direkten Zytotoxizität zusätzliche Effekte im Hochdosis-Zielvolumen der Strahlentherapie bewirkt, welche die Wirkung verstärken kann. Meist wird die Kombination einer Chemotherapie mit der Radiotherapie so gewählt, dass überlappende Toxizitäten nicht oder nur minimal auftreten (toxicity independence). Diese Überlegungen gelten auch für die neuen Substanzen (sogenannte Biologicals). Die Erfassung und Dokumentation von Toxizitäten, beispielsweise im Hautbereich, ist gerade bei den Biologicals von großer Bedeutung. Beispiele: HNO-Tumoren, gastrointestinale Tumoren, Ösophaguskarzinom.

### A2.4 Physik, Technik

Die Strahlentherapie kann als Tele- (von extern) oder als Brachytherapie (Direktkontakt) erfolgen. Die Teletherapie wird mit ultraharten Röntgenstrahlen (Photonen) oder Elektronen, die mit einem Linearbeschleuniger erzeugt werden, durchgeführt. In Zusammenarbeit mit der medizintechnischen Industrie wurden in den letzten Jahren neue technologische An-

sätze entwickelt, wie stereotaktisch geführte Bestrahlungen oder an den Linearbeschleuniger gekoppelte Computertomographie-Geräte (bildgeführte Strahlentherapie: IGRT, Image Guided Radio Therapy). Eine besondere Teletherapie ist die Strahlentherapie mit Protonen oder Schwerionen (z. B. 12 C). Sie kann als Ergänzung (Boost-Bestrahlung) oder als Alternative zur herkömmlichen Strahlentherapie eingesetzt werden. Etabliert sind folgende Indikationen für die Protonentherapie: Melanome, welche nicht zur Brachytherapie mit <sup>125</sup>Iod- oder <sup>106</sup>Ruthenium-Applikatoren geeignet sind, Chordome oder Chondrosarkome der Schädelbasis oder benigne zerebrale arteriovenöse Malformationen. Insgesamt gesehen ist bei einer Therapie mit Hadronen (also Protonen, Schwerionen, Neutronen oder Pionen) die physikalische Selektivität erhöht; nur bei Schwerionen und Neutronen kann die biologische Wirksamkeit gesteigert werden. Der wissenschaftliche Vergleich zwischen einer mit dem Linearbeschleuniger durchgeführten intensitätsmodulierten Strahlentherapie einerseits und einer Strahlentherapie mit Hadronen andererseits steht jedoch noch aus, wie auch die damit verbundenen ökonomischen Überlegungen.

## A2.5 Strahlenbiologie

Bereits in den 1970er Jahren verdichtete *H. R. Withers* die strahlenbiologischen Grundgegebenheiten zu den vier „R“:

- Reparatur des zellulären Strahlenschadens
- Repopulierung durch überlebende Zellen während der Behandlung
- Redistribution der Zellen im Zellzyklus
- Reoxygenierung hypoxischer Zellen

Die Zellen verfügen über eine Vielzahl verschiedener Signaltransduktionswege. Für die Strahlentherapie ist es wichtig zu wissen, dass mit neuen Medikamenten gezielt in die Signaltransduktion eingegriffen werden kann mit einer Modifikation der Strahlenempfindlichkeit von Tumor- und Normalgewebe (molekulares

Targeting). In vielen Projekten wird auf diesem Gebiet gearbeitet. Durch eine erfolgreiche Netzwerkbildung in der experimentellen Radioonkologie werden folgende Themen bearbeitet:

- Dicht ionisierende Strahlung
- DNA-Reparatur/Modifikation und Prädiktion
- Zelltodmechanismen/Apoptose
- Molekulares Targeting
- Hypoxie und Signaling
- Pathogenese von Normalgewebe
- Reaktionen und deren Protektionen
- Prädiktion der Normalgewebereaktion

Dies sollte stets nur auf die Stammzellen oder die klonogenen Zellen bezogen werden.

## A2.6 Die therapeutische Breite – frühe und späte Nebenwirkungen

Schon 1936 beschrieb *H. Holthusen* den S-förmigen Verlauf der dosisabhängigen Tumorkontrollraten mit dem Resultat, dass für sehr hohe Dosen der Nutzen einer weiteren Dosiserhöhung immer geringer wird. Andererseits wird mit zunehmender Dosis auch das Risiko einer Schädigung des Normalgewebes ansteigen, da hierfür ebenfalls eine S-förmige Dosiseffektkurve besteht. Ähnlich wie in der Pharmakologie lässt sich auch in der Radioonkologie anhand von Dosiswirkungskurven die therapeutische Breite (therapeutic ratio) eines strahlentherapeutischen Behandlungskonzeptes ermitteln. Dies ist auch wichtig im Hinblick auf die simultane medikamentöse Therapie (Zytostatika, Biologicals, endokrine Therapie), die durch den Radioonkologen oder die kooperierenden Fachgebiete verabreicht werden. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass die medikamentöse Tumorthherapie in Deutschland Bestandteil der Facharztbezeichnung „Arzt für Strahlentherapie“ ist. Außerdem ist die Strahlentherapie eine bettenführende Disziplin.

Schon immer werden in der Radioonkologie frühe Normalgewebereaktionen von Spätfol-

gen, also chronischen Strahlenreaktionen, unterschieden. Die insgesamt seltenen Spätwirkungen treten eher als klassische Folgen (also mit einer invers von der Dosis abhängigen Latenzzeit), selten auch als konsekutive Folgen (consequential late effects) auf. Die klassischen Folgen lassen sich sowohl durch optimierte Dosisverteilungen als auch durch geeignete Dosis-Fraktionierungskonzepte weitgehend vermeiden, während die konsekutiven Spätfolgen von einer ausgeprägten Frühreaktion im gleichen Organ (z. B. Schleimhaut) abhängen. Auf jeden Fall ist die Erfassung und Dokumentation von Nebenwirkungen immer wichtiger geworden. Möglicherweise eignet sich hierzu zukünftig die sowohl für frühe als auch für späte Nebenwirkungen geeignete CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des NCI. Von 1984 bis 2002 als Common Toxicity Criteria benannt, wurde diese Einteilung 2003 umgetauft und kann praktisch als Lexikon bzw. Wörterbuch für die frühen und späten Nebenwirkungen aller onkologischen Therapieformen gelten.

## A2.7 Therapiekonzepte und Indikationen

Ziel einer präoperativen oder neoadjuvanten Radio(chemo)therapie mit fünf- bis sechswöchiger Dauer ist die Tumorverkleinerung zur Erhöhung der operativen Chancen, verbunden mit der Möglichkeit des Organ- oder Funktionserhaltes (Rektumkarzinom, Extremitäten-Weichteilsarkom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, HNO-Tumoren). Ein mehrwöchiges therapiefreies Intervall vor der Operation ist hierbei unumgänglich. Eine simultane Chemotherapie sollte angestrebt werden – ganz im Gegensatz zur präoperativen (alleinigen) RT als fünftägige Kurzzeitfraktionierung mit einer Operation unmittelbar nach Beendigung der RT (Rektumkarzinom im mittleren Rektumdrittel). Ziel dieser Sonderform einer präoperativen RT ist lediglich eine Devitalisierung mit Verhinderung einer intraoperativen Tumorzellverschleppung. Die Rezi-

divrate lässt sich somit senken, ohne dass jedoch ein Sphinktererhalt angestrebt werden kann.

Eine alleinige (definitive) RT, gegebenenfalls mit simultaner medikamentöser Tumorthherapie (Chemotherapie, Biologicals, endokrine Therapie), wird in der Radioonkologie zunehmend wichtiger. Die erheblich verfeinerten Bestrahlungstechniken mit der Möglichkeit, höhere Gesamtdosen einzustrahlen, sowie die Verbesserungen der konkomitanten Therapieformen haben dazu geführt, dass intermediär radiosensitive Tumoren zunehmend häufiger bestrahlt werden (Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, HNO-Tumoren, Zervixkarzinom, Analkarzinom, Hautkarzinom). Generell sollte bei der Interpretation kontrollierter Studien darauf geachtet werden, dass im Falle einer Induktions-Chemotherapie mit nachgeschalteter Radio- bzw. Radiochemotherapie der Kontrollarm auch wirklich eine „State of the Art“-Therapie beinhaltet. Dagegen tritt die RT strahlenempfindlicher Tumoren (Seminom, Leukämie, malignes Lymphom) erheblich in ihrer Bedeutung zurück.

Schließlich ist die postoperative RT mit der Devitalisierung von mikroskopischen oder auch makroskopischen Tumorresten im operierten Bereich oder bei operativ nicht miterfassten regionären Lymphknotenmetastasen (Mammakarzinom, sowohl beim brusterhaltenden als auch beim ablativen Vorgehen, Weichteilsarkom, Rektumkarzinom) von Bedeutung, außerdem gilt dies für Speicheldrüsentumoren und Schilddrüsenkarzinome, insbesondere aber auch in der Neuroonkologie (Vorrang der Prävention neuer permanenter Defizite gegenüber der operativen Radikalität). Der Bereich der interventionellen Strahlentherapie soll hier nur kurz angesprochen werden; er beinhaltet beispielsweise die intraoperative Strahlentherapie mit speziell dafür hergestellten Linearbeschleunigern, aber auch die Brachytherapie mit ihren unterschiedlichen Modifikationen.

Nach wie vor ist die symptomorientierte (palliative) Strahlentherapie von erheblicher Be-

deutung. Die Palliativmedizin und die palliative Radiatio sind begrifflich unbedingt zu trennen. Die palliative Bestrahlung erfolgt meist – aber nicht immer – symptomorientiert. Sie kann beim klinisch beschwerdefreien Tumorpatienten eingesetzt werden, wenn Komplikationen (Myelonkompression, Fraktur) befürchtet werden. Ein deutlich eingeschränktes Zielvolumen, eine kürzere Gesamtbehandlungszeit (Hypofraktionierung), eine adäquate Supportivtherapie und möglichst geringe Nebenwirkungen sind vier wichtige Gesichtspunkte einer palliativen RT. Der interdisziplinäre Dialog und die Einschätzung der Prognose sind bei palliativen Therapiekonzepten mitunter erheblich schwieriger als bei kurativen Behandlungsstrategien. Nicht selten werden dringliche Bestrahlungen (Myelonkompression, Blutung, Einflusstauung) außerhalb der regulären Dienstzeiten notwendig sein. Erhöhte Aufmerksamkeit wird neuerdings den prognostisch wesentlich günstigeren Patienten mit einer Oligometastasierung geschenkt. Auch soll die zunehmend größer werdende Gruppe der Patienten mit metastasierter chronifizierter Krebserkrankung erwähnt werden (dann meist parallel zur sorgfältig abgestimmten Systemtherapie), bei denen eine palliative Strahlentherapie sinnvoll ist. Das weite Spektrum der Überlebensraten reicht bei den palliativ bestrahlten Patienten von wenigen Wochen bis hin zu mehreren Jahren.

## **A2.8 Ein Leben nach/mit Krebs: Fachbezogene Nachsorge in der Radioonkologie**

Derzeit leben in Deutschland etwa 3 Millionen Menschen nach bzw. mit einer Krebsdiagnose. In den letzten 30 Jahren hat sich die erkrankungsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Krebserkrankung mehr als verdoppelt. Außerdem verlängern sich die Überlebenszeiten der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden. Chronische Nebenwirkungen, Späteffekte oder Spätfolgen an Normalgeweben können nach einer RT nicht

immer vermieden werden. Sie reichen von Funktionsstörungen oder Sekundärtumoren bis hin zu psychologischen und neurologischen Dysfunktionen. Das Erkennen und die Differenzialdiagnose derartiger Folgezustände in Bezug auf das strahlentherapeutische Hochdosisevolumen erlangen zunehmende Bedeutung. Auch wenn es sich um eine interdisziplinäre Aufgabe handelt, so ist die strahlentherapeutische Nachsorge unverzichtbar – dann meist neben den organspezifischen Nachuntersuchungen, aber in größeren Intervallen. Neuere Entwicklungen wie „Cancer Survivorship“ unterstreichen dies. Das umfangreiche Buch „Oncology – An Evidence-Based Approach“ [3] widmet diesem Thema immerhin eine von acht Sektionen (mit 13 Kapiteln). Die American Society of Clinical Oncology plante, für kardiale oder pulmonale Späteffekte nach Chemo- oder Radiotherapie eine Guideline zu entwickeln. Die unzureichende Datenlage hat dazu geführt, dass es lediglich zur Formulierung eines Clinical Evidence Review kam [2]. Der Gesetzgeber hat in Deutschland schon vor Jahren eine fachbezogene Nachuntersuchung der bestrahlten Patienten vorgeschrieben, die jedoch nicht in allen Regionen flächendeckend erfolgt. Schließlich soll auf die wissenschaftliche Analyse des sogenannten „Hamburger Strahlenskandals“ (damaliges Thema: gravierende Folgen beim Rektumkarzinom, wenn beim gleichen Patienten sowohl prä- als auch postoperativ bestrahlt wurde) hingewiesen werden: die nach wissenschaftlichen Kriterien erhobenen Daten belegen eindeutig, dass auch Jahre später bei bestimmten Patienten noch Spätfolgen auftreten können [5].

### **Literatur:**

- 1 Bamberg M, Molls M, Sack H (Teil I: 2003, Teil II: 2004) Radioonkologie – Grundlagen (Teil I); Radioonkologie – Klinik (Teil II). Zuckschwerdt, München
- 2 Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al (2007) American Society of Clinical Oncology – Clinical Evidence Review on the Ongoing Care

- of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol* 25: 3991–4008
- 3 Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella TJ, Pass HI, Schiller JH, Stone RM, Strecher VJ (2006) *Oncology – An Evidence-Based Approach*. Springer, New York
  - 4 Herrmann Th, Baumann M, Dörr W (2006) *Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig*. 4. Auflage. Elsevier, München
  - 5 Jung H, Beck-Bornholdt H-P, Swoboda V et al (2001) Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 61: 233–246
  - 6 Wannemacher M, Debus J, Wenz F (2006) *Strahlentherapie*. Springer, Berlin

### Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die ARO.

**Autoren:** Johann-Hinrich Karstens, Hannover; Michael Bremer, Hannover

**Leitlinienkoordinator:** Johann-Hinrich Karstens, Hannover

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DDG, DEGRO, DGHO, DGCh, DGGG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGU, DGVC, DGVS, GPOH
- ADO, AGO, AIO, AOP, ARNS, ARO, ASORS, CAO, KOK, NOA, PSO