

4 Konventionelle medizinische Therapie

4.1 Chirurgische Therapie

Jutta Hübner

Bei soliden malignen Tumoren ist die chirurgische Behandlung von großer Bedeutung. Über das chirurgische Vorgehen wird individuell entschieden. Hierbei sind sowohl die Operabilität des Patienten als auch die Resektabilität des Tumors zu berücksichtigen. Das Ziel einer Operation ist die komplette Entfernung des Tumors aus dem Körper. Eine Operation ist aus onkologischer Sicht nur dann sinnvoll, wenn eine sogenannte R0-Resektion erreicht werden kann. Ausnahmen sind operative Eingriffe, bei denen durch Entfernung von Tumoranteilen ein klares palliatives Ziel erreicht werden soll.

Ist ein Tumor primär nicht resektabel, so können bei einigen Tumorarten neoadjuvante Radio- bzw. Chemotherapien diese Resektabilität herstellen.

Anhand des Operationspräparates bestimmen Operateur und Pathologe den Resektionsgrad (R-Klassifikation):

- R0 = kein Resttumor mehr nachweisbar (und damit kuratives Operationsergebnis),
- R1 = mikroskopisch nachweisbarer Resttumor,
- R2 = makroskopisch nachweisbarer Resttumor.

Aufgrund der Differenziertheit des chirurgischen Vorgehens werden die chirurgischen Optionen bei den jeweiligen Tumorentitäten im zweiten Teil dieses Buches dargestellt.

4.2 Strahlentherapie

Michael van Kampen

Am 6.3.1897, also nur 2 Jahre nach Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Konrad Röntgen, wurde der erste Fall einer Röntgenstrahlenbehandlung veröffentlicht (Freund 1897). Weitere Meilensteine in der Entwicklung der Strahlentherapie stellten die Entdeckung des Radiums durch Marie und Peer Curie im Jahre 1898 dar, die 1910 in Stockholm gegründete erste eigenständige Strahlentherapieeinheit Radiumhemmet und die seit 1941 bestehende Möglichkeit der Erzeugung von Kobalt 60 oder Cäsium 37, deren Strahlenergie größere Eindringtiefen in den Körper und die Einführung der Teletherapie möglich machten. Seit circa 1970 verfügbare Linearbeschleuniger wurden bis in die jüngste Vergangenheit immer weiter verbessert und optimiert, sodass heutzutage höchst präzise Geräte zur Verfügung stehen, mit denen sehr wirksame und zugleich schonende Strahlentherapien durchgeführt werden können. Parallel dazu wird seit einigen Jahren untersucht, ob durch den Einsatz von Teilchenstrahlung, wie Neutronen, Protonen oder schweren Ionen weitere Verbesserungen möglich sein könnten.

Neben der technischen Entwicklung zur Erzeugung von therapeutisch nutzbarer Strahlung war die Entwicklung des Verständnisses um die Wirkung der Strahlung (Strahlenbiologie) sowie die Entwicklung der Kenntnis um die Wechselwirkung der

Strahlung mit Materie (Strahlenphysik) von entscheidender Bedeutung. Besondere Verdienste auf diesem Feld erwarb Louis Harold Gray (1905–1965), ein britischer Physiker und Radiologe, der als Begründer der Radiobiologie gilt. Nach ihm wurde die Einheit der Strahlendosis benannt (Gy).

1 Gy bedeutet die Absorption von 1 Joule Energie pro Kilogramm der Masse eines Körpers, also $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

4.2.1 Strahlenbiologische Grundlagen

Biochemie

Was passiert, wenn Röntgenstrahlung oder radioaktive Strahlung auf biologisches Gewebe trifft?

In der Strahlentherapie wird ionisierende Strahlung eingesetzt. Durch die Strahlenwirkung werden Elektronen aus ihrer Position im Atom herausgelöst. Handelt es sich dabei um Bindungselektronen innerhalb von Molekülen, so können sich diese Bindungen lösen und Radikale entstehen, die sehr reagibel sind. Aufgrund ihrer hohen chemischen Reagibilität binden diese Radikale in der Regel an das Gegenüber, das bei der Ionisation entstanden ist. Als Resultat entsteht der alte Zustand wieder. Insbesondere in sehr großen Molekülen können solche Bindungsbruchstücke jedoch auch mit anderen Partnern neue Bindungen eingehen, sodass ein Molekülbruch verbleibt.

Der biologisch relevante strahlentherapeutische Effekt entsteht dann, wenn dies in der DNA geschieht und der Vorgang zu einem Strangbruch der DNA führt, insbesondere bei Doppelstrangbrüchen. Für die

se Situation besitzt die menschliche Zelle ein ausgefeiltes Reparatursystem, das allerdings in verschiedenen Gewebearten auf unterschiedlich hohem Niveau exprimiert und aktiv ist. Bei vielen Tumorarten besitzt die Tumorzelle nicht die gleiche Reparaturkapazität wie das gesunde menschliche Gewebe, sodass eine bestimmte Strahlendosis gegeben werden kann, von der sich das gesunde Gewebe wieder erholt, das Tumorgewebe jedoch nicht. Dieser Effekt ist bei wiederholter Anwendung kleiner Strahlendosen besonders ausgeprägt. Der Terminus technicus lautet **Fraktionierung der Strahlentherapie**. Für viele Tumorentitäten hat sich eine Einzeldosis von 1,8 bis 2,0 Gy als die strahlenbiologisch wirksamste und am besten verträgliche Einzeldosis erwiesen, sodass diese Dosis als **Normofraktionierung** definiert wird. Werden größere Einzeldosen in weniger Bestrahlungsfractionen bis zum Erreichen einer biologisch äquivalenten Gesamtdosis appliziert, so spricht man von **Hypofraktionierung**, im umgekehrten Fall von **Hyperfraktionierung**.

Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Strahlung bestehen jedoch nicht nur bei bestimmten Tumoren, sondern auch innerhalb des menschlichen Körpers in den verschiedenen Gewebearten. Die Verträglichkeitsgrenze eines Organs oder einer Struktur wird als **Toleranzdosis** bezeichnet. Beispielsweise liegt die Toleranzdosis des Dünndarms bei 45 bis 50 Gy, die des Rückenmarks bei 40 bis 45 Gy und des Rektums bei circa 60 Gy.

Eine besonders günstige Ausgangssituation für eine Strahlentherapie ist daher gegeben, wenn ein sehr strahlenempfindliches Tumorgewebe innerhalb von relativ strahlenunempfindlichem Normalgewebe liegt. In einer solchen Situation fällt es leicht, eine ausreichend hohe Strahlendosis in einem

Volumen mit großzügigem Sicherheitsabstand um den Tumor herum zu applizieren. Das Volumen, das eine solche therapeutische Dosis erhalten soll, wird als **Zielvolumen** bezeichnet.

Volumeneffekt

Wesentlichen Einfluss auf den Erfolg einer Strahlenbehandlung hat, neben der Wahl der ausreichenden Dosis, die Definition eines adäquaten Zielvolumens. Unmittelbar einleuchtend ist, je größer das Zielvolumen gewählt wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass auch mikroskopisch kleine Tumorausläufer oder in der Bildgebung nicht auffällige, aber trotzdem betroffene Lymphknotenstationen mit einbezogen werden. Somit steigt mit der Größe des Zielvolumens die Wahrscheinlichkeit der **lokoregionären Tumorkontrolle**. Andererseits wird bei immer größer werdendem Zielvolumen ein immer größerer Volumenanteil anderer Organe oder Strukturen mit einer therapeutischen Dosis belegt. Dies ist unkritisch, solange die Dosis im Zielvolumen unter der Toleranzdosis der Risikostrukturen liegt. Beispielsweise kann bei bestimmten niedriggradigen indolenten Lymphomen, die sehr strahlenempfindlich sind, das gesamte Abdomen problemlos mit einer kurativen Dosis behandelt werden, so dass sämtliche Lymphknotenstationen unterhalb des Zwerchfells bestrahlt werden können, ohne dass dauerhafte Folgen verbleiben. Komplexer wird die Situation, wenn die Dosis im Zielvolumen oberhalb der Toleranzdosis von Organen liegt. Die Organe, bei denen die Toleranzdosis potenziell überschritten werden könnte, werden in der Strahlentherapie als **Risikoorgane** bzw. deren Volumen als **Risikovolumen** be-

zeichnet. Für viele dieser Risikoorgane existiert allerdings ein zum Teil sehr ausgeprägter Volumeneffekt. Darunter wird verstanden, dass bei einer Teilbestrahlung eines Organs unter Umständen erheblich höhere Dosiswerte klinisch problemlos applizierbar sind als bei einer Bestrahlung des gesamten Organs. Ein sehr plausibles Beispiel stellt das Risikoorgan Lunge dar: Liegt nur ein geringer Teil der Lunge im Hochdosisbereich, wird dieses geringe Lungenvolumen zwar seine Funktion verlieren, für den Patienten ist aber ein kleiner Verlust von Lungengewebe klinisch irrelevant. Mit steigendem Volumen, das seine Funktion verliert, wird das Risiko einer klinischen Nebenwirkung aber deutlich größer. Dieser Volumeneffekt ist auch bei anderen Organen bekannt, z. B. beim Rektum: Die Toleranzdosis für die Bestrahlung des gesamten Rektums liegt bei circa 60 Gy. Wird allerdings ein Volumen von weniger als 25 % des Rektums bestrahlt und liegt das bestrahlte Volumen nicht so, dass es die gesamte Zirkumferenz des Rektums umfasst (z. B. ausschließlich an der Vorderwand des Rektums), so wird eine Dosis von bis zu 75 Gy vertragen.

Strahlentherapeutische Techniken zielen daher darauf ab, Risikostrukturen mit möglichst geringem Volumenanteil zu belasten, ohne dass es notwendig wäre, das Risikoorgan komplett aus dem Strahlengang herauszuhalten. Eine solche Volumenreduktion kann beispielsweise dadurch erreicht werden, dass durch Abschirmungen gewährleistet wird, dass nur das unbedingt notwendige Volumen behandelt wird. Zusätzlich gibt es Verfahren, die tägliche Lagevariabilität des Patienten zu reduzieren, in dem Hilfen zur Lagerung angewandt werden, die eine Reproduzierbarkeit der Lage des gesamten Patientenkörpers erleichtern.

Darüber hinaus können Verfahren zum Einsatz kommen, um die innere Organbeweglichkeit entweder zu reduzieren oder aber bildgebend zu erfassen und den therapeutischen Strahl jeweils der Organbeweglichkeit anzupassen.

4.2.2 Strahlentherapeutische Techniken

Klassische Strahlentherapie

Die klassische (konformale) Strahlentherapie entwickelte sich aus der Justierung eines Bestrahlungsfeldes unter Durchleuchtung anhand knöcherner Strukturen. Hierzu wird an einem Simulator, der mit den geometrischen Abmessungen eines Linearbeschleunigers hinsichtlich Strahlenquelle und Patientenposition gebaut ist, der zu bestrahlende Bereich einjustiert.

Abschirmungen werden in den Strahlengang eingebracht, die gewährleisten, dass das Bestrahlungsfeld an die zu bestrahlende Kontur exakt angepasst ist. Diese Abschirmungen können entweder aus im Linearbeschleuniger befindlichen beweglichen Lamellen bestehen oder aus individuell für den Patienten gegossenen Bleiabschirmungen. Befinden sich im Gerät eingebaute Lamellen, die verstellt werden können und so beispielsweise eine Rautenform oder eine irreguläre Kontur nachfahren können, so spricht man von einem **Multi-Leaf-Kollimator (MLC)**.

Wird nur ein einziges Bestrahlungsfeld verwendet, so liegt durch die Physik der Strahlung das Dosismaximum wenige Zentimeter unter der Haut; im Weiteren Durchtritt des Strahls durch den Patienten nimmt die Strahlendosis zur Tiefe hin kontinuierlich

ab. Dieses Verfahren ist deshalb sowohl für oberflächliche Strukturen, wie z. B. Dornfortsätze der Wirbelsäule, als auch für Situationen, bei denen keine strahlensensible Struktur durch den weiteren Verlauf des Strahls getroffen wird, wie z. B. in den Extremitäten, geeignet. Eine Weiterentwicklung stellt die dreidimensional geplante, konformale Strahlentherapie dar (3D-BPL = dreidimensionale Bestrahlungsplanung). Grundlage ist in der Regel ein CT-Datensatz, in dem ein Zielvolumen durch den Strahlentherapeuten definiert wird. Liegt dieses Zielvolumen beispielsweise in der Körpermitte, so können Strahlen aus verschiedenen Richtungen auf dieses eine Zielvolumen gerichtet werden, wobei die Dosis des einzelnen Strahls relativ gering sein kann. Im Bereich des Körperinneren, in dem sich alle Strahlen schneiden, entsteht dann ein Hochdosisbereich, der individuell geformt an die Oberfläche des Zielvolumens angepasst werden kann.

Stereotaktische Strahlentherapie

Im Unterschied zur klassisch konformalen Strahlentherapie wird bei der stereotaktischen Strahlentherapie das Justieren des Strahls nicht unter Röntgendurchleuchtung anhand von anatomischen Strukturen vorgenommen, sondern durch ein am Patienten fixiertes Koordinatensystem, das im Bestrahlungsplanungssystem mit abgebildet wird. Historisch entwickelte sich diese Therapieform aus der Radiochirurgie im Kopfbereich mit verschiedenen Anleihen aus der Neurochirurgie. Es erfolgt eine Fixation des Patienten am Referenzkoordinatensystem, im Kopfbereich beispielsweise durch das Eindrehen kleiner Schrauben in die Kalotte zur Befestigung eines sogenannten stereo-

taktischen Rings, der wie ein Kranz um den Patientenkopf angebracht wird. An diesem Ring kann ein System andockt werden, das Markierungen enthält, die auf dem Bestrahlungsplanungs-CT abgebildet werden, sodass für jeden Punkt im Inneren des Kopfes eine dreidimensionale Koordinate definiert werden kann. Die Einstellung am Bestrahlungsgerät erfolgt anhand dieser Koordinaten, vergleichbar wie in der stereotaktischen Neurochirurgie.

Im Laufe der Zeit wurden hierzu spezialisierte Geräte entwickelt. Die weiteste Verbreitung findet heutzutage der **stereotaktische Linearbeschleuniger**. Daneben existieren das **Gammaknife®**, eine Anlage, die mit 210 Kobalt-60-Quellen arbeitet, sowie das **Cyberknife®**, eine Sonderform des stereotaktischen Beschleunigers, bei dem die Lagerung des Gerätes nicht an einer Gantry (drehbarer Haltearm, stets mit drehbarer Patientenlagerung verbunden) erfolgt, sondern auf dem Arm eines Industrieroboters. Die Vor- und Nachteile dieser drei Gerätetypen sind derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion, ohne dass bisher eindeutige Daten im Sinne besserer Behandlungsergebnisse für eines dieser Geräte vorliegen.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Eine Weiterentwicklung der Strahlentherapie stellt die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) dar. Hierbei wird nicht nur eine konformale Anpassung der Strahlenform an das Zielvolumen durchgeführt, sondern eine Modulation der Intensität eines jeden Strahlenfeldes. Das heißt, dass in einem Bereich des Strahlenfeldes, in dem beispielsweise ein Risikoorgan innerhalb des Strahlengangs liegt, mit einer etwas ge-

ringeren Intensität bestrahlt werden kann. Dadurch entsteht natürlich eine Unterdosierung im Zielvolumen in dieser Projektionsrichtung. Diese Unterdosierung wird ausgeglichen durch einen Strahl, der aus einer anderen Projektionsrichtung eingestrahlt wird, aus der sich dieses Risikoorgan nicht auf die gleiche Stelle des Zielvolumens projiziert. Aus dieser Richtung kann dann die Intensität des Strahls im Zielvolumen so gesteigert werden, dass in der Summe eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen entsteht. Da die Modulation der Intensität des Strahles aus den verschiedenen Projektionsrichtungen (üblicherweise 5 bis 9 Projektionsrichtungen) sehr komplex ist, wird dies nicht mehr vom Physiker vorgegeben, sondern vom Computer errechnet. Hierzu werden Dosisgrenzwerte für die einzelnen Volumina im Körperinneren vorgegeben und der Rechner kalkuliert eine konkrete Dosisverteilung. Dies wird als **inverse Bestrahlungsplanung** bezeichnet. Mit dieser Technik lassen sich im Patienteninneren Dosisverteilungen erzeugen, die innerhalb des Hochdosisvolumens gezielt kalte oder besonders heiße Stellen enthalten.

Image-guided-Radiotherapie

Die *image guided radiotherapy* (IGRT, „bildgeführte Strahlentherapie“) stellt eine Weiterentwicklung der IMRT dar. Hierbei werden Bewegungen des Patienten oder innerhalb desselben bildgebend am Bestrahlungsgerät mit verfolgt und der Strahl nur dann ausgelöst, wenn das zu bestrahlende Areal exakt an der richtigen Stelle liegt. Ein Beispiel ist die Bestrahlung eines Lungenherdes in einem sehr atembeweglichen Teil der Lunge, z. B. peripher zwerchfellnah. In solchen Regionen kann die Atemexkursion

im Zentimeterbereich liegen, sodass in der klassischen Variante ein relativ großer „Sicherheitssaum“ an gesunder Lunge mit bestrahlt werden muss. Durch die IGRT kann dieses Volumen deutlich kleiner gehalten werden. Hierzu werden an der Gantry des Beschleunigers zusätzlich eine Röntgenröhre und ein entsprechender Bilddetektor angebracht. Mit dieser Einheit können beispielsweise auch CTs des Patienten direkt am Linearbeschleuniger gefahren werden, was z. B. bei der Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden kann. Dadurch kann beispielsweise detektiert werden, ob durch eine extreme Rektumfüllung die Prostata in ihrer Position im Vergleich zum ursprünglichen Bestrahlungsplanungs-CT disloziert erscheint. Sollte dies der Fall sein, so kann der Patient in eine andere Position im Verhältnis zum Strahl gefahren werden, damit eine optimale Erfassung des Zielvolumens gewährleistet bleibt.

Brachytherapie

Im Rahmen der Brachytherapie wird die Strahlenquelle möglichst in die Nähe des Zielvolumens oder sogar in das Zielvolumen hineingebracht. Durch das **Abstandsquadratgesetz** (die Dosis ist proportional zum Quadrat des Abstandes von der Strahlenquelle) ergibt sich ein sehr steiler Dosisabfall der Strahlung mit zunehmender Entfernung zur Strahlenquelle. Hierdurch können umliegende Strukturen gut geschont werden. Der Nachteil der Brachytherapie liegt allerdings in eben diesem steilen Dosisabfall der Strahlung, da dadurch größere Zielvolumina nicht sicher erfasst werden können.

Technisch wird die Brachytherapie entweder durch die Implantation **permanenter Strahler (Seeds)** oder im Rahmen des **Afterloading-Verfahrens** durchgeführt. Beim Afterloading werden Hohlnadeln in den Patientenkörper an die zu bestrahlende Stelle gebracht, in die eine Strahlenquelle eingefahren werden kann. Nach Applikation der erforderlichen Dosis wird die Strahlenquelle wieder aus dem Patientenkörper herausgefahren und die entsprechenden Applikatoren werden entfernt. Beim Afterloading entsteht somit keine Strahlenbelastung für Personal oder Umwelt, da die Strahlenquelle stets im Strahlenschutzraum verbleibt, in dem auch die Patientenbehandlung durchgeführt wird. Im Falle der Seedbehandlung verbleibt jedoch dauerhaft eine Strahlenquelle im Körper des Patienten. Die Strahlendosisleistung wird dabei so dimensioniert, dass gesetzliche Grenzwerte für Umwelt und Kontaktpersonen nicht überschritten werden.

Therapie mit geladenen Teilchen

Strahlen, die aus geladenen Teilchen bestehen, bieten physikalische Vorteile. Zum einen lassen sich diese Strahlen durch elektromagnetische Felder ablenken und dadurch wie der Strahl in der Röhre eines alten Fernsehapparats scannen, sodass Strukturen sehr präzise nachgefahren werden können. Zum anderen besitzen sie den Vorteil einer begrenzten Reichweite und der Dosisabgabe mit zunehmender Tiefe als sogenannten **Bragg-Peak**. Dabei gibt der Strahl nach Eintreten in einen Körper zunächst im Verlauf seiner Bahn relativ wenig Energie ab. Erst kurz bevor das geladene Teilchen vollständig stoppt, wird der größte Teil der Energie abgegeben. Diese Tiefe ist abhängig von der Energie des Strahls, so-

dass sehr präzise auf eine ganz bestimmte Tiefe hin ein Hochdosisvolumen im Patientenkörper erzeugt werden kann. Dies zählt sich insbesondere dann aus, wenn Tumoren sehr genau diagnostisch erfasst werden können und kein Risiko einer mikroskopischen Ausbreitung besteht. Außerdem ist die Dosisbelastung des Körpers mit Niedrigdosisarealen im Gegensatz z. B. zur IMRT deutlich günstiger.

Der Niedrigdosisanteil im Patienten stellt zwar in der Regel kein Risiko für akute Nebenwirkungen dar, besitzt aber das Potenzial der radiogenen Induktion von Sekundärmalignomen. Da diese sich erst mit einer zeitlichen Latenz von Jahrzehnten entwickeln können, bietet die Bestrahlung mit geladenen Teilchen vor allem in der Therapie tumorkrankter Kindern einen großen Vorteil.

Radiochemotherapie und biological response modifiers

Wie in Abschnitt 4.2.1 erläutert, wird der primäre biologische Effekt der Strahlentherapie im Strangbuch bzw. Doppelstrangbuch der DNA gesehen. Eine Beeinflussung der Reparatur dieser Strangbrüche durch Medikamente stellt das Einsatzgebiet der *biological response modifiers* dar. Dabei kann zum einen in den DNA-Stoffwechsel direkt eingegriffen werden. Dies ist mit einer Reihe von Medikamenten, die sonst als Chemotherapeutika bekannt sind, möglich. Diese Therapieform wird auch als **Radiochemotherapie** bezeichnet.

Zum anderen können bestimmte (Reparatur-)Enzyme im Zellkern durch Signale von der Zelloberfläche hochreguliert oder blockiert werden. Die Beeinflussung solcher Signaltransduktionswege wird als *biological*

response modifying bezeichnet. Sie erfolgt entweder durch Antikörper, die gegen Rezeptoren auf der Zelloberfläche bzw. gegen deren Liganden gerichtet sind, oder durch *small molecules*, die in diese Signaltransduktionskette eingreifen. Ein bereits in Studien erprobtes Einsatzgebiet solcher Substanzen stellt die Behandlung von HNO-Tumoren dar.

4.2.3 Zukunft der Strahlentherapie

Die technischen und biologischen Fortschritte in der Strahlentherapie zielen letztlich darauf ab, höhere Strahlendosen bei besserer Verträglichkeit applizieren zu können. In Analogie zur Pharmakologie kann auch von der therapeutischen Breite der Strahlentherapie gesprochen werden, die durch die modernen Verfahren erweitert werden kann. Für das Verständnis dieser innovativen Denkansätze ist es wichtig, die Strahlentherapie nicht als ablatives Verfahren wie eine chirurgische Methode zu betrachten, sondern die verabreichte Dosis eher wie ein streng lokal applizierbares Medikament zu verstehen.

Literatur

- Freund WA. Ein mit Röntgenstrahlung behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. *WMW* 1897; 47: 428–34.
- Lohr F, Wenz F. *Strahlentherapie kompakt*. München: Urban & Fischer 2007.
- Herrmann T et al. *Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig*. München: Elsevier 2006.
- Wannenmacher M et al. *Strahlentherapie 2013*. Berlin: Springer Berlin 2013.